

Azərbaycan Onkologiya Jurnalı

Milli
Onkologiya
Mərkəzi



National
Center of
Oncology

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə
Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzi
Onkoloqların Elmi Cəmiyyəti

YARIM İLLİK ELMİ-PRAKTİKİ JURNAL

BAŞ REDAKTOR

akademik C.Ə.Əliyev

Baş redaktorun müavini
professor M.Q.Məmmədov

REDAKSİYA HEYYƏTİ

Ə.C.Əliyev, tibb üzrə elmlər doktoru, professor
A.R.Əliyev, tibb üzrə elmlər doktoru, dosent
İ.H.İsayev, tibb üzrə elmlər doktoru, professor
Ə.X.Kərimov, tibb üzrə elmlər doktoru, professor
S.R.Qiyasbəyli, tibb üzrə elmlər doktoru, dosent
F.Ə.Mərdanlı, tibb üzrə elmlər doktoru, professor
Ə.Ə.Soltanov, tibb üzrə elmlər doktoru
R.A.Hüseynova, tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
R.S.Zeynalov, tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

Jurnalın məsul katibi
K.K.Nurubəyli

EDITOR-IN-CHIEF

J.A.Aliyev, academician

Deputy Chief Editor
M.G.Mammadov, professor

EDITORIAL BOARD

A. J.Aliyev, professor, Ph.D., Sc.D.
A.R.Aliyev, Ph.D., Sc.D.
I.H.İsayev, professor, Ph.D., Sc.D.
A.Kh.Karimov, professor, Ph.D., Sc.D.
S.R.Giyasbəyli, Ph.D., Sc.D.
F.A.Mardanlı, professor, Ph.D., Sc.D.
A.A.Soltanov, Ph.D., Sc.D.
R.A.Huseynova, Ph.D.
R.S.Zeynalov, Ph.D.

Executive secretary of the journal
K.K.Nurubeyli

JURNAL 1995-Cİ İLDƏ YARADILIB

ISSN 2413-0044

Redaksiyanın ünvanı:
370011, Bakı şəh.,
H.Zərdabi küç., 79 B.

Korrektor: Ş. Ş. Əliyeva
Dizayner: K. Ə. Məcidov

Tel: (+99412) 537-08-11 (2946)

Jurnalın elektron versiyası Milli Onkologiya
Mərkəzinin rəsmi saytında yerləşdirilib:
www.mom.gov.az

2'18

Çapa imzalanmışdır 14.12.2018.
Kağız formatı 60x84 1/8. Fiziki ç.v. 16
Sifariş № 874. Tiraj 100



mətbəəsində çap edilmişdir.

*Azərbaycan Respublikasının Ədliyyə Nazirliyi
Mətbu nəşrlərin reystrinə daxil edilmə nömrəsi
№ 3930, 21.11.2014-cü il tarixindən*

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR

- Д.А. Алиев, Н.Р. Алиева*
6 **Факторы, влияющие на частоту и степень выраженности хронического радиационного проктита у больных раком шейки матки**
- G.R.Hacı, Ü.Z.Nəbizadə, N.H.Quliyeva, A.T.Əliyev, K.İ.Kazımov, R.N.Rzayev, İ.H.İsayev*
11 **“Tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında saxlanması zamanı” aparılan distansion şüa müalicəsinin erkən sol süd vəzi xərçəngində tətbiqi**
- T.H.Məmedova, M.K.Məmedov*
17 **Клинико-патологические, иммунологические и терапевтические аспекты изучения гепатита С у больных раком молочной железы**
- L.Z.Ağabəyli, Ə.Z.İbrahimov, H.E.Əsgərova, F.Z.İsmayılova*
22 **Qalxanvari vəzin düyünlü törəmələrinin differensial diaqnostikasında onkoloji riskin qiymətləndirmə indeksinin hesablanması və tətbiqi**
- K.Polireddi, R.Donq, Q.Rid, C. Yu, P. Çen, S. Williamson, P.Vaylet, Z.Peseto, E.Qudvin, F.Fən, M. Levin, J.Drisko, Q.Çen*
30 **Yüksək dozalı parenteral askorbat mədəalti vəz xərçənginin boyumə və metastazını ləngidir: təsir mexanizmləri və I/II a fazalarda tədqiqatlar**
- A.Q.Qasımov, F.D.Həsənov, A.R.Əliyev, R.S.Zeynalov, R.E.Kərimbəyli*
39 **Mədə xərçəngi ilə xəstələrdə perioperasion dövrdə elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadilələrində olan dəyişikliklərin tənzimləyici terapiyasının nəticələri**
- H.G.Kuliyeva, H.M.Askеров, P.P.Kaziyeva, Z.M.Gasanova, G.G.Nasirova, G.Gadji*
46 **Тактика лечения местно-распространенного рака прямой кишки**
- QISA MƏLUMATLAR**
- Ə.X.Kərimov, N.Ə.Əsgərov, R.S.Zeynalov, F.Ə.Zeynalov, S.Seyranqızı*
50 **Mədəalti vəzi xərçəngi olan xəstələrdə cərrahi əməliyyatının həcmnin təhlili**
- Ə.T. Əmiraslanov, S.İ. Səfərova*
53 **Müxtəlif differensiasiyalı endometrial adenokarsinomaların müqayisəli elektron-mikroskopik səciyyəsi**
- A.A.Nuriyeva*
56 **Dölün xroniki plasental çatışmazlığının inkişafının proqnozlaşdırılması markerləri**
- И.А.Багиров*
60 **Сезонная динамика заболеваемости населения острым лимфобластным лейкозом в зависимости от возраста**
- N.Ə.Əsgərov, A.R.Əliyev, R.S.Zeynalov, F.H.Quliyev, T.E.Hüseynov*
64 **Aşağı boş venanın şiş trombu ilə peritonarxasi sahənin liposarkoması**
- Ф. X. Ибрагимова*
68 **Функциональные морфологические особенности при остром повреждении легких. (Экспериментальные исследования)**
- Ф.А.Марданлы, А.Н.Мамедов*
71 **Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований губы, полости рта и глотки в Шеки-Загатальском экономическом регионе**
- A.T.Əliyev, K.İ.Kazımov, R.R.Qaziyeva, G.R.Hacı*
74 **2013-2018-ci illərdə stereotaktik şüa terapiyası aparılmış xəstələrin müalicə nəticələrinin təhlili**

- 76 *N.V. Kərimova, N.M. Əmirəliyev*
Qırtlaq xərçənginin orqansaxlayıcı cərrahi müalicə metodları
- 78 *M.S.Mahmudov*
Kəskin leykozlu xəstələrdə həyat keyfiyyətinin tədqiqi xüsusiyyətləri
- 81 *Л.М.Ибишева*
Заболееваемость и смертность от рака яичниковв Гянджа-Газахском экономическом регионе
- 84 *A.Y.Qaziyev, D.A.Zeynalli, F.A.Mərdanlı*
Azərbaycan Respublikasında 2017-ci ildə əhalinin sümük və yumşaq toxuma sarkomaları ilə xəstələnməsi
- 86 *A.M.Bağirov*
Sporadik sinxron bilateral böyrəklərin həcmli törəmələri: klinik müşahidələrimiz və seçilən müalicə taktikası haqqında
- 90 *N.S.Şahməmmədov, G.H.Qəmbərova, İ.N.Şahməmmədli*
Qida borusu xərçənginin aşkarlanmasında qeyri-şüa diaqnostik metodların rolu

ORIGINAL ARTICLES

- J. Aliyev, N. Aliyeva*
6 Factors influencing the incidence and severity of chronic radiation proctitis in cervix cancer patients
- G. Haji, U. Nabizade, N. Guliyeva, A. Aliyev, K. Kazimov, R. Rzayev, I. Isayev*
11 Effectiveness of the optical surface detector system in set-up process in patients with breast cancer - comparative analysis with conventional modalities
- T. Mamedova, M. Mamedov*
17 Clinical, pathological, immunological and therapeutical aspects of study of viral C hepatitis study at breast cancer patients
- L. Aghabayli, A. Ibrahimov, H. Askarova, F. İsmayilova*
22 Estimation and implementation of oncological risk index on differential diagnostics of thyroid nodules
- K. Polireddy, R. Dong, G. Reed, J. Yu, P. Chen, S. Villiamson, P. Violet, Z. Pessetto, A. Godwin, F. Fan, M. Levine, J. Drisko, Q. Chen*
30 High dose parenteral ascorbate inhibited pancreatic cancer growth and metastasis: mechanisms and a phase I/II a study
- A. Gasimov, F. Hasanov, A. Aliyev, R. Zeynalov, R. Kerimbeyli*
39 Results of correction of carbohydrate and electrolyte metabolism disorders for the gastric cancer patients in the perioperative period
- N. Kulieva, N. Askerov, R. Kazieva, G. Nasirova, Z. Hasanova, G. Haji*
46 Treatment modality of local advanced rectal cancer

BRIEF COMMUNICATIONS

- A. Kerimov, N. Askerov, R. Zeynalov, F. Zeynalov, S. Seyrangizi*
50 Analysis of the choice of the scope of surgical intervention in patients with pancreatic cancer
- A. T. Amiraslanov, S. İ. Safarova*
53 Elektron-microscopic characterization of endometrial adenocarcinomain differentiation various
- A. Nuriyeva*
56 Markers of prediction of the development of chronic placentary insufficiency of fruit
- I. Bagirov*
60 Seasonal dynamics of morbidity rate of acute lymphoblastic leukemia depending on age
- N. Askerov, A. Aliyev, R. Zeynalov., F. Guliyev., T. Huseynov*
64 Retroperitoneal liposarcoma with vena cava inferior thrombus
- F. H. Ibrahimova*
68 Functional morphological features in acute damage of lungs. (Experimental studies)
- F. Mardanli, A. Mamedov*
71 Morbidity and mortality of lip, oral and pharyngeal cancer in Sheki-Zagatala economic region
- A. Aliyev, K. Kazimov, R. Kaziyeva, G. Haji*
74 Analysis of results of patients treated with stereotactic radiation therapy between 2013 and 2018 years

- N.Karimova, N.Amiraliyev*
76 **The organ – preserved operation treatment methods of larynx cancer**
- M.S. Mahmudov*
78 **Research features of quality of life in acute leukemia patients**
- L.Ibisheva*
81 **Morbidity and mortality of ovarian cancer in Ganja-Gazakh economic region**
- A.Gaziyev, D. Zeynalli, F. Mardanli*
84 **Incidence of malignant tumors of bone and soft tissue sarcoma in the Republic of Azerbaijan in 2017**
- A.Bagirov*
86 **Synchronous sporadic bilateral renal masses: our clinical experience and treatment options**
- N.Shahmamedov, G.Gambarova, I.Shahmamedli*
90 **The role of none x-ray methods in the revealing of esophageal cancer**

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЧАСТОТУ И СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ПРОКТИТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Д.А. Алиев, Н.Р. Алиева
Национальный центр онкологии, г.Баку

FACTORS INFLUENCING THE INCIDENCE AND SEVERITY OF CHRONIC RADIATION PROCTITIS IN CERVIX CANCER PATIENTS

J. Aliyev, N. Aliyeva

In this study factors influencing the incidence and severity of chronic radiation proctitis (CRP) in cervix cancer patients after radio- and radiochemotherapy treatment has been analyzed. As a result of this study it was defined that the incidence and severity of CRP depends of different factors, but mainly on the radiation dose and radiation treatment technique (conventional or conformal radiation therapy).

Also, factors like patient's age, disease stage, and presence of diabetes can significantly influence the incidence and severity of chronic radiation proctitis. CRP with different severity of symptoms occurs mainly in a period of more than 12 month later from the ending of radiation therapy.

Key words: cervix cancer, chronic radiation proctitis, chemoradiotherapy.

Химиорадитерапия (ХРТ) является одним из основных методов лечения больных раком шейки матки (РШМ), особенно при распространенных формах опухоли, и входит в программы многокомпонентного лечения [1,2,3].

Хронический радиационный проктит (ХРП) составляет основу поздней лучевой патологии у больных РШМ. Несмотря на разработку новых режимов облучения (3DCRT, IMRT, VMAT и др.), позволяющих подвести адекватную канцерцидную дозу к опухоли, минимизируя повреждения окружающих здоровых тканей, у значительного числа больных формируются постлучевые осложнения, проявления которых существенно снижают качество их жизни [4,5,6].

По мере расширения сферы использования лучевой терапии число ее осложнений возрастало. Это дало основание включить данную патологию в МКБ: К.52.0 Радиационный (лучевой) колит и гастроэнтерит [2].

Частота радиационных поражений кишечника по данным разных авторов весьма вариабельна. Так, например, у больных РШМ, излеченных с помощью лучевой терапии в самостоятельном виде или в комбинации с химиотерапией, лучевые осложнения со стороны прямой кишки, в среднем, выявляются у 20-30% пациенток, достигая в некоторых наблюдениях до 45-50% [7,8,9].

Столь значимые различия по этому вопросу, в первую очередь, несомненно, связаны с несовершенством классификации RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for

Research and Treatment of Cancer) [10]. Эта классификация, дополненная шкалой LENT-SOMA, применяется в большинстве радиологических центрах и, по сути, является чисто клинической системой оценки пострadiационных повреждений прямой кишки [11]. В то же время реакция со стороны слизистой прямой кишки на лучевое лечение РШМ наблюдается очень часто и может протекать незаметно для больной [12]. Отсутствие жалоб еще не свидетельствует об отсутствии лучевого проктита. В легкой степени его проявления могут протекать столь незаметно, что больные, особенно не очень внимательные к себе, их просто не замечают [3,4,5].

В этой ситуации эндоскопическое исследование представляет собой один из наиболее достоверных методов, подтверждающих наличие ХРП, особенно при минимальных признаках поражения [6,7,13].

В настоящее время для эндоскопической характеристики патологических изменений со стороны слизистой прямой кишки после радиотерапии используется Венская ректоскопическая классификация (Vienna Rectoscopy Score - VRS), разработанная Европейским обществом эндоскопии желудочно-кишечного тракта (European Society for Gastrointestinal Endoscopy – ESGE) [14]. Эта классификация является высокоинформативным методом для описания патологических изменений слизистой прямой кишки после ХРТ. По сравнению с клинической классификацией RTOG/EORTC-LENT-SOMA, классификация VRS позволяет описывать минимальные повреждения слизистой прямой кишки при отсутствии клинической симптоматики [14,15].

Частота возникновения ХРП зависит от многих факторов, главным из которых является доза облучения [2,3,4]. Существенное влияние на частоту и степень выраженности ХРП оказывают факторы риска:

- низкий ИМТ (небольшая толщина подкожно-жирового слоя);
- дефекты иммунитета (СПИД, сопутствующая химиотерапия и другие);
- пожилой возраст;
- наличие в анамнезе абдоминальных оперативных вмешательств (риск спаек);
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- воспалительные неинфекционные заболевания кишечника;
- воспалительные заболевания других тазовых органов;

Наличие в анамнезе этих факторов значительно повышает риск развития ХРП [2,3,4].

Цель исследования. Целью данного исследования послужил анализ факторов, влияющих на частоту и степень выраженности ХРП у больных РШМ, получавших ХРТ.

Материалы и методы. В исследование включено 403 больных, которым в Национальном центре онкологии Минздрава Азербайджанской Республики

в 2015-2016 гг. по поводу гистологически верифицированного РШМ проводилась ХРТ. Из 403 больных у 123 (30,5%) пациенток в разные сроки наблюдения развился ХРП. Клиническая характеристика 123 анализируемых больных представлена в таблице 1.

Основное количество больных находилось в возрастных группах 46-55 лет – 51 (41,5%) пациентка и 56-65 лет – 33 (26,8%) пациентки. Среди анализируемых больных наиболее часто имела место III А стадия заболевания – 37 (30,1%) и III В стадия – 42 (34,2%). У 36 (29,3%) больных имелся сопутствующий диабет I-II степени.

Дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтическом аппарате или линейных ускорителях Clinac фирмы Varian, оснащенных многолепестковыми коллиматорами и фотонными пучками излучения энергией 6 -15 МэВ.

При облучении на гамма-терапевтическом аппарате применялись планирующие программы с реализацией плана в 2D объеме (конвенциональная лучевая терапия) – 26 (21,1%) больных.

При облучении на линейном ускорителе применялись планирующие дозиметрические программы с реализацией плана в 3D объеме (конформная лучевая терапия) – 51(41,5%) больная. При этом использовались технологии:

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Возраст	Количество больных	%%
35-45 лет	29	23,6
46-55 лет	51	41,5
56-65 лет	33	26,8
> 65 лет	10	8,1
Всего	123	100,0
Стадия		
II А	19	15,7
II В	25	20,3
III А	37	30,1
III В	42	34,2
Всего	123	100,0
Сопутствующий диабет		
Больные без диабета	87	70,7
Больные с диабетом I степени	21	17,1
Больные с диабетом II степени	15	12,2
Всего	123	100,0
Режим и методы планирования радиотерапии		
2 DRT	26	21,1
3 D (3DCRT+VMAT)	51	41,5
3 D (3DCRT+VMAT)+ХТ	46	37,4
Всего	123	100,0

3DCRT – формирование трехмерной области облучения, стремящейся повторить форму опухоли с целью снижения дозы радиации на здоровые ткани.

IMRT (intensity-modulated radiation therapy) — модулированная по интенсивности радиотерапия.

VMAT (volumetric arc therapy) - волюметрическая арк-терапия.

Применение этих новейших прецизионных технологий дистанционной радиотерапии позволяет значительно снизить дозы на окружающие органы и ткани.

46 (37,4%) больных получили лучевую терапию в режиме планирования 3DCRT в сочетании с химиотерапией.

Дистанционная лучевая терапия проводилась в режиме стандартного фракционирования - разовая очаговая доза (РОД) 1,8-2,0 Гр; суммарная очаговая доза (СОД) 45-50 Гр. На первом этапе объем облучения включал первичную опухоль и региональные узлы таза. При наличии метастатических лимфатических узлов СОД доводилась до 60 Гр.

На втором этапе проводилось внутриволостное облучение (брахитерапия) только первичной опухоли в двух режимах фракционирования: 1) РОД 7,0 Гр; СОД 28 Гр – 4 фракции; 2) РОД 9,0 Гр; СОД 18 Гр – 2 фракции.

46 больным лучевая терапия проводилась на фоне химиотерапии: Цисплатин 40 мг/ м² 1 раз в неделю в течение 5 недель.

В зависимости от времени возникновения ХРП все больные распределены на 4 группы (таблица 2).

тельности времени после окончания ХРТ. Наиболее часто манифестация ХРП наблюдалась в сроки 7-12 месяцев – 36 (29,3%) больных и в сроки 13-18 месяцев – 40 (32,5%) больных.

Всем больным в разные сроки после окончания ХРТ кроме клинического обследования проводилась колоноскопия. Оценка поздних лучевых реакций со стороны слизистой прямой кишки проводилась в соответствии с эндоскопической классификацией VRS.

Учитывая достаточный объем наблюдений, нормальное распределение в анализируемых группах, для определения статистической значимости полученных результатов использовался t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Полученные результаты. Анализ частоты и степени выраженности ХРП у больных РШМ после окончания радиотерапии показывает, что эти показатели достоверно возрастают с увеличением сроков наблюдения (таблица 3). Наиболее часто осложнения радиотерапии возникают в сроки 7-12 месяцев (29,3%) и 13-18 месяцев (32,5%). При этом обращает на себя внимание, что в ранние сроки эти осложнения носят невыраженный характер, достоверно усиливаясь в более поздние сроки.

В нашем исследовании ХРП 1-2 степени чаще всего наблюдался через 3-6 месяцев после окончания радиотерапии - 89,5%. В сроки 19-24 месяца этот показатель существенно снижался - 17,9% (разница статистически достоверна, $p < 0,05$). В то же время

Таблица 2. Распределение больных по группам в зависимости от сроков возникновения ХРП

Время возникновения ХРП	Количество больных	%%
I группа 3-6 мес.	19	15,4
II группа 7-12 мес.	36	29,3
III группа 13-18 мес.	40	32,5
IV группа 19-24 мес.	28	22,8
Всего	123	100,0

Таблица 3. Частота и степень выраженности ХРП в зависимости от сроков их возникновения

Время возникновения ХРП	Количество больных	Степень реакции ХРП (оценка по VRS)			
		1 - 2		3 - 4	
		n	%%	n	%%
I группа 3-6 мес.	19	17	89,5± 7,0	2	10,5± 7,0
II группа 7-12 мес.	36	24	66,7± 7,8	12	33,3± 7,8
III группа 13-18 мес.	40	19	47,5± 7,9	21	52,5± 7,9
IV группа 19-24 мес.	28	5	17,9± 7,2	23	82,1± 7,2
Всего	123	65	52,9± 4,5	58	47,1± 4,5

Необходимо отметить, что частота ХРП существенно увеличивалась с увеличением продолжи-

тельности ХРП 3-4 степени достоверно чаще развивался в сроки 13-18 месяцев (52,5%) и 19-24 месяца (82,1%) по

сравнению с более ранними сроками после окончания радиотерапии ($p < 0,05$).

Следующим фактором риска, существенно влияющим на частоту и степень выраженности ХРП, являлся возраст больных РШМ (таблица 4). У молодых больных (возрастные группы 35-45 лет и 46-55 лет) ХРП в основном соответствовал 1-2 степени - 72,4% и 58,8%, соответственно. Аналогичные показатели у пожилых больных (56-65 лет и старше 65 лет) были достоверно ниже ($p < 0,05$). Анализ частоты ХРП 3-4 степени в зависимости от возраста больных выявил обратную зависимость. У пожилых больных частота ХРП 3-4 степени была статистически достоверно выше по сравнению с молодыми больными.

чительно чаще имел место у больных с IIIA и IIIB стадиями (таблица 5).

Анализ частоты и степени выраженности ХРП у больных РШМ показал, что наиболее значимым фактором риска возникновения этого осложнения является режим планирования облучения. Весьма серьезные различия в частоте и степени выраженности ХРП выявляются у больных, получавших конвенциональное облучение (2DRT) или конформное облучение (3DCRT или VMAT)). Сочетание лучевой терапии с химиотерапией также увеличивает частоту и степень выраженности ХРП (таблица 6).

При использовании конвенционального 2DRT облучения на гамма-терапевтическом аппарате ХРП

Таблица 4. Частота и степень выраженности ХРП в зависимости от возраста

Возраст в годах	Количество больных	Степень реакции ХРП (оценка по VRS)			
		1 - 2		3 - 4	
		n	%%	n	%%
35-45	29	21	72,4± 8,3	8	27,6± 8,3
46-55	51	30	58,8± 6,8	21	41,2± 6,8
56-65	33	12	36,4± 8,4	21	63,6± 8,4
> 65	10	2	20,0± 12,6	8	80,0± 12,6
Всего	123	65	52,9± 4,5	58	47,1± 4,5

Таблица 5. Частота и степень выраженности ХРП в зависимости от стадии РШМ

Стадия заболевания	Количество больных	Степень реакции ХРП (оценка по VRS)			
		1 - 2		3 - 4	
		n	%%	n	%%
IIA	19	14	73,7± 10,1	5	26,3± 10,1
IIIB	25	16	64,0± 9,6	9	36,0± 9,6
IIIA	37	18	48,6± 8,2	19	51,4± 8,2
IIIB	42	17	40,5± 7,5	25	59,5± 7,5
Всего	123	65	52,9± 4,5	58	47,1± 4,5

В исследование были включены больные со IIA-IIIB и IIIA-IIIВ стадиями РШМ. У больных со IIA и IIВ стадиями частота ХРП 1-2 степени наблюдалась достоверно выше по сравнению с больными с IIIA и IIIВ стадиями. В то же время ХРП 3-4 степени зна-

3-4 степени наблюдался у 61,5% больных. В то же время конформная лучевая терапия с реализацией плана в 3D объеме позволяла достоверно снизить частоту ХРП 3-4 степени - 39,2% больных ($p < 0,05$).

Включение химиотерапии в программу кон-

Таблица 6. Частота и степень выраженности ХРП у больных РШМ в зависимости от режима планирования радиотерапии

Режим планирования радиотерапии	Кол-во больных	Степень реакции ХРП (оценка по VRS)			
		1 - 2		3 - 4	
		n	%%	n	%%
2 DRT	26	10	38,5± 9,5	16	61,5± 9,5
3 D (3DCRT+VMAT)	51	31	60,8± 6,8	20	39,2± 6,8
3 D (3DCRT+VMAT)+ХТ	46	24	52,2± 7,4	22	47,8± 7,4
Всего	123	65	52,9± 4,5	58	47,1± 4,5

Таблица 7. Частота и степень выраженности ХРП у больных РШМ с сопутствующим диабетом

Сопутствующий диабет	Кол-во больных	Степень реакции ХРП (оценка по VRS)			
		1 - 2		3 - 4	
		n	%%	n	%%
Больные без диабета	87	48	55,2± 5,3	39	44,8± 5,3
Больные с диабетом I степени	21	10	47,6± 10,8	11	52,4± 10,8
Больные с диабетом II степени	15	7	46,7± 12,8	8	53,3± 12,8
Всего	123	65	52,9± 4,5	58	47,1± 4,5

формной лучевой терапии повышало эффективность лечения больных РШМ. Однако, при этом несколько увеличивалась частота ХРП 3-4 степени - 47,8% больных. Несмотря на это, частота выраженных осложнений при химиорадиотерапии была все же значительно ниже по сравнению конвенциональным 2DRT облучением.

Кроме выше перечисленных факторов на частоту и степень выраженности ХРП оказывают влияние сопутствующие заболевания. В частности, нами проведен анализ влияния наличия сопутствующего диабета на частоту и степень выраженности ХРП у больных РШМ, получавших ХРТ (таблица 7). Проведенный сравнительный анализ показал, что у больных без сопутствующего диабета частота ХРП 3-4 степени отмечалась в 44,8% случаев. При наличии сопутствующего диабета этот показатель несколько повышался – 53,3% больных (разница статистически недостоверна, $p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, проведенный анализ факторов, влияющих на частоту и степень выраженности ХРП, у больных РШМ, получавших радиотерапию или химиорадиотерапию, позволяет прийти к следующим выводам:

Частота возникновения и степень выраженности ХРП зависит от многих факторов, главным из которых является доза и режим планирования облучения (конвенциональная или конформная лучевая терапия).

Существенное влияние на частоту и степень выраженности ХРП также оказывают такие факторы риска, как возраст больных, стадия заболевания и наличие сопутствующего диабета. Перечисленные факторы значительно повышают риск развития ХРП.

ХРП разной степени выраженности наиболее часто наблюдаются в сроки свыше 12 месяцев после окончания ХРТ. В то же время нередко эти осложнения могут иметь место и в более ранние сроки – 3-12 месяцев. Следовательно, для профилактики, своевременного выявления и лечения поздних лучевых повреждений слизистой прямой кишки необходимо систематическое эндоскопическое обследование сразу через три месяца после окончания ХРТ.

Ключевые слова: Рак шейки матки, хронический радиационный проктит, химиорадиотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

- Guo G, Yu F, Wang X et al. A randomized controlled clinical trial of formalin for treatment of chronic hemorrhagic radiation proctopathy in cervical carcinoma patients. Support Care Cancer. 2015, v.23, p.441-446.
- Бурковская В.А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника: научное издание // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга. 2013, N 3-4, с. 18-24.
- Grodsky M., Sidani S. Radiation proctopathy. //Clin. Colon. Rectal surg. 2015, 28, v.103-111.
- Vanneste G., Van De Voorde, De Ridder R. et al. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat.// Int.J. Colorectal Dis. 2015, v. 30, p.1293- 1303.
- Shadad A, Sullivan F, Martin J, et al. Gastrointestinal radiation injury: prevention and treatment. //World J Gastroenterol. 2013,v.19,p.199-208.
- Karamanolis G, Psatha P, Triantafyllou K. Endoscopic treatments for chronic radiation proctitis. //World J Gastrointest Endosc. 2013, v.5, p.308-312.
- Hanson B, MacDonald R, Shaikat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. //Dis Colon Rectum. 2012, v.55, p.1081-1095.
- Rustagi T, Mashimo H. Endoscopic management of chronic radiation proctitis. //World J Gastroenterol. 2011, v.17, p.4554-4562.
- Henson C. Chronic radiation proctitis: issues surrounding delayed bowel dysfunction post-pelvic radiotherapy and an update on medical treatment. //Therap Adv Gastroenterol. 2010, v.3,p.359-365.
- Cox J., Stetz J., Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995. N31, p. 1341 - 1346.
- Common terminology criteria for adverse events. Version 4.3. Available at: [http:// evs.nci.nih.gov/ftp1/ CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReferens_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReferens_8.5x11.pdf). Update June 14, 2010.
- Sarin A, Safar B. Management of radiation proctitis. // Gastroenterol Clin North Am. 2013, v.42, p.913-925.
- Weiner J, Wong A, Schwartz D et al. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. World J Gastroenterol. 2016, v. 22, p.6972-6986.
- Wachter S, Gerstner N, Goldner G et al. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. //Radiother Oncol. 2000, v.54, p.11-19.
- Goldner G, Tomicek B, Becker G et al. Proctitis after external-beam radiotherapy for prostate cancer classified by Vienna Rectoscopy Score and correlated with EORTC/RTOG score for late rectal toxicity: results of a prospective multicenter study of 166 patients. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007, v.67, p.78-83.

"TƏNƏFFÜSÜN DƏRİN İNSPIRASIYA FAZASINDA SAXLANMASI ZAMANI" APARILAN DİSTANSİON ŞÜA MÜALİCƏSİNİN ERKƏN SOL SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİNDƏ TƏTBİQİ

G.R.Hacı, Ü.Z.Nəbizadə, N.H.Quliyeva, A.T.Əliyev, K.İ.Kazımov, R.N.Rzayev, İ.H.İsayev
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

EFFECTIVENESS OF THE OPTICAL SURFACE DETECTOR SYSTEM IN SET-UP PROCESS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER - COMPARATIVE ANALYSIS WITH CONVENTIONAL MODALITIES

G.Haji, U.Nabizade, N.Guliyeva, A.Aliyev, K.Kazimov, R.Rzayev, I.Isayev

The aim of our study is to examine the dosimetric differences of planning target volume and normal tissues between deep inspiration breath hold (DIBH) technique and free inspiration (conventional) radiotherapy during postoperative irradiation of left-sided early stage breast cancer.

Keywords: left breast cancer, heart, coroner artery, radiotherapy planning.

Süd vəzi xərcənginin (SVX) müalicə taktikası xəstəliyin mərhələsindən asılı olub, multimodal müalicənin komponentləri kimi cərrahiyyə, şüa, kimya və hormon terapiyasından istifadə olunur (1). Şüa müalicəsinin geniş tətbiqi həm lokoregional residivlərin azalması, həm də ümumi yaşama göstəricilərində mühüm dərəcədə artımla nəticələnmişdir (2-4). SVX-də xəstələrin ölümünün əsas səbəbləri bədxassəli prosesin progressivləşməsi ilə yanaşı, həm də antineoplastik müalicənin fəsadlarıdır. Xüsusilə sol SVX diaqnozuyula şüa müalicəsi aparılmış xəstələrdə gec dövrdə meydana gələn ürək-ağciyər fəsadları letallığı əhəmiyyətli dərəcədə artırır (5-7). Ürək və tac damarlardakı gec əlavə təsirlərə bağlı artan letallıq, şüa müalicəsinin SVX-nin ümumi sağqalma göstəricilərinə müsbət təsirini statistik əhəmiyyətli dərəcədə azaldır (8-10).

Şüa müalicəsinin ürəyə olan əlavə təsirləri ilə bağlı aparılan elmi araşdırmalara görə ürəyin ortalama dozası və koronar arteriya xəstəlikləri arasında düz mütənəsb şəkildə artım qeyd edilmişdir (11). Ürək, koronar arteriya və ağciyər dozalarının azaldılması üçün tətbiq edilən fərqli şüa müalicəsi taktikası və planlama texnikaları bir sıra tədqiqatın əsas araşdırma mövzusu olmuşdur. Tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında saxlanması (DIBH) texnikası ilə aparılan radioterapiya (RT) bu metodlar arasında ən uğurlu və praktik metoddur (12,13). Tədqiqatın əsas məqsədi ölkəmizdə yaxın zamanda tətbiq olunmağa başlanmış bu texnika ilə RT alan erkən mərhələ SVX-li xəstələrdə PTV və normal toxumaların məruz aldığı dozaların dəyərləndirilməsidir.

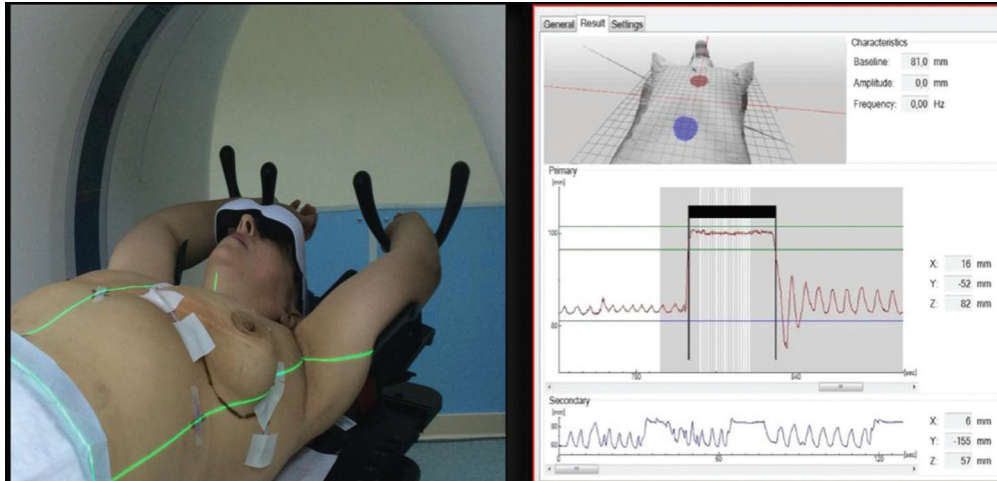
Material və metodlar. Tədqiqatasüd vəzi qoruyucu cərrahiyyə (SVQC) icra olunmuş, şüa müalicəsi göstərişi olan erkən mərhələ sol SVX diaqnozlu və DIBH metodunun tətbiqi ilə əlaqədar meyarlara cavab verən xəstələr daxil edilmişdir. Bu meyarlar hədəf həcmnin

ürəyə yaxınlığı, ağciyər xəstəliklərinin olmaması, pasientin metodun tətbiqi ilə əlaqədar təlimatları düzgün mənimsəməsi olmuşdur. Tədqiqat populyasiyası 16-sı (43%) I mərhələ, digərləri II mərhələ olmaqla cəmi 37 ardıcıl xəstədən ibarət olmuşdur. Qrupun yaş ortalaması $48,2 \pm 10,9$ il, orta bədən kütlə indeksi $26,6 \pm 4,1$ kq/m² olmuşdur.

Pasientlər DIBH texnikasının tətbiqi ilə əlaqədar lazımi təlimdən keçirilmişdir. Təlimdən sonra xəstələr ikiqollu süd vəzi lövhəsinə qollar baş üstünə qaldırılmış vəziyyətdə yerləşdirilmişdir. Müalicəyə uyğun pozisiya təmin edildikdən sonra C-RAD Sentinel™ lazer əsaslı optik səthi detektor sistemindən istifadə olunaraq hədəf nöqtə təyin olunmuş, xəstənin dərisi üzərində planlama lazerlərinin müvafiq kəsişmə nöqtələri işarələnmişdir (şəkil 1). Xəstələrin müalicəyə adaptasiyasını yüksəltmək məqsədilə 3D optik eynəkdən istifadə olunmuşdur. Kompüter tomoqrafik simulyasiya (KTS) ikili - audio və video bələdçidən istifadə olunmaqla tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında nəfəs saxlayaraq və sərbəst tənəffüs hərəkətləri zamanı aparılmışdır. Simulyasiya əsnasında Sentinel™ sisteminin köməyi ilə hər xəstədə nəfəs saxlama müddətində müəyyən amplituda intervalı seçilmiş və şüalanmanın yalnız bu fərdi intervalda tətbiqinə qərar verilmişdir. Ürəyin - döş qəfəsi divarı və hədəf həcmdən uzaqlığına görə pasiyentin bu texnikadan fayda görmə ehtimalı qiymətləndirilmişdir. Simulyasiyadan sonra hər iki vəziyyətdə (tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında nəfəs saxlanaraq və sərbəst tənəffüs hərəkətləri əsnasında) əldə olunan 2.5 mm ardıcılıqla tomoqrafik təsvirlər planlama sisteminə (Eclipse Version 13.0) ötürülmüşdür. Hər bir xəstə üçün bütün tomoqrafik kəsiklər üzərində Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) konturlama tövsiyələri əsasında hədəf həcm və normal orqanlar təyin edilmişdir. Ürək

kameraları və tac arteriyalar Feng et al. tərəfindən tərtib olunmuş atlas əsasən konturlanmışdır (14) (Şəkil 2). Klinik hədəf həcm (CTV) olaraq süd vəzi, şiş yatağı və regional limfa düyünləri təyin olunmuşdur. CTV-yə 5 mm sərhəd əlavə olunaraq planlanan hədəf həcm (PTV) formalaşdırılmışdır (Şəkil 2). Konturlama tamamlandıqdan sonra ECLIPSE planlama sisteminin köməyi ilə 3D konformal RT, intensivliyi modulyasiya edilmiş RT (IMRT) metodikası ilə distansion şüa terapiyaya (DŞT) dozimetrik hazırlıq və fiziki hesablamalar aparılmışdır.

Şüa müalicəsi xətti sürətləndirici müalicə cihazlarında yerinə yetirilmişdir. Xəstələr hər gün müalicə vəziyyətində Sentinel™ sisteminin köməyi ilə KTS zamanı seçilmiş fərdi nöqtəyə əsasən hazırlanmışdır. Hər bir müalicə fraksiyasından əvvəl nəfəs saxlama amplitudası planlama zamanı təyin edilmiş fərdi interval aralığına müvafiqliyi nəzərə alınaraq, kV-MV təsvirlər əldə edilmiş və müalicə vəziyyətinin düzgünlüyü təsdiqləndikdən sonra xəstə müalicəyə alınmışdır. Şüa müalicəsi əsnasında xəstəyə audio və video bələdçinin

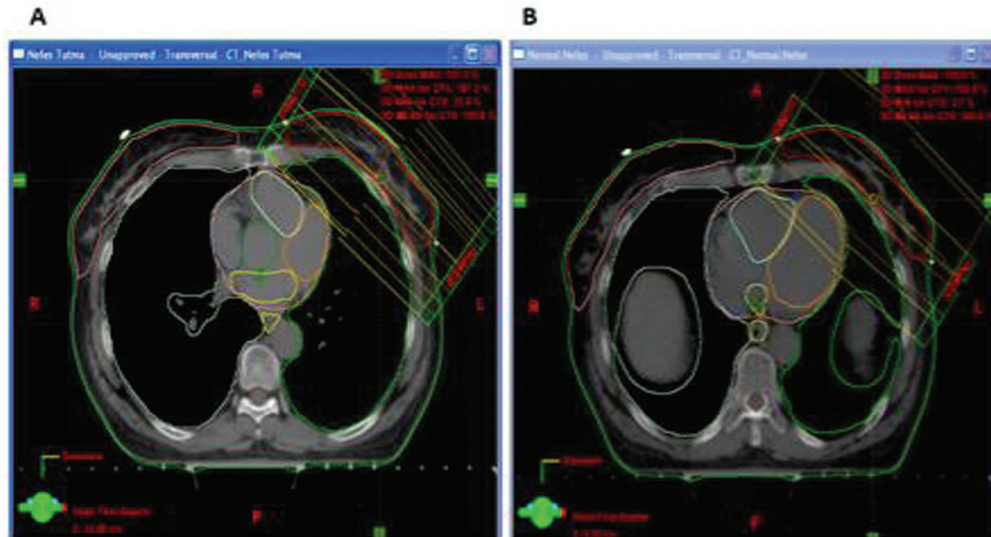


Şəkil 1: Kompüter tomoqrafik simulyasiya və Sentinel™ sistemində DIBH texnikası üçün fərdi intervalın təyini

Planlanan hədəf həcmə 2,0 Qr-dən 25 fraksiyada 50,0 Qr, şişin yatağına əlavə doza olaraq (boost) tək fraksiyada 2,0 Qr olmaqla 10,0-16,0 Qr cəmi mənbə doza təyin olunmuşdur. Şüalanma sahəsinin $\geq 90\%$ -nin təyin edilən dozanın 100% -ni alması təmin edilmişdir. Risk altında olan orqanlar QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) kriteriyalarına əsasən dəyərləndirilmişdir. Hər iki metodla aparılan planlama nəticələrinə əsasən PTV və risk altında olan orqanların məruz qaldığı dozalar doza-həcm histogramlarının köməyi ilə müqayisəli analiz edilmişdir.

köməyi ilə nəfəs saxlama ilə əlaqədar təlimatlar verilmişdir. Şüa dəstələri hədəf həcmə planlama zamanı təyin edilmiş fərdi intervala müvafiq zaman kəsiyində yönləndirilmişdir. Fərdi aralıqdan kənar amplitudalarda şüa dəstələrinin ötürülməsi avtomatik olaraq dayandırılmış və beləliklə şüa müalicəsi yalnız əvvəlcədən təyin edilmiş nəfəs saxlama dərinliyi əldə edildikdə icra olunmuşdur.

Pasiyentlərə xətti sürətləndirici cihazında hər RT seansında Sentinel™ sisteminin köməyi ilə KTS zamanı seçilmiş hədəf nöqtəyə uyğun pozisiya verilərək,



Şəkil 2: Dərin inspiriumda nəfəsin saxlanması (A) və sərbəst tənəffüs (B) zamanı planlama təsvirlərinin müqayisəsi

nəfəs saxlama diapazonu təyin edilmişdir. Yanaşı olaraq hər müalicə fraksiyasından əvvəl kV-MV portal şəkillər çəkilmişdir. Ancaq müalicə pozisiyasının düzgünlüyü təsdiqləndikdən sonra hədəf həcmnin şüalanması həyata keçirilmişdir. Şüalanma zamanı xəstəyə audio və video bələdçinin köməyi ilə nəfəs saxlama ilə əlaqədar göstərişlər verilərək şüa dəstələri hədəf həcmə yalnız nəfəs saxlama zamanı (planlamaya uyğun) yönəldilmişdir.

Statistik analiz. Tədqiqatın gedişində əldə olunan qeyri-parametrik göstəricilər üçün müstəqil t testi ilə bərabər “Mann-Whitney U” testi, variasiya dərəcəsi üçün isə - χ^2 testi istifadə edilmişdir. İki plan komplekti arasındakı dozimetrik fərqlərin statistik dəyərləndirməsində normal distribusiyalı göstəricilər üçün iki istiqamətli t testi, digərləri üçün iki istiqamətli qeyri-parametrik testlər (Vilkokson testləri) istifadə olunmuşdur. Müqayisə olunan göstəricilərin fərqi $P < 0,05$ olduqda dürüst qəbul edilmişdir.

Nəticələr. Hər bir xəstə üçün yuxarıda qeyd ediləni kimi iki tip plan hazırlanmışdır. Planlamalar qiymətləndirildiyində ilk etapda risk altında olan orqanların (RAO) məruz qaldığı dozalara diqqət yetirilmiş, əgər RAO öncədən təyin etdiyimiz kriteriyalara uyğundursa, hədəf həcmə qarşılıqlı və müqayisəli analiz edilmişdir. DIBH və ənənəvi metodla hazırlanan RT planlamalarında hədəf həcmə PTv, PTv ortalaması, PTv maksimal və PTv maks% parametrləri müqayisəli analiz edilmişdir. Hər iki qrup arasında statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilməmişdir (cədvəl 1). PTv-nin ortalaması DIBH metodunda 101.5% ikən, sərbəst nəfəs almada 101.7% qeyd edildi. PTv 95% hər iki metodda qəbul etdiyimiz kriteriyalara uyğun olub, 99% ($p=0.542$) olaraq aşkar edilmişdir.

Cədvəl 1. Planlanan hədəf həcmə müqayisəli dozimetriyası (PTv - planlanan hədəf həcm, Qy- Qrey, D maks - hədəf həcmə məruz qaldığı maksimal doza, D maks% - hədəf həcmə maksimal dozaya məruz qalan qismi)

Sərbəst nəfəs	Nəfəs tutma		p
PTv həcm, ml	1002,57 ± 750,59	992,91 ± 761,06	0,955
PTv ortalaması, Qy	50,85 ± 0,40	50,76 ± 0,62	0,527
PTv min, Qy	29,62 ± 10,13	31,29 ± 10,68	0,687
PTv 95%, Qy	47,84 ± 0,53	47,95 ± 0,92	0,542
D maks, Qy	54,90 ± 0,57	54,67 ± 0,81	0,217
D maks %	1,09 ± 0,01	1,08 ± 0,03	0,184

Doza-həcm histogramlarının dəyərləndirilməsində ürəyin maksimal (36,4 Qr vs 42,75 Qr, $p=0.022$) və ortalaması dozalarında (2,3 Qr vs 3,5 Qr, $p=0.016$), V20Gy (4,25 ± 3,39 Qr vs 2,28 ± 2,44 Qr, $p=0.014$), V40 Gy dozalarında (2,23 ± 2,44 Qr vs 0,90 ± 1,20

Qr, $p=0.009$) DIBH metodunun tətbiqi ilə statistik əhəmiyyətli azalma aşkarlanmışdır.

Tədqiqatımızda həmçinin ürəyin digər strukturlarının dozimetrik analizi müqayisəli edilmişdir. Müalicə sahəsinə daxil olan sol mədəcik DIBH meto-

Cədvəl 2. Ürək kameraları və LAD-nin DIBH və konvensional metodla RT zamanı dozimetrik qarşılaşdırılması

Sərbəst nəfəs	Nəfəs tutma		
P			
Ürək			
Ortalama, Qy	3,53 ± 1,81	2,54 ± 1,43	0,016
Maks, Qy	46,03 ± 8,39	39,59 ± 13,19	0,022
Min, Qy	0,47 ± 0,20	0,52 ± 0,20	0,254
Həcm, cc	700,0 ± 162,2	661,9 ± 179,2	0,365
V20 Qy, %	4,25 ± 3,39	2,28 ± 2,44	0,014
V40Qy, %	2,23 ± 2,44	0,90 ± 1,20	0,009
LAD			
Ortalama, Qy	15,7 ± 9,8	9,8 ± 7,9	0,006
Maks, Qy	40,62 ± 14,92	31,51 ± 17,65	0,058
Min, Qy	1,46 ± 0,37	1,40 ± 0,51	0,649
Sol mədəcik			
Ortalama, Qy	5,20 ± 3,31	3,46 ± 2,38	0,092
Maks, Qy	44,35 ± 8,72	34,34 ± 15,20	0,027
Min, Qy	0,86 ± 0,29	0,77 ± 0,27	0,254
Sağ mədəcik			
Ortalama, Qy	3,00 ± 2,21	2,13 ± 1,15	0,057
Maks, Qy	27,68 ± 18,92	16,74 ± 18,01	0,006
Min, Qy	0,85 ± 0,43	0,73 ± 0,32	0,424
Sol qulaqcıq			
Ortalama, Qy	1,06 ± 0,38	0,95 ± 0,31	0,1
Maks, Qy	5,65 ± 11,32	2,25 ± 1,00	0,092
Min, Qy	0,62 ± 0,26	0,68 ± 0,31	0,774
Sağ qulaqcıq			
Ortalama, Qy	0,93 ± 0,30	0,85 ± 0,27	0,203
Maks, Qy	1,74 ± 0,69	1,47 ± 0,42	0,069
Min, Qy	0,58 ± 0,20	0,54 ± 0,17	0,726

duyla şüa sahəsindən uzaqlaşmış və dozası azalmışdır. Sol mədəciyin ortalama dozası ($5,20 \pm 3,31$ Qr vs $3,46 \pm 2,38$ Qr, $p=0.092$), maksimal dozası ($44,35 \pm 8,72$ Qr vs $34,34 \pm 15,20$ Qr, $p=0.027$), minimal dozasında ($0,86 \pm 0,29$ Qr vs $0,77 \pm 0,27$ Qr, $p=0.254$) statistik əhəmiyyətli fərq qeyd edilməmişdir. Şüa sahəsinə daxil olan və ürəyi qidalandıran ana tac arteriyalardan biri olan sol ön enən arteriyanın (LAD) dozası da əsas araşdırma hədəflərimizdən biri olmuşdur. LAD-nin ortalama dozasında (LAD mean) ($15,7 \pm 9,8$ Qr vs $9,8 \pm 7,9$ Qr, $p=0.006$) 38% -lik statistik əhəmiyyətli azalma qeyd edilmişdir. LAD-nin maksimal dozasında ($40,62 \pm 14,92$ Qr vs $31,51 \pm 17,65$ Qr, $p=0.058$) 22,4%-lik statistik əhəmiyyətliliyə doğru meyillik qeyd edilmişdir. LAD-nin minimal dozasında ($1,46 \pm 0,37$ Qr vs $1,40 \pm 0,51$ Qr, $p=0.649$) statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilməmişdir. Ürəyin digər strukturlarının (sağ mədəcək, sol qulaqcıq, sağ qulaqcıq) da dozimetrik analizi hazırlanmış və aşağıdakı tabloda qeyd edilmişdir (cədvəl 2)

Cədvəl 3. Sol ağciyər və qarşı süd vəzinin məruz qaldığı dozaların DIBH və konvensional metodla RT zamanı dozimetrik müqayisəsi

Sərbəst nəfəs	Nəfəs tutma		P
Sol ağciyər			
Həcm, cc	$1327,06 \pm 371,73$	$1733,81 \pm 383,48$	0,001
Ortalama, Qy	$9,16 \pm 3,88$	$8,38 \pm 2,87$	0,514
V5Qy, %	$23,61 \pm 11,54$	$22,55 \pm 9,61$	0,807
V20Qy, %	$15,59 \pm 8,91$	$14,34 \pm 6,08$	0,807
V30Qy, %	$13,38 \pm 8,20$	$11,80 \pm 5,09$	0,774
Qarşı süd vəzi			
Ortalama, Qy	$0,66 \pm 0,30$	$0,57 \pm 0,20$	0,267
Maks, Qy	$15,65 \pm 16,75$	$5,69 \pm 3,45$	0,087
Min, Qy	$0,11 \pm 0,09$	$0,09 \pm 0,04$	0,581
V2Qy, %	$2,43 \pm 2,21$	$1,84 \pm 1,80$	0,552

Bu texnikanın tətbiqi ilə dərinə nəfəsalmağa bağlı sol ağciyər həcmində əhəmiyyətli artım olmuşdur. Sərbəst nəfəs almada sol ağciyərin həcmi $1327,06 \pm 371,73$ cc ikən, dərin nəfəsalmada $1733,81 \pm 383,48$ cc ($p=0.001$) olmuşdur. Sol ağciyərin həcmi dərin nəfəsalmağa bağlı təqribi olaraq 30% artmışdır. Buna baxmayaraq dozimetrik və statistik hesablamalarda sol ağciyərin ortalama, V5 Qy, V20Qy, V30 Qy dozalarında statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilməsə də bu nisbi fərkdir (cədvəl 3). Nəfəs almağa bağlı ağciyər həcmində əhəmiyyətli artım həcm başına düşən dozanı riyazi olaraq aşağı göstərməsinə bağlı statistik əhəmiyyətli fərq qeyd edilməyib. Nisbi enmə olaraq aşkar edilsə də kliniki əhəmiyyətli və önəmli olduğu vurğulanmalıdır.

Müzakirə. Bu günə qədər aparılmış tədqiqatlarda

erkən mərhələ SVX xəstələrində SVQC-dən sonra aparılan şüa terapiyasının uzaq dövəmdə həm residivsiz sağqalma, həm də ümumi sağqalma göstəricilərini artırdığı sübuta yetirilmişdir (15-16). Məhz bu səbəbdən postoperativ radioterapiya SVQC olunmuş xəstələrin müalicəsinin qızıl standartı olaraq tətbiq edilir. Lakin şüa müalicəsinin keç əlavə təsirləri ilə əlaqədar dolayı yolla sağqalma göstəricilərinə mənfi təsir də göstərə bilər (17). SVX xəstələrində RT-nin keç əlavə təsirləri arasında həm rastgəlmə tezliyi, həm də klinik əhəmiyyəti baxımından ürək və tac damarlarına bağlı ağırlaşmalar xüsusi yer tutur (18). Xüsusilə tac damarlarına bağlı risk şüa müalicəsi alan SVX xəstələrində illər keçdikcə əhəmiyyətli artım göstərir. 1970-1986 illərində şüa müalicəsi almış 4414 soltərəfli SVX xəstələrinin müalicədən sonrakı 10 il ərzində təqibləri miokard infaktı (HR:1,7), ürək çatışmazlığı (HR:2,7) və qapaq xəstəlikləri (HR:3,2) riskində artım olduğu aşkarlanmışdır (19). Bu səbəbdən müalicənin effektivliyini qorumaq şərtlə kardiovaskulyar fəsadların azaldılması üçün bir sıra metod və ya texnikalar təklif olunsun da, DIBH texnikası daha çox maraq doğurur. Tədqiqatımızda xüsusilə daha yaxşı proqnoza sahib olan, bu səbəbdən də ürək-damar sistemi ilə əlaqədar keç fəsadların ortaya çıxması üçün lazım olan müddətdə sağ qalan pasient qrupunda (erkən mərhələ SVX) bu texnikanın konvensional metodla dozimetrik müqayisəsini apardıq. Tədqiqat populyasiyasının ölkəmizdə bu texnikanın tətbiqi ilə şüa müalicəsi verilmiş SVX xəstələrindən ibarət olması işimizin digər mühim xüsusiyyətidir.

Araşdırmamızda ürəyin ortalama və maksimal dozalarında, 20 Qy və 40 Qy doza alan həcmələrində DIBH texnikası ilə anlamlı azalma müşahidə edildi. Ürəyin ortalama dozasında 39%, maksimal dozasında 16%, 20 Qy alan həcmdə 46%, 40 Qy alan həcmdə 59,6%-lik azalma qeyd edildi. Nəticələrimiz mövzu ilə əlaqədar aparılan elmi tədqiqatlardakı nəticələrlə bənzərlik göstərməklə yanaşı, həmçinin DIBH texnikası ilə əldə edilən doza azalmaları populyasiyaya bağlı fərqlilik göstərir. Stranzl et al. (20) tədqiqatında 26 xəstəyə DIBH texnikası ilə RT planlanmış və ürəyin ortalama dozası 1,3 Qy, maksimal dozası 27 Qy, V20 Qy 0,3%, V30 Qy 0,2% olaraq qeyd edilmişdir. Borst et al. tərəfindən aparılan elmi araşdırmada isə 19 xəstənin doza-həcm histoqramları analiz edilmiş, ürəyin ortalama dozası 1,7 Qy, maksimal dozası 37,2 Qy olaraq aşkar edilmişdir (21).

Sol mədəcək ürəyin tangensiyal sahəsinə daxil olan və şüaya məruz qalan ən önəmli hissəsidir. DIBH texnikası ilə döş qəfəsinin tangensiyal sahədən uzaqlaşması ilə əlaqədar bu texnikadan ən çox fayda görən ürək həcmi sol mədəcəkdir. Ədəbiyyata nəzər saldıığımızda Borst et al. tədqiqatında dərin inspirasiyada sol mədəciyin ortalama dozası 2,4 Qy, maksimal dozası 35,9 Qy olaraq qeyd edilərkən, bizim araşdırmada isə sol mədəciyin ortalama dozası 3,46 Qy, maksimal dozası 34,34 Qy olaraq aşkar edilmişdir. Araşdırmamızda sadəcə sol mədəcək doza-

ları deyil, həmçinin sağ mədəcik və qulaqcıq dozaları da dəyərləndirilmişdir. Bu həcmərin aldığı dozalar iki texnika arasında müqayisə edilmiş statistik əhəmiyyətli fərq müşahidə edilməmişdir. Ədəbiyyat araşdırmasında bütün ürək boşluqlarının dozalarını tədqiq edən bir məqalə seçilmiş, o məqalədə də iki texnika arasında anlamlı fərq qeyd edilməmişdir (22).

Sol ön enən arteriya (LAD) daha geniş miokard sahəsini qidalandırması, həmçinin daha öndə yerləşməsi səbəbi ilə xüsusi əhəmiyyətə malikdir. Şüa müalicəsi ilə əlaqədar LAD-nin zədələnməsi keç dönmədə koronar arteriya xəstəliyi ilə nəticələnir ki, bu da SVX xəstələrinin sağqalma göstəricilərinə mənfi təsir edir. Araşdırmamızda DIBH texnikası ilə LAD ortalama dozasında statistik əhəmiyyətli 38%-lik azalma qeyd edilərkən, LAD maksimal dozasında 22,4%-lik azalma qeyd edildi. LAD dozalarında azalma ön planda LAD-nin dərin inspirasiyada ürəklə birlikdə şüa sahəsindən uzaqlaşması ilə meydana gəlir. Nəticələrimiz, Vikstrom et al. tərəfindən tədqiq edilən araşdırmanın nəticələri ilə uyğun olub (23), bu tədqiqatda həm normal tənəffüs zamanı, həm də tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında LAD ortalama və maksimal dozaları bizim tədqiqat nəticələri ilə müqayisədə bir xeyli aşağı qeyd edilmişdir. LAD nəticələrinin çox aşağı olmasının səbəbi tədqiqata sadəcə sol deyil, həmçinin sağ SVX diaqnozlu xəstələrin daxil edilməsidir. Bu sahə ilə əlaqədar aparılan araşdırmalar analiz edərəkən LAD dozalarında uyğunsuzluqlar qeyd edilməsinin səbəbi populyasiyalar arasındakı fərq, seçilən xəstələrin anatomik quruluşu və konturlamalar arası fərqləndirilməsinə bağlıdır.

Tədqiqatımızda DIBH texnikası ilə sol ağciyər həcmində statistik əhəmiyyətli artım qeyd edilərkən, ağciyərin ortalama və V20 Qy dozalarında statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilməmişdir. Tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında tangensiyal sahəyə girən ağciyər həcmi və ağciyərin mütləq dozasında artım izlənilir. Buna baxmayaraq, total ağciyər həcmindəki artıma bağlı ağciyərin aldığı nisbi doza düşmüşdür. Araşdırmamızda sol ağciyərin ortalama dozası 8,38 Qy, ağciyərin 20 Qy alan həcmnin 14,34% olaraq qeyd edilmişdir. Vikström et al. tədqiqatında DIBH texnikası ilə sol ağciyərin ortalama dozası 5,9 Qy, 20 Qy alan həcmnin 10% olduğu aşkar edilmişdir (24). Bəhsi keçən tədqiqat ilə müqayisə edildiyində bizim araşdırmamızda hesabladığımız sol ağciyərin ortalama dozası və V20 Qy alan həcmnin daha yüksək olmasının səbəbi tədqiqata daxil etdiyimiz pasientlərin tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında ağciyər həcmələrinin daha az artmasına bağlı ola bilər.

Mövzuyla əlaqədar tədqiqatları analiz etdiyimizdə bəzi elmi araşdırmalarda qarşı süd vəzi dozalarının yüksək olduğu müşahidə edildi. Tədqiqatımızda sağ süd vəzinin ortalama, maksimum, V2 Qy doza alan həcmələrində iki texnika arasında əhəmiyyətli fərq aşkar edildi. Vikström et al və Stranzl et al tədqiqatlarında sağ süd vəzi dozalarında əhəmiyyətli fərq qeyd edilməmişdir (20,23).

Pederson et al. tədqiqatında isə qarşı süd vəzi dozalarında anlamlı fərq qeyd edilmişdir. Bizim tədqiqatla müqayisədə Pederson et al. (24) tədqiqatında qarşı süd vəzi dozalarının daha yüksək olduğu aşkar edilmişdir. Bunun səbəbi Pederson et al. tədqiqatında planların hamısının IMRT RT texnikası ilə olunmasıdır.

Yekun. Ölkəmizdə ilk dəfə uğurla DIBH metodunun tətbiqi edildiyi tədqiqatımızın nəticələri, bu metodun erkən mərhələ SVX xəstələrində ürək və LAD-nin məruz qaldığı dozaları azaltıldığını təsdiqləyir. Texnikanın tətbiqi üçün lazımı meyarlara cavab verən xəstələrdə bu metodun gündəlik praktikada daha geniş istifadəsi soltərəfli SVX xəstələrinin proqnozunu yaxşılaşdırma bilər.

Açar sözlər: sol süd vəzi xərçəngi, ürək, tac damarlar, radioterapiya planlaması.

ƏDƏBİYYAT

1. Əliyev C.Ə., İsayev İ.H.. Süd vəzi xərçəngində radikal operativ müalicədən sonra adyuvant radioterapiya – ona göstəriş, aparılması, nəticələri. // Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, 2009, v.1, p.8-21.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. // Lancet 2011, v.378, p.1707-1716.
3. Fisher B, Anderson S, Redmond C, Wolmark N, Wickerham D, Cronin W. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. // N Engl J Med. 1995, v.333, p.1456-1461.
4. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials [published correction appears in Lancet. 2014;384:1848]. // Lancet 2014, v.383, p.2127-2135.
5. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. // J Clin Oncol. 1994, v.12, p.447-453.
6. Darby S, McGale P, Taylor C, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: Prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. // Lancet 2005, v.6, p.557-565.
7. Harris EER, Correa C, Hwang W-T, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. // J Clin Oncol. 2006, v.24, p.4100-4106.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. // Lancet 2000, v.355, p.1757-1770.
9. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. // N Engl J Med. 2002, v.347, p.1233-1241.
10. Fisher B, Jeong J, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy

- followed by irradiation. // *N Engl J Med*. 2002, v.347, p.567-75.
11. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. // *N Engl J Med*. 2013, v.368, p.987-998.
 12. Remouchamps V, Letts N, Vicini FG, et al. Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003, v.56, p.704-715.
 13. Korreman S, Pedersen A, Nøttrup T, Specht L, Nyström H. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: Comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. // *Radiother Oncol*. 2005, v.76, p.311-318.
 14. Mary Feng, Jean M. Moran, Todd Koelling, Aamer Chughtai et al. Development And Validation of a heart Atlas To Study Cardiac Exposure To Radiation Following Treatment For Breast Cancer. // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011, v.79, p.10-18.
 15. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. // *N Engl J Med* 2002, v.347, p.1233-38.
 16. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. // *N Engl J Med* 1993, v.328, p.1587-1591.
 17. Gagliardi G, Laxingmar, Soderstrom S, Gynes G. Prediction of excess risk of longterm cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer. // *Radiotherapy and Oncology*, 1998, v.46, p.63-71
 18. Rutqvist L, Lax I, Fornander T: Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 1992, v.22, p.887-896.
 19. Hooning M, Botma A, Aleman BM et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. // *J Natl Cancer Inst* 2007, v.99, p.365-375.
 20. Heidi Stranzl, Brigitte Zurl. Postoperative Irradiation of Left-Sided Breast Cancer Patients and Cardiac Toxicity, Does Deep In-spiration Breath-Hold (DIBH) Technique Protect the Heart. // *Strahlenther Onkol* 2008, v.184, p.354-358.
 21. Gerben R. Borst, Jan-Jakob Sonke, Suzanne Den Hollander, Anja Betgen, Peter Remeijer, Aline Van Giersbergen, Nicola S. Russell, Paula H. M. Elkhuisen, Ph.D. Harry Bartelink and Corine Van Vliet-Vroegindeweij. Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation. // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010, v.78, p.1345-1351.
 22. Evrim Kadriye Tezcanli, Evren Ozan Goksel, Erdem Yildiz, Melahat Garipagaoglu, Oznur Senkesen, Halil Kucucuk, Kazim Meric, Sengoz, Isik Aslay. Does radiotherapy planning without breath control compensate intra-fraction heart and its compartments' movement? // *Breast Cancer Res Treat* 2011, v.126, p.85-92.
 23. Johan Vikström, Mari H. B. Hjelstuen, Ingvil Mjaaland & Kjell Ivar Dybvik et al. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. // *Acta Oncologica* 2011, v. 50, p.42-50
 24. Pedersen A, Korreman S, Nyström H, et al. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. // *Radiother Oncol* 2004, v. 72, p.53-60.

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Н.Мамедова, М.К.Мамедов
Национальный центр онкологии, г.Баку

CLINICAL, PATHOLOGICAL, IMMUNOLOGICAL AND THERAPEUTICAL ASPECTS OF STUDY OF VIRAL C HEPATITIS STUDY AT BREAST CANCER PATIENTS

T.Mamedova, M.Mamedov

The paper contains second part of results obtained in clinical and laboratory investigation dedicated study problem connected with wide spreading of hepatitis C virus (HCV) infection among breast cancer (BC) patients staying in profilled hospital.

Data presented in paper characterized results of clinical observations reflected the influence of HCV-infection to course of BC and side effect of surgical and conservative methods applicated for treatment of BC patients.

Key words: breast cancer, hepatitis C virus

Настоящая публикация является второй и заключительной частью нашего сообщения о результатах клинико-лабораторного наблюдения за больными раком молочной железы (РМЖ), часть из которых оказалась инфицированной вирусом гепатита С (ВГС) [1]. При этом, если первая часть этого сообщения суммирует результаты, отражающие широту распространения инфекции, вызванной ВГС (ВГС-инфекции) и клинико-патогенетических особенностей течения этой инфекции у больных разными клиническими стадиями (КС) РМЖ, то его вторая часть посвящена объективной и комплексной оценке возможного клинического значения ВГС-инфекции (ВГСИ), на основе которой может быть разработан оптимизированный алгоритм ведения этого контингента больных и проведения им противоопухолевой и/или противовирусной терапии.

Ниже мы приводим общую краткую характеристику наиболее важных, на наш взгляд, результатов, отражающих клиническое значение ВГСИ у больных РМЖ, а также перечень наших публикаций, содержащих более детальные сведения об этих результатах.

В первую очередь, мы провели клинико-лабораторное наблюдение, которое позволило оценить характер влияния субклинической ВГСИ на отдаленный прогноз РМЖ.

С этой целью первоначально мы ретроспективно сравнили показатели годовой выживаемости двух сходных по составу (в отношении состояния овариально-менструальной функции) групп НВsAg-негативных больных РМЖ III КС, получивших комплексное лечение по одинаковой программе. В крови у больных 1-й группы была выявлена РНК ВГС, а у

больных 2-й группы вирусная РНК в крови отсутствовала. Активность индикаторных “печеночных” ферментов (АлАТ и АсАТ) у больных обеих групп оставалась нормальной. Такое сравнение показало, что показатель 5-ти летней выживаемости у больных с ВГСИ оказался заметно меньше такового у больных без ВГСИ [2].

Данный факт позволил нам прийти к заключению о том, что наличие у больных РМЖ субклинически протекающей ВГСИ, выступало в качестве одного из факторов, оказывавших неблагоприятное влияние как на непосредственные, так и отдаленные результаты лечения этих больных.

Учитывая значительное сходство клинической патофизиологии ВГСИ и инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ), мы предполагали, что в основе отмеченного влияния ВГСИ на развитие РМЖ, скорее всего, лежат те же механизмы, которые определяют аналогичное влияние ВГВ-инфекции на течение РМЖ [3].

Во всяком случае, нетрудно предположить, что основу для реализации неблагоприятного действия ВГСИ на эволюцию РМЖ, как и аналогичного действия на это заболевание ВГВ-инфекции, составляют два типа процессов. 1-й из них – наличие иммунодепрессии, обусловленной, как формированием вирусиндуцированных иммунопатологических реакций, так и дисфункцией гепатоцитов, ведущей к эндотоксикозу. Эти процессы приводят к снижению противоопухолевой резистентности организма и формированию условий для выживания клеток РМЖ. 2-й тип процессов - обусловленная метаболическими сдвигами в организме и, в частности, дисфункцией гепатоцитов, гиперэстрогенизация

организма и ее гомеостатические последствия, которые приводят к ускорению пролиферации клеток РМЖ [4].

Намереваясь объективно оценить значение каждого из этих типов процессов в качестве факторов, способных влиять на течение и прогноз РМЖ, мы провели два самостоятельных наблюдения. В 1-м из них мы попытались исследовать вопрос о влиянии на развитие РМЖ изменений некоторых показателей метаболического гомеостаза [5]. Во 2-м наблюдении мы исследовали вопрос о влиянии на развитие РМЖ изменений показателей иммунологического гомеостаза [6]. В обоих наблюдениях эти вопросы решались у больных РМЖ, как имевших признаки дисфункции печени (ДП), так и не имевших этих признаков.

В ходе первого наблюдения мы попытались исследовать характер влияния ВГСИ на 3 параметра метаболического гомеостаза: 1) на показатели свертываемости крови; 2) на показатели функционирования системы детоксикации ксенобиотиков и антирадикальной защиты организма и 3) на содержание в крови больных РМЖ уровня эстрогенов. Проанализировав полученные результаты этого исследования, мы пришли к следующим выводам.

Во-первых, наличие у больных РМЖ ВГСИ независимо от ее как формы течения, так и варианта развития (и наличия ДП) не оказывало ощутимого негативного влияния на определенные нами показатели их коагулограммы. Это означало, что наличие ВГСИ у больных РМЖ не было сопряжено с повышением риска развития как кровотечений, так и тромбозов крупных сосудов и потому не ограничивало возможности проведения этим больным хирургических операций.

Во-вторых, определив концентрацию глутатиона в эритроцитах и активность сопряженных с ним ферментов в сыворотках крови больных РМЖ с ВГСИ мы пришли к заключению о том, что наличие этой инфекции у больных способно индуцировать развитие ДП, которая может негативно повлиять на частоту и выраженность побочных эффектов противоопухолевой химиотерапии и развитие лучевых реакций в процессе лучевой терапии больных РМЖ [7].

В-третьих, сопоставив результаты определения концентрации эстрогенов в крови больных РМЖ с разными формами ВГСИ, мы заключили, что частота повышения уровня эстрогенов зависела лишь от наличия у больных признаков ДП. Очевидно, что у таких больных избыток эстрогенов в крови может ускорять пролиферацию гормонозависимых эпителиоцитов молочной железы и таким образом играть роль предиктора более агрессивного течения этого заболевания [8].

Обобщив приведенные выше результаты, можно было говорить о том, что частота выявления отмеченных выше сдвигов в метаболическом гомеостазе практически не зависела от формы течения ВГСИ. В то же время, частота регистрации этих признаков возрастала по мере усиления выраженности биохимических признаков ДП [5].

В ходе второго наблюдения мы попытались исследовать характер влияния ВГСИ на основные параметры врожденного иммунитета (ВИМ) больных РМЖ: 1) фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов; 2) цитотоксическую активность естественных киллерных клеток (ЕКК); 3) концентрацию в крови альфа-интерферона (ИФН) и 4) удельную активность аденозиндезаминазы в пуле иммуноцитов.

Обработав и проанализировав полученные результаты, мы пришли к заключению о том, что у больных РМЖ с репродуктивной ВГСИ частота снижения показателей ВИМ оказалась более высокой, нежели у больных РМЖ с персистентной ВГСИ. Это позволяло полагать, что снижение иммунологических показателей прямо зависело от интенсивности репродукции ВГС. В то же время, при обеих формах течения ВГСИ у больных РМЖ частота снижения показателей ВИМ оказалась выше у больных с биохимическими признаками ДП. Это давало основание полагать, что состояние ВИМ имело определенную связь со степенью нарушений метаболического гомеостаза [6].

Отметим, что изучению роли сдвигов в иммунологическом гомеостазе при ВГСИ у больных РМЖ было посвящено еще одно наше наблюдение, в ходе которого с помощью лазерного проточного цитометра были определены показатели иммунограммы этих больных и, в частности, определение процентного содержания в ней нескольких типов иммуноцитов: общий пул Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперные лимфоциты (CD4), Т-супрессорные лимфоциты (CD8), В-лимфоциты (CD19) и ЕКК (CD16/56).

Проведя это исследование, мы установили, что хотя изменения иммунограммы у больных РМЖ, инфицированных ВГС в определенной степени зависели от типа развившейся у них вирусной инфекции, различие между больными с репродуктивной инфекцией и больными с персистентной инфекцией не носило принципиального характера и касалось только содержания в крови В-лимфоцитов и ЕКК [9].

Оценивая возможное клиническое значение ВГСИ у больных РМЖ, мы в первую очередь, рассмотрели возможность дать объективный ответ на вопрос о способности ВГС-инфекции ограничивать возможности применения хирургических методов в лечении больных РМЖ. При этом мы понимали, что для получения такого ответа необходимо провести детальное сравнение характера изменений,

на фоне названной инфекции, нескольких десятков показателей метаболического и иммунологического гомеостаза, которые, только в едином комплексе позволяют объективно оценивать состояние организма пациента и его адаптивные возможности в условиях хирургического вмешательства.

Не располагая возможностью осуществить такое исследование, мы рассмотрели потенциальные методические подходы к решению вопроса о возможной роли ВГСИ в качестве фактора, ограничивающего возможности проведения таким больным хирургических операций.

Это позволило прийти к заключению о том, что мы можем ограничиться получением ответов на 4 важнейших, с хирургической точки зрения, вопроса: 1) влияет ли наличие ВГСИ на показатели коагулограммы? 2) влияет ли наличие ВГСИ на функцию системы детоксикации? 3) может ли наличие ВГСИ сопровождаться снижением иммунологической резистентности и повышением чувствительности организма к инфекциям? и 4) влияет ли ВГСИ на частоту и длительность процесса заживления операционной раны первичным натяжением? [10].

Проведя соответствующие наблюдения и обобщив их результаты, мы смогли прийти к заключению о том, что наличие у больных РМЖ ВГС-инфекции, само по себе, не должно рассматриваться в качестве фактора, ограничивающего возможности применения хирургических методов лечения этих больных.

Это связано с тем, что реальное значение в качестве такого фактора может иметь лишь наличие у этих больных лабораторных признаков субклинической ДП (СДП) - наличие последней у инфицированных ВГС больных РМЖ сопровождалось изменением показателей гемостаза, состояния системы детоксикации ксенобиотиков и иммунограммы. Более того, у инфицированных больных, имевших такие признаки, чаще отмечались такие осложнения операции, как увеличение объема кровопотери, продолжительности лимфорейи и лабораторные признаки умеренной иммунодепрессии. Заметим, что такие больные не имели каких-либо отличий от других онкологических больных, у которых выявляются признаки субклинической патологии печени. В то же время, инфицированные больные РМЖ, не имевшие таких признаков, по указанным показателям почти не отличались от больных РМЖ, не инфицированных ВГС или ВГВ.

Исходя из этого, в качестве фактора, потенциально способного ограничивать возможности лечения больных РМЖ хирургическим методом может рассматриваться лишь та форма ВГС-инфекции, которая протекает с появлением у больных лабораторных признаков СДП [11].

Оценивая клиническую значимость ВГСИ у

больных РМЖ, мы поставили перед собой задачу определить характер влияния субклинически текущей ВГСИ на частоту побочных токсических эффектов химиотерапии (ХТ) и лучевых реакций лучевой терапии (ЛТ), проводимых больным РМЖ и на переносимость этих методов лечения. Соответственно, нами были проведены 2 клинико-лабораторных наблюдения.

В первом наблюдении был оценен характер влияния наличия ВГСИ на побочные эффекты ХТ. Результаты, полученные в этом наблюдении показали, что выявление у больных РМЖ ВГСИ, само по себе, не должно рассматриваться в качестве фактора, ограничивающего возможности использования для их лечения ХТ. Поэтому те инфицированные ВГС больные РМЖ, у которых не выявлены лабораторные признаки СДП, могут получать ХТ почти без ограничений.

В то же время, поскольку проведение ХТ больным с ВГСИ и имеющим признаки СДП может учащать некоторые из ее токсических эффектов, те больные, у которых выявлены лабораторные признаки СДП, должны рассматриваться как лица, имеющие, как минимум, относительные противопоказания к проведению ХТ. Поэтому, выявление у больных РМЖ с ВГСИ биохимических признаков СДП, должно становиться поводом для поиска возможностей ослабления хотя бы тех токсических проявлений ХТ, риск появления которых наиболее высок [12].

Во втором наблюдении мы оценили характер влияния наличия ВГСИ на лучевые реакции (ЛР), отмеченные у больных РМЖ в процессе и после ЛТ. Анализ полученных результатов показал, что частота регистрации типичных ЛР и иных осложнений лучевой терапии у инфицированных больных, не имевших биохимических признаков СДП, не имела существенных отличий от таковой у неинфицированных больных из контрольной группы. В то же время, у больных, имевших биохимические признаки СДП, частота регистрации большинства ЛР и осложнений ЛТ статистически устойчиво превосходила аналогичные показатели как у инфицированных больных, не имевших признаков СДП, так и у неинфицированных больных из контрольной группы. Это позволило нам прийти к заключению о том, что важнейшим фактором риска развития ЛР и осложнений ЛТ у больных РМЖ с ВГСИ являлось наличие у них не столько факта инфицирования, сколько признаков СДП [13].

Итак, проанализировав результаты обоих наблюдений и сравнив их между собой, мы смогли прийти к двум важнейшим выводам.

Во-первых, наличие ВГСИ у больных РМЖ, нуждающихся в ХТ и/или ЛТ при отсутствии у них биохимических признаков СДП не является серьезным препятствием для проведения им как ХТ, так и

ЛТ.

Во-вторых, обнаружение у больных РМЖ с ВГСИ признаков СДП должно рассматриваться как относительное противопоказание к проведению ХТ или/и ЛТ.

Имея дело с такими пациентами, однозначно ответить на вопрос о возможности проведения им адекватного консервативного лечения (ХТ или ЛТ) достаточно трудно, поскольку наличие у них СДП косвенно указывает на высокую вероятность наличия у них нарушения детоксицирующей и барьерной функций печени, что может повысить риск развития более выраженных побочных эффектов ХТ и/или ЛР и иных осложнений ЛТ [14].

Исходя из изложенного выше можно было бы прийти к заключению о том, что важнейшим фактором, с которым связано негативное влияние ВГСИ на эволюцию РМЖ и появление ограничения возможностей лечения этих больных, можно считать наличие у инфицированных больных СДП. Соответственно, можно было полагать, что ослабить такое влияние можно путем назначения больным комплекса гепатотропных препаратов, способных ослабить выраженность СДП.

Вместе с тем, нам представлялось, что поскольку причиной появления у этих больных СДП является ВГСИ, то более важным следует считать борьбу с этой инфекцией, проводимую в форме назначения больным противовирусной терапии (ПВТ).

Оценивая перспективы применения ПВТ в качестве средства для коррекции влияния ВГС-инфекции на развитие РМЖ, мы полагали, что повышение эффективности ПВТ, скорее всего, позволит более эффективно ослаблять, а возможно и полностью устранять, негативное влияние этой инфекции на течение и прогноз РМЖ, а также расширить возможности применения для лечения этих больных различных методов противоопухолевой терапии [15].

В качестве средства для проведения ПВТ наше внимание первоначально привлек пегасис - препарат пегилированного ИФН. Мы предполагали, что его применение для лечения больных РМЖ может стать эффективным средством для лечения ВГСИ и у больных РМЖ [16]. Однако, с современных позиций в этом отношении более привлекательными представляются таблетированные препараты на основе ингибиторов вирусных ферментов (софосбувир, симепревидин и др.), которые обладая высокой противовирусной активностью, могут применяться в форме сравнительно коротких курсов [17].

Приняв во внимание эти соображения, мы провели проспективное наблюдение за группой больных РМЖ, которым по поводу наличия у них хронического гепатита С (ХГС) были назначены таргетные противовирусные препараты, рекомендованные для ПВТ этого заболевания. Боль-

ные ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа, ежедневно получали софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг), а больные ХГС, вызванным другими генотипами вируса ежедневно получали софосбувир (400 мг) и даклатасвир (60 мг).

По истечении 84 дней (продолжительность ПВТ) отсутствие виремии было отмечено у всех больных. Это позволило полагать, что применение указанных выше программ ПВТ позволило достичь полного (оцененного по отсутствию РНК ВГС в крови) терапевтического эффекта у всех больных, которые получили такую ПВТ. При этом, ни у одной из пациенток, находившихся под нашим наблюдением, не были отмечены какие-либо клинически существенные признаки побочного действия противовирусных препаратов [18].

Завершая рассмотрение круга вопросов, связанных с клиническим значением ВГСИ у больных РМЖ, уместно отметить, что согласно сравнительно недавно полученным данным наличие ХГС способно повышать риск возникновения целого ряда злокачественных опухолей - из этого прямо следует, что больные ХГС представляют собой группу лиц у которых может быть повышен риск возникновения и РМЖ [19].

И, наконец, необходимо отметить, что приведенные выше сведения с определенностью демонстрируют тот факт, что наличие ВГСИ у больных РМЖ, как и у больных другими злокачественными опухолями, само по себе, представляет вполне конкретный интерес с точки зрения не только онкологов-клиницистов, но и специалистов, занятых вопросами теоретической, экспериментальной и даже профилактической онкологии [20]. Это позволяет полагать, что проблема широкого распространения ВГСИ среди больных РМЖ пока не исчерпана и может стать объектом новых исследований.

Ключевые слова: рак молочной железы, вирус гепатита С

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедова Т.Н., Мамедов М.К. Вирусологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты изучения вирусного гепатита С у больных раком молочной железы. // Азерб. Ж. онкологии, 2018, N.1, с.74-77;
2. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Зейналов Р.С., Мамедова Т.Н. Негативное влияние хронической субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на эволюцию рака молочной железы и перспективы его лекарственного ослабления. // Азерб. Ж. онкологии, 2015, N.2, с.75-79;
3. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Зейналов Р.С., Мамедова Т.Н. Вероятные механизмы негативного влияния хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В на эволюцию рака молочной железы и перспективы их лекарственного ослабления. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2015, N.3, с.3-9;

4. Мамедов М.К., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. О механизмах реализации негативного влияния хронической субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на течение и прогноз рака молочной железы. // Медицинские новости (Минск), 2017, N.9, с.50-52;
5. Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э., Мамедов М.К., Магамедли А.Ю. Некоторые показатели метаболического гомеостаза у больных раком молочной железы с различными формами и вариантами течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С. // Азерб. Ж. онкологии, 2015, N.1, с.109-111;
6. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Мамедова Т.Н., Таги-заде Р.К. Некоторые показатели иммунологического гомеостаза у больных раком молочной железы с различными формами и вариантами течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С. // Современные достижения азерб. медицины, 2016, N.3, с.35-37;
7. Мамедова Т.Н., Гудратов Н.О., Магамедли А.Ю. О состоянии антиоксидантной системы у больных раком молочной железы с различными формами и вариантами течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С. // Мат-лы научно-практ. конференции, посвященной 70-ти летию победы во 2-й Мировой войне. Баку, 2015, с.50-52;
8. Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н., Мамедов М.К., Магамедли А.Ю. Об уровнях эстрогенов в крови у больных раком молочной железы с различными формами и вариантами течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С. // Мат-лы научно-практической конференции, посвященной дню рождения общенационального лидера Г.А.Алиева. Баку, 2015, с.26-28.
9. Мамедова Т.Н., Мамедов М.К., Таги-заде Р.К., Алиева Р.А. Показатели иммунограммы у больных раком молочной железы с различными формами и вариантами течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С. // Современные достижения азерб. медицины, 2015, N.2, с.42-44;
10. Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. О хирургическом аспекте клинического значения инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы. // Биомедицина, 2016, N.3, с.24-25;
11. Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, способный ограничивать возможности хирургического лечения больных раком молочной железы. // Азерб. Ж. онкологии, 2017, N.1, с.107-110;
12. Мамедова Т.Н., Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р., Мамедов М.К. Влияние инфекции, вызванной вирусом гепатита С на побочные эффекты химиотерапии больных раком молочной железы. // Современ. достижения азербайджанской медицины, 2017, N.3, с.30-33;
13. Исаев И.Г., Алиева С.А., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. О влиянии субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, на лучевые реакции у больных раком молочной железы. // Биомедицина, 2017, N.3, с.17-20;
14. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Исаев И.Г., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Субклиническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, ограничивающий возможности консервативного противоопухолевого лечения больных раком молочной железы. // Азерб. мед. Ж., 2017, N.4, с.10-14;
15. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Возможности противоопухолевого лечения больных раком грудной железы, инфицированных вирусом гепатита С. // Семейная медицина, (Киев), 2017, N.6, с.29-33;
16. Гиясбейли С.Р., Мамедова Т.Н., Мамедов М.К., Кадырова А.А. О предпосылках и перспективах применения пегасиса в консервативном лечении онкологических больных. // Азерб. Ж. онкологии, 2014, N.2, с.61-65;
17. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Э., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Перспективы применения таргетных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С у онкологических больных. // Биомедицина, 2016, N.4, с.5-7;
18. Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э., Рагимов А.А. и др. Результаты применения таргетных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С у онкологических больных. // Современ. достижения азерб. медицины, 2018, N.2, с.24-26;
19. Мамедов М.К., Мамедова Т.Н., Ахмедов Ю.А. Хронический вирусный гепатит С, как фактор, формирующий приобретенную предрасположенность к внепеченочным злокачественным опухолям. // Азерб. Ж. онкологии, 2017, N.2, с.58-...
20. Алиев Д.А., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н., Ахмедов Ю.А. Хронический вирусный гепатит С с позиций современной клинической онкологии. // Совр. достижения азербайджан. медицины, 2017, N.4, с.3-8;

QALXANVARI VƏZİN DÜYÜNLÜ TÖRƏMƏLƏRİNİN DIFFERENSIAL DİAQNOSTİKASINDA ONKOLOJİ RİSKİN QIYMƏTLƏNDİRMƏ İNDEKSİNİN HESABLANMASI VƏ TƏTBİQİ

L.Z Ağabəyli, Ə.Z. İbrahimov, H.E. Əsgərova, F.Z. İsmayılova
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

ESTIMATION AND IMPLEMENTATION OF ONCOLOGICAL RISK INDEX ON DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF THYROID NODULES

L. Aghabayli, A. Ibrahimov, H. Askarova, F. Ismayilova

The study aims to evaluate diagnostic potential of different types of ultrasound examination on the thyroid gland nodules diagnostics, such as B mode, Doppler sonography and Elastography. Ultrasound, Doppler sonography and elastography. Examinations were carried out for 166 patients, and they were classified into 3 groups in accordance to their fine-needle aspiration biopsy results: patients falling into I and II categories of Bethesda classification (n=126) formed the I group; the ones falling into III and IV categories of Bethesda classification (n=29) formed the II group; and the remaining patients (n=23) falling into V and VI categories of Bethesda classification formed the III group. A complex diagnostic index - oncogenic risk assessment index, was processed through linear discriminant function, and diagnostic significance of the index, such as sensitivity, accuracy and specificity was studied.

According to oncogenic risk assessment index, diagnostic parameters of complex ultrasound examination (specificity 81.0%, specificity 91.3%, accuracy 82.9%) were superior than the parameters of the examinations carried out independently (Ultrasound: specificity 85.3%, sensitivity 87.0%, accuracy 85.6%; Doppler sonography: specificity 69.8%, sensitivity 52.2%, accuracy 66.9%; and Elastography: specificity 79.3%, sensitivity 77.3%, accuracy 79.1%). Based on the results obtained, it is proposed to use an oncological risk assessment index for making decisions on biopsy.

Key words: thyroid nodules, ultrasonography, oncogenic risk assessment index

Qalxanvari vəzin düyünlü törəməsi diaqnozu qoyulan xəstələrdə praktik həkimin qarşısında duran vacib məsələlərdən biri xəstənin incə iynə aspirasion biopsiyasına yönləndirilməsinin vacibliyini təyin etməkdir. Buna görə də müxtəlif beynəlxalq tiroidoloji assosiasiyaların tərtib etdiyi düyünlərin ultrasəs müayinəsi (USM) əsasında müəyyənləşdirilən səciyyəvi xüsusiyyətlərinə əsasən biopsiyaya göstəriş təyin edilir [1,2]. Amerika Tiroidoloji Assosiasiyasının tərtib etdiyi biopsiyaya göstərişlər siyahısında düyün ölçüsündən asılı olaraq solid, hipoexogen, hündürlük ölçüsü enindən böyük olan, kənarları nahamar, extratiroidal yayılması olan törəmələr, həmçinin strukturunda mikrokalsinatları olan və arasından yumşaq toxumalar inkişaf edən həlqəvi kalsinatlar malik düyünlər daxildir [3]. Bu düyünlərin ölçüsü 1 sm-dən aşağı olan hallarda belə bədxassəlik riski 70-90% olub, hətta histoloji cavabı xoşxassəli törəmə lehinə olanlarda 12 ay ərzində biopsiyanı təkrarlamaq tələb olunur. Düyün ölçüsü 1 sm, 1,5 sm və 2 sm-dən böyük olduqda qoyulan tələblər bir qədər dəyişərək müəyyən qeyri-dəqiqliyə malik olur. Həmçinin, assosiasiyanın verdiyi məlumat əsasən təmiz kistik və süngərvari quruluşda olan düyünlərdə bədxassəlilik riski 1-3%-i keçmədiyi üçün biopsiya tələb olunmur [4,5,6]. Lakin bu üsullarla qiymətləndirmə müəyyən dərəcədə

subyektivliyə malik olduğu üçün qarşıya qoyduğumuz məqsəd, ultrasəs, Doppler sonografiya və elastoqrafiya müayinələri əsasında onkoloji risk indeksinin (ORİ) hazırlanması olmuşdur.

Material və metodlar. Tədqiqata qalxanabənzər vəzində bir və ya bir neçə düyünü olan 166 xəstə (178 düyün) daxil edilib. Xəstələrdən kişi 23-ü kişi (14%), 143-ü qadın (86%) olmuşdur. Kişilərin yaşı 38-61, qadınların yaşı 13-73, orta yaş 47,1±1,11 olmuşdur. Bütün xəstələrə ultrasəs, rəngli Doppler müayinəsi, elastoqrafiya müayinələri aparılmışdır. Ultrasəs müayinəsi Hİ-TACİ AVİUS Hİ VİSİON ultrasəs cihazında, 8-12MHs tezliyə malik xətti transdyuser vasitəsi ilə aparılmışdır. Hər düyün ultrasəs müayinəsinin müxtəlif rejimlərində 12 parametrlə dəyərləndirilmişdir. Əldə olunan məlumatlar incə iynə aspirasion biopsiyası (İİAB) nəticələri ilə verifikasiya olunmuşdur. İİAB nəticələrinə əsasən Bethesda təsnifatı üzrə xəstələr üç qrupa bölünərək təhlil edilmişdir: I və II kateqoriyaya daxil olan xəstələr I qrupa (n=126), III və IV kateqoriyaya aid olanlar II (n=29), V və VI kateqoriyaya aid olanlar isə III qrupa (n=23) daxil edilmişdir.

Xəstəvari diskriminant funksiya riyazi üsulundan istifadə olunmaqla onkogenlik riski indeksi adlandırılmış parametrlə hesablamaq üçün düstur təklif edildi.

Bu indeks USM, Doppler sonoqrafiya və elastoqrafiya müayinələrindən ibarətdir. Riyazi olaraq diskriminant funksiya aşağıdakı şəkildə qurulur.

$$XDF = x_1 a_1 + x_2 a_2 + \dots + x_n a_n \quad (1)$$

Burada XDF-xətti diskriminant funksiya

x_1, x_2, \dots, x_n - əlamətlərə verilən qiymətlər,

a_1, a_2, \dots, a_n əlamətlərə uyğun hesablanmış konstant koefisientlərdir.

Xətti diskriminant funksiya metodu ilə analiz aparmaq üçün kəmiyyət parametrlərinə kvantifikasiya üsula əsasən qiymətləndirilmə balları verilmiş, rəqəmlə ifadə olunmuş dəyərlər isə birbaşa formula daxil edilmişdir. Konstant koefisientlər isə əlamətlərə verilmiş ballar əsasında birinci və üçüncü qrupları müqayisə edərək hesablanmışdır.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi.

Ədəbiyyatda olan məlumata görə USM zamanı düyünü xarakterizə edən parametrlərdən hər biri onkoloji riskin dəyərləndirilməsində müəyyən dəyərə malikdir. Buna əsasən kvantifikasiya balları ayrı-ayrı parametrlərə təyin etdikdə aşağıdakı mənzərə üzə çıxır (cədvəl 1).

M_{II} – II qrupda olan düyünlərin müvafiq parametərə görə orta rəqəmi

σ_p^2 – müvafiq parametrlərin standart xətası

σ_p^2 hesablamaq üçün isə aşağıdakı düstur istifadə edilmişdir.

$$\sigma_p^2 = \sigma_1^2 + \sigma_{II}^2 / n - 2 \quad (3)$$

Burada σ_p^2 – hesablanan parametrlərin standart xətası

σ_1^2 – birinci qrupda orta rəqəmin standart xətası

σ_{II}^2 – ikinci qrupda orta rəqəmin xətasıdır.

Yuxarıda göstərilən düsturlar (2 və 3) əsasında düyün sayına görə hesablanmış koefisient 3,9-a bərabər olmuşdur. Bunda başqa, hər qrup üçün orta rəqəm və onun xətası hesablanaraq Styudentin t əmsalına görə aparılan müqayisədə, bu parametərə görə qruplar arasında statistik dərəcədə etibarlı fərq aşkarlanmamışdır (I qrup $0,39 \pm 0,049 (M \pm m)$, II qrup $0,36 \pm 0,100 (M \pm m)$, $p > 0,05$).

Anoloji olaraq digər parametrlər üçün də konstant koefisientlər hesablanmışdır. Növbəti olaraq düyün forması nəzərdən keçirilmişdir ki, düyünün ön-arka ölçüsünün, frontal ölçüsünə olan nisbətin 1 dən kiçik olması tipik hesab edilərək xoşxassəliliyə, birdən böyük olması

Cədvəl 1. Qalxanvari vəzin düyünlü törəmələrinin keyfiyyət əlamətlərinin qiymətləndirmə balları

Parametr	Xoşxassəli	Şübhəli	Bədxassəli
Düyün sayı	Multinodulyar - 0	-	Solitar 1
Düyünün forması	Tipik - 0		Atipik-1
Düyünün sərhədləri	Aydın -0		Qeyri-aydın-1
Düyünün kənarları	Hamar -0	Lobulyar 0,5	Nahamar -1
Halo parametri	İncə halo -0	Halosuz 0,5	Qalın-irrequlyar halo 1
Exostruktur	Kistik -0 Dominant kistik -0 Süngərvari - 0	Dominant solid 0,5	Solid -1
Exogenlik	İzoexogen-0 Hipereksogen - 0		Hipoexogen -1
Kalsinat	Kalsinatsız -0	Makrokalsinat -0,5	Mikrokalsinat -1
Vaskulyarlıq dərəcəsi	Avaskulyar - 0 Hipovaskulyar -0	Orta dərəcəli 0,5	Hipervaskulyar -1
Vaskulyarlıq tipi	Avaskulyar -0 Periferik vaskulyar -0	Mərkəzi vaskulyar 0,5	Qarışıq vaskulyar 1
Elastiklik əmsalı	Elastik 1 Yarım-elastik 2	Yarım-sərt - 3	Sərt - 4

Cədvəl 1-dən görüldüyü kimi, solitar düyünlərdə İİAB və postoperasion morfoloji müayinələrin nəticələrinə görə daha yüksək onkoloji riskin olmasını nəzərə alaraq bir bal təyin olunur [7]. Multinodulyar düyünlərdə isə onkoloji risk aşağı olduğundan 0 bal tələb olunur. I, “xoşxassəli” qrupda multinodulyarlıq parametrlərinə görə orta rəqəm, $0,39 \pm 0,532 (M \pm \sigma^2)$, III, “bədxassəli” qrupda isə $0,36 \pm 0,481 (M \pm \sigma^2)$ olaraq hesablanmışdır. Aldığımız rəqəmlər əsasında düyün sayı parametrlərinə görə aşağıdakı düstur əsasında koefisient hesablanmışdır.

$$a_p = M_I - M_{II} / \sigma_p^2 \quad (2)$$

Burada a_p -parametərə əsasən hesablanmış koefisient

M_I – I qrupda olan düyünlərin müvafiq parametərə görə orta rəqəmi

atipik qəbul edilərək bədxassəliliyə dair əlamətdir [7]. Bunu nəzərə alaraq tipik düyünlər 0, atipik olanlar isə 1 bal ilə qiymətləndirilmişdir. I qrupda bu parametərə görə hesablanmış orta rəqəm $0,05 \pm 0,020 (M \pm \sigma^2)$, III qrupda isə $0,35 \pm 0,102 (M \pm \sigma^2)$ olmuşdur. Düyün forması parametrlərinə görə qruplar arasında statistik yüksək dərəcədə etibarlı fərq aşkarlanmışdır ($p < 0,001$), konstant koefisient 54-ə bərabər olmuşdur.

Müayinə olunan düyünün sərhədlərinin onu əhatə edən toxumadan aşkar seçilməsi xoşxassəli düyünlər üçün səciyyəvi əlamət olub [8], aydın sərhədə malik düyünlər adlandırılır, 0 bal ilə qiymətləndirilir. 1 bal ilə qiymətləndirilən qeyri-aydın sərhəddə malik düyünlər daha çox bədxassəliliyə əlamət kimi qəbul edilir. Tədqiqat çərçivəsində bu parametərə əsasən aparılan

hesablamalarda I qrupda orta rəqəm $0,1 \pm 0,031 (M \pm m)$, III qrupda isə $0,52 \pm 0,106 (M \pm m)$ olmuşdur. Qruplar arasında müqayisədə alınan fərq statistik cəhətdən etibarlıdır ($p < 0,001$). Yuxarıda təqdim olunan II və III düsturlar əsasən parametrin koefisenti 66 olaraq hesablanmışdır.

Düyünün kənarlarının formasına görə hamar kənarlara malik olanlar xoşxassəli, narahamar kənarlı olanlar isə bədxassəli törəmələrdə daha çox izlənilir [7]. Bunu nəzərə alaraq, cədvəl 1-də görüldüyü kimi qiymətləndirmədə nahamar kənarlı olanlar 1, hamar kənarlı olanlar isə 0 bal ilə dəyərləndirilir. Kənarların lobulyar olması şübhəli əlamət olub, 0,5 bal ilə qiymətləndirilir. I qrupda orta rəqəm $0,24 \pm 0,039 (M \pm m)$, III qrupda isə $0,67 \pm 0,098 (M \pm m)$ olmuşdur. Kənarların formasına görə qruplar arasında aparılan müqayisədə statistik etibarlı fərq izlənməmişdir ($p < 0,05$). Parametrin xətti diskriminant funksiya düsturu üçün tələb edilən konstant koefisenti 61-ə bərabər olmuşdur.

Düyünü tam və ya qismən əhatə edən, histoloji olaraq damar və ya ödemləşmiş vəzi toxumasına müvafiq olan, hipoxogen qatın mövcudluğuna və növünə görə düyünlər aşağıdakı kimi təsnif olunur: halosuz (şübhəli əlamət), incə haloya malik (xoşxassəli törəmələr üçün səciyyəvi əlamət) və qalın irrequlyar haloya malik olanlar (bədxassəli törəmələr üçün səciyyəvi əlamət) [10]. Yuxarıda yazılanları nəzərə alaraq qiymətləndirmədə halosuz düyünlər 0,5, qalın-irrequlyar haloya malik olanlar 1, incə haloya malik düyünlər isə 1 bal ilə dəyərləndirilir. Hesablamalarda I, "xoşxassəli" qrupda orta bal $0,17 \pm 0,024 (M \pm m)$, III, "bədxassəli" qrupda orta bal $0,63 \pm 0,028 (M \pm m)$ olmuşdur. Halo parametrinə görə qruplar arasında yüksək statistik etibarlılığa malik fərq izlənməmişdir ($p < 0,001$). Parametrin konstant koefisenti 121 olmuşdur. Konstant koefisient yuxarıda təqdim edilmiş II və III düsturlar əsasında hesablanmışdır.

Mövcud ədəbiyyatda olan tədqiqatlara əsasən exostruktura görə aparılan dəyərləndirilmələrdə solid strukturun üstünlüyü bədxassəliliyə, kistik strukturun üstünlüyü xoşxassəliliyə səciyyəvi xüsusiyyət kimi qəbul edilir [14]. Bunu nəzərə alaraq qiymətləndirmədə bal sistemini tətbiq edərkən təmiz kistik və dominant-kistik (kistik komponent düyün strukturunun 50%-dən artığını təşkil edir) struktura malik düyünlər 0, solid və dominant-solid (solid komponent düyün strukturunun 50%-dən artığını təşkil edir) struktura malik düyünlər müvafiq olaraq 1 və 0,5 bal ilə dəyərləndirilmişdir. Xüsusi qrup süngərvari strukturlu törəmələr də xoşxassəli xarakterli olub [9], 0 bal ilə dəyərləndirilir. Exostruktura parametrinə görə orta rəqəm I qrupda $0,33 \pm 0,036 (M \pm m)$, III qrupda isə $0,83 \pm 0,067 (M \pm m)$ olmuşdur. Qruplar arasında müqayisədə statistik etibarlı dərəcədə fərq izlənməmişdir ($p < 0,05$). Parametrin xətti diskriminant funksiyanın tərtibi üçün tələb edilən parametri 89-a bərabər olmuşdur.

Müayinə zamanı səs siqnallarını udma dərəcəsinə

görə müəyyən edilən exogenlik parametri, ətraf QV toxuması ilə müqayisədə daha hipoxogen olan düyünlər bədxassəliliyə, daha hiperexogen olanlar və QV toxuması ilə eyni exogenliyə malik olanlar xoşxassəliliyə xas əlamətdir [15]. Bunu nəzərə alaraq, hiper- və izoxogen düyünlər 0, hipoxogen düyünlər isə 1 bal ilə qiymətləndirilir. Qiymətləndirməyə əsasən xoşxassəli qrupda orta rəqəm $0,26 \pm 0,041 (M \pm m)$, bədxassəli qrupda isə $0,65 \pm 0,102 (M \pm m)$ olmuşdur. Exogenlik parametrinə əsasən qruplar arasında statistik baxımdan etibarlı fərq izlənməmişdir ($p < 0,05$). Parametrin konstant koefisenti 53,43 olaraq hesablanmışdır.

Anoloji hesablamalar düyün daxili kalsinatların mövcudluğu və növünə görə aparılmışdır. Belə ki, düyün daxilində mikrokalsinatların mövcudluğu bədxassəliliyə, olmaması isə xoşxassəliliyə dair əlamətdir [11, 12, 13]. Makrokalsinatlar haqqında olan fikirlər müxtəlif olub, bəzi müəlliflər onu xoşxassəliliyin əlaməti hesab etsə də, digərlərinə görə bu nekrozlaşmış xərçəng toxumasının qalıqlarıdır. Bütün bunları nəzərə alaraq düyün daxilində makrokalsinatların izlənməsi şübhəli əlamət kimi 0,5 bal, mikrokalsinatların izlənməsi bədxassəliliyə dair əlamət kimi 1 bal, kalsinatların olmaması xoşxassəliliyə dair əlamət kimi 0 bal ilə qiymətləndirilir. Xüsusi bir qrup kimi həm makro-, həm də mikrokalsinatların olduğu düyünlər də mikrokalsinatlı düyünlərə anoloji olaraq 1 bal ilə dəyərləndirilmişdir. Mikrokalsinat parametrinə görə I və III qrup arasında aparılan müqayisədə statistik baxımdan etibarlı fərq izlənməmişdir ($p < 0,05$). Belə ki, I qrupda orta rəqəm $0,29 \pm 0,038 (M \pm m)$, II qrupda isə orta rəqəm $0,37 \pm 0,100 (M \pm m)$ olmuşdur. Xətti diskriminant funksiya koefisenti 11 təşkil etmişdir.

Hesablanmış konstant koefisientlər əsasında USM üçün hazırlanmış onkogenlik riskinin qiymətləndirilməsi indeksi (xətti diskriminant funksiya əsasında) düsturu təqdim edilmişdir. Düyün sayına görə aparılan qiymətləndirmədə qruplar arasında olan fərq statistik baxımdan etibarlı olmadığından, düyün sayı koefisenti aşağıdakı düstura daxil edilməmişdir.

$$ORQ_{usm} = 54X_1 + 66X_2 + 61X_3 + 121X_4 + 89X_5 + 53X_6 + 11X_7 \quad (4)$$

Burada ORQ_{usm} USM əsasında təqdim olunmuş onkogenlik indeksi

- X_1 – düyünün forması
- X_2 – düyünün sərhədləri
- X_3 – düyünün kənarları
- X_4 – halo parametri
- X_5 – düyünün strukturu
- X_6 – düyünün exogenliyi
- X_7 – kalsinat parametri

Müayinə olunan hər bir düyün üçün ultrasəs ORI hesablanaraq, müqayisə edilən qruplara xas orta rəqəm çıxarılmışdır. Xoşxassəli törəmələr olan birinci qrupda $OR_{usm} = 96,9 \pm 77,07 (M \pm \sigma^2)$, bədxassəli III qrupda isə $OR_{usm} = 282,6 \pm 100,99 (M \pm \sigma^2)$ olmuşdur. Beləliklə, xoşxassəli törəmələrdə OR_{usm} 19-173, bədxassəli törəmələrdə

isə 182-382 arasında dəyişmişdir. $ORİ_{usm}$ əsasında xoşxassəli törəmələr üçün maksimal 173, bədxassəli törəmələr üçün minimal 182 olduğunu nəzərə alaraq, sərhəd olaraq bu ikisinin orta rəqəmi 177 hesablanmışdır. Beləliklə, $ORİ_{usm} < 177$ olan düyünlər xoşxassəli olaraq proqnozlaşdırılır, $ORİ_{usm} > 177$ olan düyünlər isə bədxassəlilik riskinin artdığı göstərilir.

Mövcud ədəbiyyatda düyünlər qan təhizatı dərəcəsinə görə dəyərləndirilərkən avaskulyar (düyün üzərində Doppler pəncərəsi açılan zaman heç bir rəng siqnalı olmayan), hipovaskulyar (damarlardan 5-6-ya qədər siqnal) düyünlər xoşxassəli törəmələr, orta dərəcəli (damarlardan 6-10 arası siqnal alınması) vaskulyarlıq göstərən, hipervaskulyar (10 və ya daha artıq rəngli siqnalın alınması) düyünlər bədxassəliliyə dair əlamət kimi qiymətləndirilir[9]. Bunu nəzərə alaraq avaskulyar və hipovaskulyar düyünlər 0, hipervaskulyarlar 1,5, orta dərəcəli vaskulyarlıq göstərən isə 0,5 bal ilə dəyərləndirilib. Qiymətləndirməyə əsasən xoşxassəli qrupda orta rəqəm $0,55 \pm 0,034 (M \pm m)$, bədxassəli qrupda isə $0,74 \pm 0,042 (M \pm m)$ olmuşdur. Vaskulyarlıq dərəcəsi parametrinə əsasən qruplar arasında statistik baxımdan etibarlı fərq izlənmişdir ($p < 0,05$). Parametrin konstant II və III düsturlar əsasında konstant koefisenti 26 olaraq hesablanmışdır.

Anoloji hesablamalar vaskulyarlıq tipi parametrinə görə də aparılmışdır. Periferik tip vaskulyarlıq xoşxassəli, mərkəzi və qarışıq tip vaskulyarlıq bədxassəli törəmələr üçün səciyyəvi olduğunda[16, 17], avaskulyar və periferik vaskulyar 0, mərkəzi 0,5, qarışıq qan təhizatlı düyünlərdə 1 bal ilə qiymətləndirilmişdir. Qiymətləndirməyə əsasən I qrupda orta rəqəm $0,19 \pm 0,036 (M \pm m)$, III qrupda isə $0,37 \pm 0,095 (M \pm m)$ olmuşdur. Bu parametərə əsasən qruplar arasında statistik baxımdan etibarlı fərq izlənmişdir ($p < 0,05$). Parametrin xətti diskriminant funksiya üçün tələb edilən konstant koefisenti 26 olaraq hesablanmışdır.

Xətti diskriminant funksiya əsasında Doppler sonografiya müayinəsi üçün onkogenlik riski indeksi düsturu hazırlanıb, aşağıda təqdim edilmişdir.

$$ORİ_{Doppler} = 28,8X_1 + 26,9X_2 \quad (5)$$

Burada $ORQI_{Doppler}$ Doppler müayinəsi onkogenlik indeksi

X_1 – düyünün qanla təhiz olma dərəcəsi

X_2 – düyünün vaskulyarlıq tipi

Müayinə olunan hər bir düyün üçün Doppler onkogenlik riskinin qiymətləndirmə indeksi hesablanmışdır. Xoşxassəli törəmələr olan I qrupda $ORİ_{Doppler} = 20,9 \pm 19,53 (M_1 \pm \sigma^2)$, bədxassəli törəmələr olan III qrupda $ORİ_{Doppler} = 33,1 \pm 24,84 (M_2 \pm \sigma^2)$ olmuşdur. Beləliklə xoşxassəli törəmələr üçün $ORİ_{Doppler}$ 1,4-41, bədxassəli törəmələr üçün $ORİ_{Doppler}$ 9-57 arasında dəyişmişdir. $ORİ_{Doppler}$ əsasında xoşxassəli törəmələr üçün maksimal 40,5, bədxassəli törəmələr üçün minimal 8,2 olduğunu nəzərə alaraq, sərhəd olaraq bu ikisinin orta rəqəmi 24,4 hesablanmışdır. Beləliklə, $ORİ_{doppler} < 24,4$ olan düyünlərdə

xoşxassəlilik proqnozlaşdırmaq, $ORİ_{Doppler} > 24,4$ olan düyünlərdə onkoloji riskin artdığını hesab etmək olar.

Anoloji hesablamalar elastoqrafiya müayinəsi üçün də aparılmışdır. Sərt düyünlərin bədxassəli, yumşaq düyünlərin xoşxassəli törəmələr üçün xarakter olduğunu nəzərə alaraq, qiymətləndirmə zamanı elastiklik əmsalına görə yumşaq düyünlər 1, yarıyumşaq düyünlər 2, yarımsərt düyünlər 3, sərt düyünlər 4 bal ilə qiymətləndirilib[18]. Elastiklik əmsalı parametrinə görə I və II qrup arasında aparılan müqayisədə statistik baxımdan etibarlı fərq izlənmişdir ($p < 0,05$). Belə ki, I qrupda orta rəqəm $2,54 \pm 0,101 (M \pm m)$, II qrupda isə orta rəqəm $3,1 \pm 0,202 (M \pm m)$ olmuşdur. Xətti diskriminant funksiya koefisenti 35 təşkil etmişdir. Gərginlik nisbəti rəqəmlə ifadə olunan parametr olduğundan hər düyün üçün müvafiq rəqəm formula daxil edilib. Qeyd etmək istərdik ki, gərginlik nisbəti tədqiq olunan düyün toxumasının sağlam vəz toxumasından neçə dəfə sərt olduğunu göstərir. Aparılan tədqiqat çərçivəsində bu rəqəm 0,6-5 aralığında olmuşdur. Gərginlik nisbətinə görə hesablanan orta rəqəm I, xoşxassəli qrupda $1,9 \pm 0,092 (M \pm m)$, III, bədxassəli qrupda $3,4 \pm 0,258 (M \pm m)$ olmuşdur. Qruplar arasında statistik baxımdan yüksək dərəcəli fərq izlənmişdir ($p < 0,001$). Gərginlik nisbəti koefisenti 83 olmuşdur.

Xətti diskriminant diskriminant funksiya əsasında elastoqrafiya müayinəsi üçün onkogenlik riskinin qiymətləndirmə indeksi düsturu hazırlanıb, aşağıda təqdim edilmişdir.

$$ORİ_{elastoqrafiya} = 35X_1 + 83X_2 \quad (6)$$

Burada $ORİ_{elastoqrafiya}$ elastoqrafiya müayinəsi nəticəsində onkogenlik riskinin qiymətləndirilməsi indeksi

X_1 - elastiklik əmsalı

X_2 - gərginlik nisbəti

Müayinə olunan hər bir xəstə üçün elastoqrafiyaya əsasən onkogenlik riskinin qiymətləndirmə indeksi hesablanmışdır. III qrupda $ORİ_{elastoqrafiya} = 390,5 \pm 133,81 (M_1 \pm \sigma^2)$, I qrupda $ORİ_{elastoqrafiya} = 230,2 \pm 111,14 (M_2 \pm \sigma^2)$ olmuşdur. Burdan da görüldüyü kimi xoşxassəli törəmələrdə $ORİ_{elastoqrafiya}$ 119-341, bədxassəli törəmələrdə isə 278-523 arasında dəyişmişdir. $ORİ_{elastoqrafiya}$ əsasında xoşxassəli törəmələr üçün maksimal 341, bədxassəli törəmələr üçün minimal 278 olduğunu nəzərə alaraq, sərhəd olaraq bu ikisinin orta rəqəmi 310 hesablanmışdır. Beləliklə, $ORİ_{elastoqrafiya} < 310$ olan düyünlərdə xoşxassəlilik proqnozlaşdırmaq, $ORİ_{elastoqrafiya} > 310$ olan düyünlərdə onkoloji riskin artdığını hesab etmək olar.

Hesablanmış parsial onkogenlik indekslərinin toplanması ilə ümumi yekun onkogenlik indeksi əldə olundu.

$$ORİ_{ümumi} = ORİ_{usm} + ORİ_{Doppler} + ORİ_{elastoqrafiya} \quad (7)$$

Burada $ORİ_{ümumi}$ – ümumi onkogenlik indeksi

$ORİ_{usm}$ – ultrasəs müayinəsi üçün onkogenlik indeksi

$ORİ_{Doppler}$ – Doppler sonografiya müayinəsi üçün onkogenlik indeksi

Cədvəl 2. Qalxanvari vəzi düyünlü törəmələrinin diaqnostikasında şüa diaqnostik müayinə metodlarının informativliyi

Ultrasəs parametrləri	Həssaslıq (%)	Spesifiklik (%)	Dəqiqlik (%)	PPV (%)	NPV (%)	OR
Ultrasəs müayinəsi	86,0	85,3	85,6	54,1	97,1	38,5
Doppler sonografiya	52,2	69,8	66,9	25,5	88,0	2,5
Elastografiya	77,3	79,3	79,1	42,9	94,8	13
Ümumi	91,3	81,4	82,9	48,8	97,9	44,8

Qeyd: PPV-pozitiv proqnostik göstərici, NPV-neqativ proqnostik göstərici, OR-şanslar nisbəti.

$OR_{elastografiya}^I$ – elastoqrfiya müayinəsi üçün onkogenlik indeksi.

Müayinə olunan hər bir düyün üçün ümumi onkogenlik indeksi hesablanmışdır. Bədxassəli törəmələr olan III qrupda $OR_{ümumi}^I = 696,9 \pm 189,88$ ($M_1 \pm \sigma^2$), xoşxassəli I qrupda isə $OR_{ümumi}^I = 346,7 \pm 152,69$ ($M_2 \pm \sigma^2$) olmuşdur. Belə ki, bədxassəli törəmələrdə $OR_{ümumi}^I$ 506-868 arasında, xoşxassəli törəmələrdə isə 194-498 arasında dəyişmişdir. $OR_{ümumi}^I$ əsasında xoşxassəli törəmələr üçün maksimal 498, bədxassəli törəmələr üçün minimal 506 olduğunu nəzərə alaraq, sərhəd olaraq bu ikisinin orta rəqəmi 502 hesablanmışdır. Beləliklə, $OR_{ümumi}^I < 502$ olduqda xəstəyə xoşxassəli düyün diaqnozu qoyulur və xəstə dinamik müşahidəyə götürülür. $OR_{ümumi}^I \geq 502$ olduqda isə xəstəyə bədxassəli törəmə diaqnozu qoyularaq, biopsiyaya yönləndirilir. Bu parametrlərin qərar qəbul edilməsində istifadəsi daha obyektiv və konkret, subyektiv fikrin və diaqnostik qeyri-dəqiqliyin ehtimalını azaldır. Bütün bunları nəzərə alaraq QVDT diaqnostikasında müasir USM-də istifadə olunan bütün parametrləri özündə əhatə edən düsturu aşağıda təqdim etmişik. Bu düstur qalxanvari vəzi düyünlərinin diaqnostikasında istifadə edildiyini nəzərə alaraq, $OR_{ümumi}^I$ adının OR_{QVDT}^I ilə əvəz olunmasını məqsədəuyğun hesab etmişik.

$$OR_{QVDT}^I = 54X_1 + 66X_2 + 61X_3 + 121X_4 + 89X_5 + 53X_6 + 11X_7 + 28X_8 + 26X_9 + 35X_{10} + 83X_{11} (8)$$

Burada OR_{QVDT}^I – USM əsasında təqdim olunmuş onkogenlik riskinin qiymətləndirmə indeksi

- X_1 – düyünün forması
- X_2 – düyünün sərhədləri
- X_3 – düyünün kənarları
- X_4 – halo parametri
- X_5 – düyünün strukturu
- X_6 – düyünün exogenliyi
- X_7 – kalsinat parametri
- X_8 – vaskulyarlıq dərəcəsi
- X_9 – vaskulyarlıq parametri
- X_{10} – elastiklik scoru
- X_{11} – gərginlik nisbəti

OR_{QVDT}^I -nin tədqiqat çərçivəsində müraciət etdiyimiz diaqnostik müayinə üsullarında informativliyini hesablamaq üçün xəstələr 2 qrupa bölünərək təhlil edilmişdir. I qrupa, İİAB müayinəsinə görə histoloji cavabı Bethesda

II kateqoriyasına daxil olan xoşxassəli ($n_I = 116$), II qrupa Bethesda təsnifatına görə V və VI kateqoriyaya aid olan bədxassəli şübhəsi və bədxassəli cavabı olan düyünləri olan xəstələr ($n_{II} = 23$) daxil edilmişdir. Aparılan hesablamaların nəticələri 2-ci cədvəldə əks olunmuşdur.

USM-nin informativliyini yoxlamaq üçün aparılan qiymətləndirmədə, öncəki fəsildə qeyd etdiyimiz hesablamalara əsasən $OR_{usm}^I < 177$ olan düyünlər xoşxassəliliyə dair əlamət qəbul edilmiş, $OR_{usm}^I > 177$ olan düyünlərdə isə bədxassəlilik riskinin artdığı nəzərə alınmışdır. Müayinənin həssaslığı, bədxassəli düyünləri seçmə qabiliyyəti 86,0% olmuşdur. Müayinənin spesifikliyi, xoşxassəlləri ayırd etmə dərəcəsi 85,3% olmuşdur. Xəstələri sağlamlardan ayırma bacarığı, dəqiqlik 85,6% təşkil etmişdir. $OR_{usm}^I < 177$ olan düyünlərin bədxassəli olma ehtimalı, pozitiv proqnostik göstərici (PPV) 54,1%, $OR_{usm}^I > 177$ olan düyünlərin xoşxassəli olma ehtimalı, mənfi proqnostik göstərici (NPV) isə kifayət qədər yüksək, 97,1% olmuşdur. OR əmsalı, şanslar nisbəti 38,8-ə [$CI = 10,4-145$] bərabər olmuşdur. Deməli, $OR_{usm}^I > 177$ olan törəmələr arasında bədxassəli düyünlərin izlənmə şansı 38,8 dəfə artıqdır və bu statistik cəhətdən etibarlıdır ($p < 0,05$).

Anoloji olaraq Doppler sonografiya müayinəsinin informativliyi hesablanmışdır. Belə ki, $OR_{Doppler}^I < 24,4$ olan düyünlər xoşxassəliliyə dair əlamət olub, $OR_{Doppler}^I > 24,4$ olan düyünlərdə bədxassəlilik riski artır. Doppler sonografiya müayinəsinin həssaslığı, bədxassəli düyünlərin diaqnostikasında və proqnozlaşdırılmasında nisbətən aşağı, 52,2% olmuşdur. $OR_{Doppler}^I < 24,4$ olan hallarda törəmələrin xoşxassəli olma ehtimalı, yəni Doppler sonografiya müayinəsinin spesifikliyi 69,8% olmuşdur. Bu müayinənin dəqiqliyi, xəstələri sağlamlardan seçmə bacarığı 66,9% təşkil etmişdir. $OR_{Doppler}^I > 24,4$ müşahidə edilən zaman bədxassəlilik ehtimalı, pozitiv proqnostik göstərici (PPV) 25,5%, $OR_{Doppler}^I < 24,4$ olanda xoşxassəlilik ehtimalı, neqativ proqnostik göstərici (NPV) 88,0% təşkil etmişdir. Müayinənin OR əmsalı, şanslar nisbəti (odds ratio) 2,5 olub ($CI = 1,0-6,3$), $OR_{Doppler}^I > 24,4$ olan düyünlərin statistik etibarlı dərəcədə bədxassəli xəstələr arasında rastgəlmə şansını göstərir ($p < 0,05$).

Elastografik müayinənin informativliyi hesablanarkən onkoloji risk indeksi üçün sərhəd rəqəmin 310

olduğunu nəzərə alaraq, $ORİ_{elastografiya} < 310$ olan düyünlər xoşxassəli dair əlamət, $ORİ_{elastografiya} > 310$ olan düyünlərdə bədxassəlilik riskinin artdığı nəzərə alınmışdır. Müayinənin həssaslığı, bədxassəli düyünləri seçmə qabiliyyəti 77,3%, spesifikliyi, xoşxassəli düyünləri ayırd etmə dərəcəsi 79,3% olmuşdur. Xəstələri sağlamlardan ayırma bacarığı, dəqiqlik 79,1% təşkil etmişdir. $ORİ_{elastografiya} < 310$ olan düyünlərin bədxassəli olma ehtimalı, pozitiv proqnostik göstərici (PPV) 42,9%, $ORİ_{elastografiya} > 310$ olan düyünlərin xoşxassəli olma ehtimalı, mənfi proqnostik göstərici (NPV) isə kifayət qədər yüksək, 94,8% olmuşdur. OR əmsalı, şanslar nisbəti 13-ə [CI=4,4-38,9] bərabər olmuşdur. Deməli, $ORİ_{elastografiya} > 310$ olan törəmələr arasında bədxassəli düyünlərin izlənmə şansı 13 dəfə artıqdır və bu statistik baxımdan etibarlıdır ($p < 0,05$).

Ümumi onkogenlik riski indeksi əsasında hər üç müayinənin, USM, Doppler sonoqrafiya və EQ müayinələrinin birgə informativliyi hesablanmışdır. Belə ki, $ORİ < 502$ olduqda xəstəyə xoşxassəli düyün diaqnozu qoyulur və xəstə dinamik müşahidəyə götürülür. $ORİ \geq 502$ olduqda isə xəstəyə bədxassəli törəmə diaqnozu qoyularaq, biopsiyaya yönləndirilir. Şüa diaqnostik müayinələrin birgə aparıldığı zaman həssaslığı, bədxassəli düyünləri seçmə qabiliyyəti yüksək, 91,3% olmuşdur. Spesifikliyi, xoşxassəli düyünləri ayırd etmə dərəcəsi 81,0% olmuşdur. Xəstələri sağlamlardan ayırma bacarığı, dəqiqlik 82,9% təşkil etmişdir. $ORİ_{QVDT} < 502$ olan düyünlərin bədxassəli olma ehtimalı, pozitiv proqnostik göstərici (PPV) 48,8%, $ORİ_{QVDT} > 502$ olan düyünlərin xoşxassəli olma ehtimalı, mənfi proqnostik göstərici (NPV) isə kifayət qədər yüksək, 97,9% olmuşdur. OR əmsalı, şanslar nisbəti 44,8-ə [CI=9,7-205,7] bərabər olaraq, statistik etibarlı olmuşdur. Deməli, $ORİ_{QVDT} > 502$ olan törəmələr arasında bədxassəli düyünlərin izlənmə şansı 44,8 dəfə artıqdır və bu statistik cəhətdən etibarlıdır ($p < 0,05$).

Beləliklə, parsial hesablanmış diaqnostik göstəricilərin informativliyinə nisbətən ümumi $ORİ$ daha yüksəkdir. Bu da xəstələrə kompleks yanaşmanın daha məqsəduyğun olduğunu göstərir.

Təklif etdiyimiz indekslərin praktiki tətbiqi 156

xəstə üzərində aparılmışdır. Bu xəstələrdə İİAB nəticəsi əldə olunmuşdur. Bethesda təsnifatı istifadə olunmaqla II kateqoriyaya daxil olan xəstələr I qrupa ($n=116$), III və IV kateqoriyaya aid olanlar II ($n=29$), V və VI kateqoriyaya aid olanlar isə III qrupa ($n=23$) daxil edilmişdir. Öncəki fəsillərdə təqdim etdiyimiz onkogenlik riskinin qiymətləndirmə indeksi düsturları istifadə edilməklə hər bir düyün üçün müayinələrin ayrılıqda götürülmüş (USM, Doppler sonoqrafiya və EQ) və birgə nəticələrini özündə əks etdirən hesablamalar aparılmışdır. Əldə olunan nəticələr cədvəl 3-də təqdim edilmişdir. Cədvəldən də görüldüyü kimi indekslərin orta rəqəmlərində dürüst fərqlər aşkarlanmışdır. Belə ki, I qrupda $ORİ_{USM} = 96,9 \pm 7,19$, II qrupda $ORİ_{USM} = 151,4 \pm 9,83$, III qrupda isə $ORİ_{USM} = 282,6 \pm 21,04$ olmuşdur. Qruplar arasındakı fərqlər statistik baxımdan dürüst olmuşdur ($p_{I-II} < 0,001$, $p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,001$). Doppler sonoqrafiya müayinəsinin nəticələri arasında aparılan müqayisədə alınan mənzərə fərqli olmuşdur. Belə ki, I və II qrup arasında fərq aşkarlanmamışdır (I qrup $ORİ_{Doppler} = 20,9 \pm 1,81$, II qrup $ORİ_{Doppler} = 18,8 \pm 2,79$, $p_{I-II} > 0,05$). III qrup $ORİ_{Doppler} = 33,1 \pm 5,17$ təşkil edərək statistik baxımdan dürüstlüklə digər qruplardan fərqlənmişdir ($p_{II-III} < 0,05$, $p_{I-III} < 0,05$). Eynilə elastoqrafiya müayinəsi onkogenlik indeksinin dəyərləndirilməsi zamanı III qrupla digər qruplar arasında fərq izlənməmiş və bu fərq statistik baxımdan daha qüvvətli dürüstlüyə malik olmuşdur (I qrup $ORİ_{elastografiya} = 230,2 \pm 10,32$, II qrup $ORİ_{elastografiya} = 214,0 \pm 17,22$, III qrup $ORİ_{elastografiya} = 390,5 \pm 27,85$, $p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,001$). Lakin I və II qrup arasında bu göstəriciyə əsasən fərq izlənməmişdir ($p_{I-II} > 0,05$). Hər üç müayinənin nəticələrinin cəmini özündə əks etdirən QVDT onkogenlik riskinin qiymətləndirmə indeksinin hər bir qrup üçün hesablanmış nəticəsi I qrupda $ORİ_{QVDT} = 346,7 \pm 14,14$, II qrupda $ORİ_{QVDT} = 384,2 \pm 22,89$, III qrupda $ORİ_{QVDT} = 696,9 \pm 39,56$ olmuşdur. Qruplar arasında müqayisədə III qrupla digərləri statistik baxımdan yüksək dürüstlüklə fərqlənmişdir ($p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,001$). I və II qrup arasında isə bu göstəriciyə əsasən fərq aşkarlanmamışdır ($p_{I-II} > 0,05$).

Cədvəl 3. Qalxanvari vəzin düyünlü törəmələrinin onkogenlik riski indeksinin nəticələri

Qruplar	I qrup (M±m)	II qrup (M±m)	III qrup (M±m)	Statistik dürüstlük
$ORİ_{USM}$	96,9±7,19	151,4±9,83	282,6 ±21,04	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$
$ORİ_{Doppler}$	20,9±1,81	18,8±2,79	33,1±5,17	$p_{I-II} > 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$
$ORİ_{elastografiya}$	230,2±10,32	214,0±17,22	390,5±27,85	$p_{I-II} > 0,05$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$
$ORİ_{QVDT}$	346,7±14,14	384,2±22,89	696,9±39,56	$p_{I-II} > 0,05$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$

Beləliklə, I və II qrup arasında diaqnostik fərqlər yalnız USM nəticələrinə əsasən olmuşdur. III qrup hər üç müayinənin ayrılıqda və birgə götürülmüş nəticələrinə əsasən digər qruplardan fərqlənmişdir. Bu təklif edilmiş düsturların praktik əhəmiyyətinin kifayət qədər yüksək olduğunu göstərə bilər.

Müayinə olunan qrup xəstələrdə təklif etdiyiniz indekslərin diaqnostik kriteriyalarını nəzərə almaqla $OR\dot{I}_{USM}$, $OR\dot{I}_{Doppler}$, $OR\dot{I}_{Elastoqrafiya}$ və $OR\dot{I}_{QVDT}$ hesablandı və onkoloji riskin qiymətləndirilməsi aparıldı. Əldə olunan nəticələr İİAB müayinésinin cavabları ilə müqayisə edilərək cədvəl 4-də təqdim edilmişdir. Cədvəldən göründüyü kimi, I qrupda aşağı riskli xəstə 85,3±3,02% təşkil etmişdir. Bu rəqəm II qrupda 72,4±3,79%, III qrupda isə 13,0±2,85% olmuşdur. Qruplar arasındakı fərqlər statistik baxımdan dürüst olmuşdur ($p_{I-II} < 0,05$, $p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,001$). $QR\dot{I}_{USM}$ -ə görə yüksək onkoloji riskli düyünlər minimal I qrupda olub (14,7±3,02%), II qrupda 27,6±3,79%-ə yüksəlib və maksimal III qrupda qeyd olunub (87,0±2,85%). Qruplar arasında fərq yüksək səviyyədə statistik dürüstdür ($p_{I-II} < 0,05$, $p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,001$). Beləliklə, $QR\dot{I}_{USM}$ indeksinə görə hesablanmış onkoloji yüksək riskli düyünlərin sayı maksimal olaraq III qrupda (87,0±2,85%), aşağı onkoloji riskli düyünlərin sayı maksimal olaraq I qrupda (85,3±3,02%) izlənmişdir.

$OR\dot{I}_{Doppler}$ aşağı riskə malik xəstələrdə I və II qrupda statistik etibarlı dərəcədə fərqlənir (I qrup 64,5±4,06%, II qrup 72,4±3,79%, $p_{I-II} > 0,05$). Eyni mənzərə onkoloji

yüksək riskli xəstələrdə də izlənir (I qrup 35,5±4,06%, II qrup 27,6±3,79%, $p_{I-II} > 0,05$). Bundan fərqli olaraq III qrupda $OR\dot{I}_{Doppler}$ əsasən aşağı onkoloji riskli düyünlərin sayı statistik etibarlı dərəcədə I və II qrupdan aşağı idi (III qrup 52,2±3,81%, $p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,05$). Müvafiq olaraq yuxarı onkoloji riskli düyünlərin sayı III qrupda I və II qrupa nisbətən maksimal idi və qruplar arasında izlənən bu fərq statistik cəhətdən etibarlı dürüstdür (III qrup 47,8±3,81%, $p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,05$).

$QR\dot{I}_{Elastoqrafiya}$ aparılan hesablamalara görə aşağı riskli düyün tezliyi I qrupda 79,3±3,44%, II qrupda 86,2±2,93%, III qrupda minimal 21,7±3,49% hallarda izlənmişdir. Statistik baxımdan dürüst fərq ancaq III qrupla digərləri arasında izlənmişdir ($p_{I-II} > 0,05$, $p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,001$). Eynilə yüksək riskli düyünlərdə $QR\dot{I}_{Elastoqrafiya}$ görə fərq yalnız III qrupla digərləri arasında izlənmişdir ($p_{I-II} > 0,05$, $p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,001$). Belə ki, I qrupda yüksək riskli düyün rastgəlmə faizi 20,7±3,44%, II qrupda 13,8±2,93%, III qrupda isə maksimum 78,3±3,49% olmuşdur.

$OR\dot{I}_{QVDT}$ aşağı riskə malik xəstələrdə I və II qrupda statistik etibarlı dərəcədə fərqlənir (I qrup 81,1±3,64%, II qrup 86,2±2,93%, $p_{I-II} > 0,05$). Eyni mənzərə onkoloji yüksək riskli xəstələrdə də izlənir (I qrup 18,9±3,64%, II qrup 13,8±2,93%, $p_{I-II} > 0,05$). Bundan fərqli olaraq III qrupda $OR\dot{I}_{QVDT}$ -ə aşağı onkoloji riskli düyünlərin sayı aşağıdır və bu fərq statistik baxımdan özünü doğruldur (III qrup 8,7±2,39%, $p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,05$).

Cədvəl 4. Qalxanvari vəzin düyünlü törəmələrinin onkogenlik riski indeksinin və incə iynə aspirasiya biopsiya nəticələrinin müqayisəsi

Qruplar və indekslər		Qrup I n=116 (%)	Qrup II n=29 (%)	Qrup III n=23 (%)	Statistik dürüslük
$QR\dot{I}_{USM}$	Aşağı risk	85,3±3,02	72,4±3,79	13,0±2,85	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$
	Yüksək risk	14,7±3,02	27,6±3,79	87,0±2,85	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$
$OR\dot{I}_{Doppler}$	Aşağı risk	64,5±4,06	72,4±3,79	52,2±3,81	$p_{I-II} > 0,05$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,05$
	Yüksək risk	35,5±4,06	27,6±3,79	47,8±3,81	$p_{I-II} > 0,05$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,05$
$QR\dot{I}_{Elastoqrafiya}$	Aşağı risk	79,3±3,44	86,2±2,93	21,7±3,49	$p_{I-II} > 0,05$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,05$
	Yüksək risk	20,7±3,44	13,8±2,93	78,3±3,49	$p_{I-II} > 0,05$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$
$OR\dot{I}_{QVDT}$	Aşağı risk	81,1±3,64	86,2±2,93	8,7±2,39	$p_{I-II} > 0,05$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$
	Yüksək risk	18,9±3,64	13,8±2,93	91,3±2,39	$p_{I-II} > 0,05$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{I-III} < 0,001$

Müvafiq olaraq yuxarı onkoloji riskli düyünlərin sayı III qrupda I və II qrupa nisbətən maksimal idi və qruplar arasında izlənilən bu fərq statistik cəhətdən etibarlı dü-rüstür (III qrup $91,3 \pm 2,39\%$, $p_{II-III} < 0,001$, $p_{I-III} < 0,05$).

Beləliklə, I və II qrup arasında yalnız USM nəticələrinə görə həm aşağı, həm də yuxarı riskli xəstə qrupunda fərq izlənməmişdir. Digər müayinələrdə, Doppler sonografiya və EQ, həmçinin hər üç müayinənin birgə götürülmüş nəticələrində bu qruplar fərqlənməmişdir. III qrup isə hər zaman digərlərindən fərqli göstəricilərə malik olmuşdur. Aparılan təhlil təklif etdiyimiz onko-loji riskin qiymətləndirmə indeksi düsturlarının praktik əhəmiyyətinə malik olduğunu göstərir.

Açar sözlər: qalxanabənzər vəzi düyünləri, ultrasəs müayinəsi, onkogenlik riskinin qiymətləndirmə indeksi

ƏDƏBİYYAT

1. Salmaslıoğlu A., Erbil Y., Dural C., İşsever H. et al. Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter // *World Journal of Surgery*, 2008, v. 32, pp. 1948-54.
2. Ha E.J., Moon W.J., Na D.G., Lee Y.H. et al. A Multicenter Prospective Validation Study for the Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System in Patients with Thyroid Nodules // *Korean Journal of Radiology*, 2016, v. 17, pp. 811-821
3. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*, 2016, v. 26, pp. 1-133.
4. Kwak J.Y., Han K.H., Yoon J.H. et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk // *Radiology*, 2011, v. 260, pp. 892-899.
5. Kwak J.Y., Jung I., Baek J.H., Baek S.M. et al. Image reporting and characterization system for ultrasound features of thyroid nodules: multicentric Korean retrospective study // *Korean Journal of Radiology*, 2013 v. 14, pp. 110-117.
6. Lee M.J., Hong S.W., Chung W.Y. et al. Cytological Results of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology for Thyroid Nodules: Emphasis on Correlation with Sonographic Findings // *Yonsei Med J*. 2011, v.52,p. 838-844.
7. Baig F., Liu S., Lam H.C., Yip S.P., Law H. et al. Shear Wave Elastography Combining with Conventional Grey Scale Ultra-sound Improves the Diagnostic Accuracy in Differentiating Benign and Malignant Thyroid Nodules, // *Applied Sciences*, 2017, v. 7, 1103p.
8. Na D.G., Baek J.H., Sung J.Y., Kim J.H. et al. Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity // *Thyroid*, 2016, v. 26, pp. 562-572.
9. Kobayashi K., Hirokawa M., Yabuta T., Fukushima M. et al. Papillary thyroid carcinoma with honeycomb-like multiple small cysts: characteristic features on ultrasonography // *European Thyroid Journal*, 2013, v. 2, pp. 270-274.
10. Blum M. Ultrasonography of the Thyroid. [Updated 2015 Sep 28]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285555/>
11. Lu Z., Mu Y., Zhu H., Luo Y. et al. Clinical value of using ultrasound to assess calcification patterns in thyroid nodules // *World J Surg*, 2011, v. 35, pp. 122-127
12. Park M., Shin J.H., Han B.K., Ko E.Y. et al. Sonography of thyroid nodules with peripheral calcifications // *J Clin Ultrasound*, 2009, v. 37, pp. 324-328.
13. Popowicz B., Klencki M., Lewiński A., Słowińska-Klencka D. The usefulness of sonographic features in selection of thyroid nodules for biopsy in relation to the nodule's size // *European Journal of Endocrinology*, 2009, v. 161(1), pp. 103-111.
14. Shin J.H., Baek J.H., Chung J. et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations // *Korean Journal of Radiology*, 2016, v. 17, pp. 370-395. .
15. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C. F., Fromageau J. et al. EF-SUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology // *Ultraschall in Med*, 2013, v. 34, pp. 169-184
16. Васильченко И.Г., Шимановская Л.С., Сахно Ю.Ф. Результаты проведения дифференциальной диагностики доброкачественных новообразований щитовидной железы при использовании комплексного ультразвукового исследования // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2002. № 3, с.26-32.
17. Moon H.J., Kwak J.Y., Kim M.J. et al. Can vascularity at power Doppler us help predict thyroid malignancy? // *Journal Radiology* 2010, v. 255, pp. 260-269.
18. Rago T., Santini F., Scutari M., Pinchera A., Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, v. 92, pp. 2917-2922.

YÜKSƏK DOZALI PARENTERAL ASKORBAT MƏDƏALTI VƏZ XƏRÇƏNGİNİN BOYÜMƏ VƏ METASTAZINI LƏNGİDİR: TƏSİR MEXANİZMLƏRİ VƏ I / II A FAZALARDA TƏDQIQATLAR

K.Polireddi, R.Donq, Q.Rid, C. Yu, P. Çen, S. Williamson, P.Vaylet, Z.Peseto, E.Qudvin, F.Fən, M. Levin, J.Drisko, Q.Çen

*Kanzas Tibb Universiteti, Kanzas Tibb Mərkəzi, ABŞ
Milli Diabet İnstitutu, Həzm və Böyrək Xəstəlikləri İnstitutu, Milli Sağlamlıq İnstitutu, ABŞ*

HIGH DOSE PARENTERAL ASCORBATE INHIBITED PANCREATIC CANCER GROWTH AND METASTASIS: MECHANISMS AND A PHASE I/IIA STUDY

K. Polireddy, R.Dong, G.Reed, J. Yu, P. Chen, S. Williamson, P. Violet, Z.Pesetto, A. Godwin, F.Fan, M. Levine, J.Drisko, Q. Chen

In this study we investigated the mechanisms of Asc in inhibiting pancreatic cancer growth and metastasis, evaluated the safety when adding IVC to gemcitabine chemotherapy, and assessed pharmacokinetics to determine whether there is drug–drug interaction when administering IVC and gemcitabine concurrently. Results: a panel of 8 human pancreatic cancer cell lines and murine pancreatic cancer cell line were exposed to up to 20mM ascorbate, which are clinically relevant concentrations. As clinical data suggest that high dose intravenous ascorbate has minimal toxicity, targeting multiple pathways for cancer treatment is advantageous because of potential synergy. We conducted a Phase III a trial to investigate safety and pharmacokinetic interaction in pancreatic cancer patients using IVC in combination with gemcitabine. Twelve of the 14 enrolled subjects completed phase I pharmacokinetic evaluation composed of IVC and gemcitabine pharmacokinetics each as single drugs followed by pharmacokinetic measurement of IVC combined with gemcitabine. We further determined the pharmacokinetics of IVC when used alone or in combination with gemcitabine. Overall, these data clearly indicated that no significant alteration in gemcitabine disposition had occurred related to the use of IVC, however, a small increase in clearance of ascorbate was seen when co-administered with gemcitabine. Our Phase III a trial with data 12 patients showed an encouraging median OS of 15.1 months by adding high dose intravenous ascorbate to Gemcitabine (IVC+Gem). IVC did not add any significant adverse effects (SAE) to Gemcitabine chemotherapy. A prospective phase IIIa trial was conducted at the University of Kansas Medical Center (KUMC) Cancer Center and KU Integrative Medicine Clinic in Kansas City, Kansas. All methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations.

Key words: intravenous ascorbate (IVC), pancreatic cancer, treatment, Gemcitabine, tumor response.

Molekulyar və məqsədyönlü terapiyanın müxtəlif növ xərcəng xəstələrində yaşama müddətini uzatmasına baxmayaraq, son 30 ildə mədəalti vəz xərcəngi xəstələri üçün müalicə nəticələrində çox əhəmiyyətli dəyişikliklər olmamışdır. Mədəalti vəz xərcəngi 5 illik yaşam dövrü 8%-dən az olan, ən çox ölümlə nəticələnən xərcəng növü olaraq qalmaqdadır.(1) Əgər müalicə olunmazsa, orta yaşam dövrü diaqnoz qoyulduqdan sonra 3.5 ay təşkil edir. Gemsitabin-lə monoterapiya(2) 15 ildən çox bir müddətdə müalicənin əsas standartı olmuşdur. Amma, orta yaşam dövrü (overall survival-OS) bütün halların əksəriyyətini təşkil edən lokal progressivləşmiş və ya metastazlaşmış xərcənglərdə yalnız 6-7 ay təşkil edir.

Son dövrlərdə təkmilləşdirilmiş kombinasiya FOL-FİINOX (4) və ya Gemcitabin + Nabpaclitaxel(5) orta yaşam müddətini 8.5-13 ayadək uzatsa da, böyük toksiki təsiri də vardır. Sistem terapiyasını yaxşılaşdırmaq üçün

çoxsaylı cəhdlərə baxmayaraq, onlar ya effektiv olmmuş, ya da toksikliliyinə görə uğursuzluqla nəticələnmişdir. (6,8)

Hazırda standart kimyəvi terapiyaya əlavə olaraq yüksək dozada venadaxili askorbatın (intravenous ascorbate-IVC) istifadəsinə maraq artmaqdadır.(9) Venadaxili istifadə təhlükəsizdir, kimyəvi terapiya zamanı müşayiət olunan ümumi toksik effektlərə malik deyil. Hoffer(10) və digərləri I mərhələ tədqiqatında 24 terminal mərhələdə olan xəstələrin müalicəsi zamanı aşkar etdilər ki, vit C-nin həftəlik 1.5 q/kq 3 dəfə dozada istifadəsinin toksik təsirləri yoxdur və gözlənilmədən 2 pasientdə xəstəliyin stabilləşməsi olmuşdur. Bizim qrup III-IV mərhələ yumurtalıq xərcənginin müalicəsində standart kimyəvi terapiyaya randomizə olunmuş standart Paclitaxel\Carboplatin kimyəvi terapiyasına və ya standart kimyəvi terapiya+venadaxili askorbin-IVC (75-100 q/infuziya, həftədə 2 dəfə, 1 il ərzində)

əlavə olunmuş pilot tədqiqat haqqında məlumat vermişdir. İVC-venadaxili askorbin kimyəvi terapiya ilə əlaqəli toksik təsirləri əsaslı surətdə azaltmışdır. (9) Effektivliyin müəyyən edilməsi üçün, tədqiqatın statistik olaraq həyata keçirilməsinə baxmayaraq, xəstəliyin progressivləşmə\ residiv vermənin orta müddəti təkcə kimyəvi terapiya alan qrupla müqayisədə askorbat+kimyəvi terapiya alan qrupda 8.75 aya qədər uzanmışdır.(9) Bu yaxınlarda mədəaltı vəz xərçəngi olan xəstələrdə Monti və həmmüəlliflər, (11) Cullen və həmmüəlliflər (12) tərəfindən aparılan, hər ikisində venadaxili vit. C (50-100 q/infuziya 2-3 dəfə həftədə), Gemcitabin və ya Gempitabin-ə əlavə olaraq EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) inhibitoru - erlotinib (Epidermal Böyümə faktor reseptoru) birgə istifadə olunmuş 2 kiçik tədqiqat haqqında məlumat verilmişdir. Hər iki tədqiqatda venadaxili vit C kimyəvi terapiyanın toksikliyinə artırmamışdır. Monti-nin tədqiqatında 9 xəstədən 8-də, müalicədən yalnız 8 həftə sonra şişin ölçülərində kiçilmə olmuşdur.(11) Cullen-in tədqiqatında isə çox kiçik ölçünün olmasına baxmayaraq, əvvəlki illərlə müqayisədə, ümumi yaşam dövrü, demək olar ki, 2 dəfəyə qədər artmışdır.(12) Oxşar müsbət tolerantlıq qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngində (non-small-cell lung cancer- NSCLC) və multiformalı qlibliastomalı (GBM) (13) pasientlərdə də qeyd olunmuşdur. Hazırkı mexaniki tədqiqat askorbatın mutasiya olunmuş KRAS və BRAF bağırsağ xərçəngi hüceyrələri əleyhinə də üstün sitotoksik effektivliyinin olmasını göstərdi. (14) Belə ki, mədəaltı vəz xərçənglərinin 90%-dən çoxu özündə KRAS mutasiyaları daşdığından mədəaltı vəz xərçəngi üçün az toksiki müalicə kimi venadaxili vit C istifadəsinə böyük ümidlər vardır.

Oral qəbuldan fərqli olaraq, venadaxili C vitamini sıx nəzarət olunan fizioloji konsentrasiyanı keçərək farmakoloji konsentrasiyaya çatır.(16,18) Askorbatın farmakoloji konsentrasiyası hidrogen-peroksid əmələ gətirir, HABER-WEISS reaksiyası və Fenton kimyasının vasitəsilə oksidativ zədələnməni artırır.(9,19,21) Askorbatın təsirindən yaranan sitotoksiklik müxtəlif hüceyrə tiplərinə qarşı selektivdir, normal hüceyrələrə nəzərən, şiş hüceyrələrinə daha yüksək toksikidir.(22) Bir çox laboratoriyalar gəmirici ksenotransplantlarında askorbatın konsentrasiyasının yan təsirlər yaratmadan mədəaltı vəz xərçəngi, neyroblastoma, qlibliastoma, yumurtalıq, prostat, bağırsağ xərçəngi, hepatoma, sarkoma, leykoma, mezotelioma, süd vəzi xərçəngi kimi müxtəlif aqressiv şişlərin böyüməsini azaltmışdır.(19,21, 23,27).

Bizim əvvəlki tədqiqatımız (7) pankreatik xərçəng hüceyrələri nəslini istifadə etməklə göstərdi ki, askorbat müxtəlif genetik mənbəyə malik olmalarına baxmayaraq, bütün bu pankreatik xərçəng hüceyrələrinin Gempitabin-ə qarşı həssaslığını artırır. (28) Bu tədqiqatda askorbat konsentrasiyasının mədəaltı vəz xərçəngi hüceyrələrinin böyümə və metastazını

längitməsi mexanizmlərini tədqiq etmişik; venadaxili vit. C-nin Gemcitabin kimyəvi terapiyasına əlavəsi zamanı təhlükəsizliyini və farmakokinetikasını, bu preparatlar eyni zamanda təyin olunduqda onların bir-birilə qarşılıqlı təsirini müəyyənləşdirməklə qiymətləndirdik.

Nəticələr. Askorbatın pankreatik şiş hüceyrələrinin yaşam qabiliyyəti və metastazını azaltma mexanizmləri. 8 insan və 1 siçan pankreatik xərçəng hüceyrələri nəslini paneli klinik yüksək konsentrasiyada 20 mmol askorbatın təsirinə məruz qalmışdır.(19)

Bu hüceyrələr mədəaltı vəz xərçəngi olan xəstələrdə daha çox rast gəlinən, KRAS və P-53-ün müxtəlif mutasiyon vəziyyətləri də daxil olmaqla genetik alterasiyanın müxtəlif variantlarından ibarətdir (Cədvəl S1).

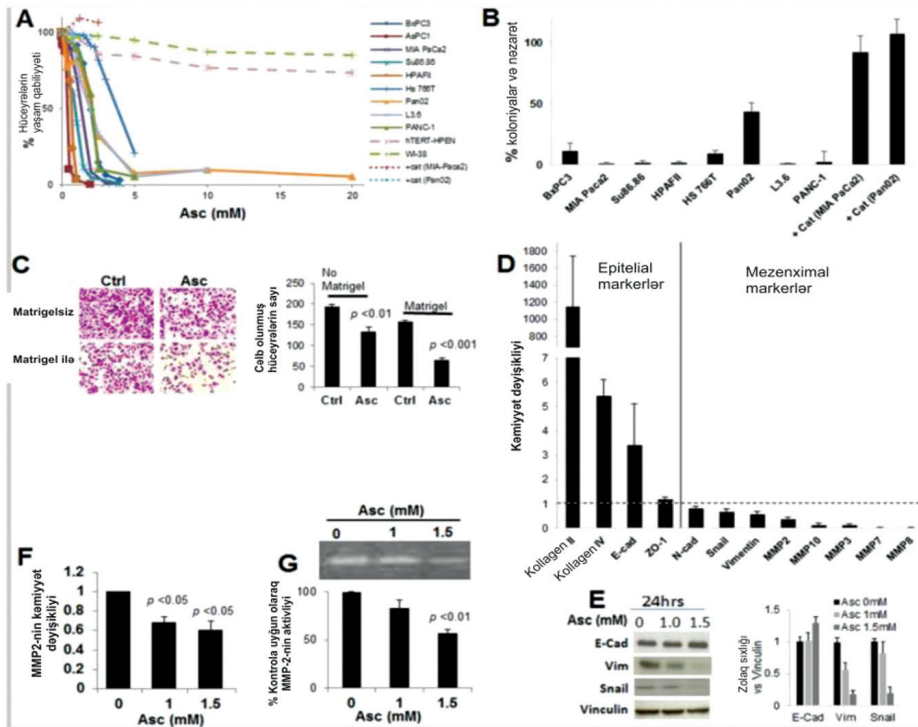
Cədvəl S1. Pankreas xərçənginin ən geniş yayılmış genetik dəyişikliklərini göstərəkən insan pankreas xərçəng hüceyrələri genotipindən (63, 64) istifadə edilmişdir. WT—Yabani növü, Δ—delesiya, bp—baza cütü, HD—homoziqot delesiya, Mut 225-282--- 225-282 arasında mutasiya kodonları 225-282

Cell line	K-Ras	P53	CDKN2A/p16	SMAD4/DPC4
BxPC-3	WT	220 Cys	WT	HD
AsPC-1	12 Asp	135 Δ1 bp	WT	WT
MIA PaCa2	12 Cys	248 Trp	HD	WT
Su86.86	12 Asp	245 Ser	HD	WT
HPAFII	12 Asp	151 Ser	Δ20–25 Δ26–27 Δ29–34	WT
HS 766T	61 His	Mut 225–282 Δexons 2–4	Intron 2 splice site	HD
PANC-1	12 Asp	273 His, 273 Cys	HD	WT
L3.6pl	12 Asp			Δ

Bütün yoxlanılan xərçəng hüceyrələrində yaşam qabiliyyəti genetik mənşəli olmasına baxmayaraq, müalicədən 24-48 saat sonra xeyli aşağı düşmüşdür. Yoxlanılan bütün mədəaltı vəz xərçəngi hüceyrələri nəslində İC50 qiyməti 5 mM-dan aşağı olmuşdur. (Şəkil 1A) Əksinə olaraq, 20 mM askorbatla müalicə zamanı qeyri-tumorigen pankreatik axacaq epiteli hüceyrələri hTERT HPEN və fibroblastlara WI -38 - ə minimal təsiri olmuşdur. Əlavə olaraq hidrogen-peroksidi parçalayan ferment katalaza xərçəng hüceyrələrində askorbatın təsirindən yaranan hüceyrə ölümünü tamamlayır. (Şəkil 1A)

Xərçəng hüceyrələrində uzunmüddətli inhibisiyanı qiymətləndirmək üçün hüceyrələrin yumşaq aqarda koloniya formalaşdırma qabiliyyəti qiymətləndirilir. 5mM askorbat bütün yoxlanılan xərçəng hüceyrələrində koloniya əmələ gətirmə faizini əhəmiyyətli dərəcədə azaltmışdır. (Şəkil 1B)

Digər tərəfdən, katalaza askorbatın inhibisi-



Şəkil 1

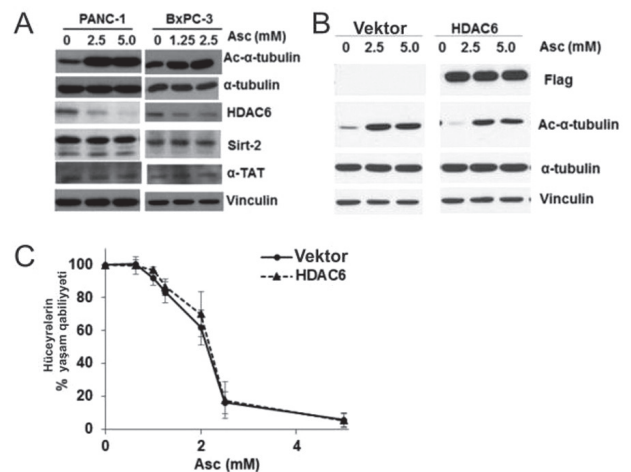
ya təsirini tamamlayır. Bu məlumatlarda, əvvəlki tədqiqatların nəticələrinə əsasən, yüksək konsentrasiyalı askorbatın hidrogen -peroksid əmələ gətirməklə normal hüceyrələrə nisbətən, selektiv olaraq xərçəng hüceyrələrinin ölümünü sürətləndirdiyi öz təsdiqini tapmışdır.(20,21) Hidrogen peroksidin aktiv oksigen formaları (reactive oxygen Species) üçün pro-medikament rolu oynamasını, askorbata hüceyrələrin həssaslığını nəzərə alsaq, müxtəlif mutasiyaların olmasına baxmayaraq, farmakoloji askorbat xərçəng hüceyrəsini bir çox yollarla hədəfə alır. Klinik tədqiqat göstərir ki, yüksək dozada askorbat minimal toksikliyə malikdir, xərçəng hüceyrələrini müxtəlif yollarla hədəfə alaraq xərçəngin müalicəsində güclü sinergizm səbəbindən üstünlüyə malikdir.

Askorbat pankreatik xərçəng hüceyrələrinin böyümə və metastazını in vitro ləngitdi.(A) Mədəaltı vəz xərçəngi hüceyrələrinin dozaya, normal hüceyrələrin askorbata cavab reaksiyası. Hüceyrələr 0-20 mmol askorbatın təsirinə məruz qalmışdır və 24 saat ərzində hüceyrələrin yaşama qabiliyyəti müəyyən edilmişdir.

Maraqlıdır ki, 1mmol, subsitotoksik konsentrasiyada askorbat PANC-1 hüceyrə miqyası və invaziyasını hüceyrələrin yaşama qabiliyyətinə təsir etmədən Matrigel örtüklü Boyden kameraları (Şəkil1C) vasitəsilə inhibisiya edə bilir. (Şəkil S1). Çünki xərçəng hüceyrələrinin Epidemial - mezenximal Keçidi (Epithelial-mesenchymal transition- EMT) xərçəngin yayılması və metastazında(29) ilkin addım kimi dəyərləndirildiyindən, biz ilkin olaraq askorbat müalicəsinin pankreatik xərçəng hüceyrələrinin EMT xüsusiyyətinə təsirini araşdırdıq. Hər iki RT-PCR və Western blot metodundan da görüldüyü kimi Asc-nin sub-sitotoksik konsentrasiyası (1-

1.5 mmol) ilə müalicə olunan PANC-1 hüceyrəsində E-cadherin ekspresiyası artmışdır. (Şəkil 1D,E). Uyğun olaraq, əsas transkripsiya faktoru-SNAİL və mezenximal markerlər: Vimentin, N-cadherin də, həmçinin, azalmışdır (Şəkil 1D, E).

(EMT-markerlərinin dəyişmələrində ümumi pattern EMT-nin zəifləməsini göstərir. Oxşar nəticələr digər pankreatik xərçəng hüceyrələri nəslil olan MIA PaCa-2 (Şəkil S2) müşahidə edilmişdir.



Şəkil S2

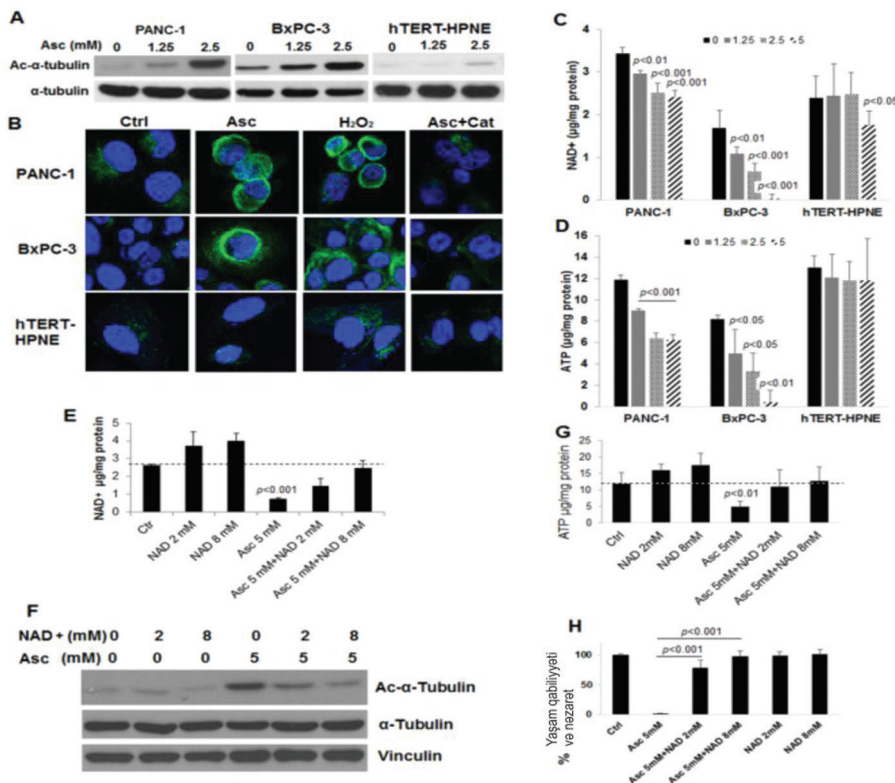
Askorbatın təsirindən sonra Sirt-2, HDAC6 və a-TAT -n Western blotlar. (A) Sirt-2, HDAC6 və a-TAT üçün Western blot analizləri. PANC-1 və BxPC-3 hüceyrələri 4 saat askorbatın təsirinə məruz qalıb. (B) PANC-1 hüceyrələrində nişanlanmış HDAC6-nın həddindən çox ekspresiyası və askorbatın təsirindən a-tubulin asetilləşməsi. (4 saat) Vinkulin yük kontrolüdür. (C) Askorbatın təsirindən PANC-1 hüceyrələrinin

həddindən çox HDAC6 ekspressiyası və PANC-1 hüceyrələrinin sensitivliyi. pDNT3.1-HDAC6 ilə transfeksiyasından sonra G418 istifadə etməklə stabil ekspressiya klonu (#6) seçilmişdir. Hüceyrələr 48 saat ərzində işlənilərək yaşam qabiliyyəti MTT sınağı ilə müəyyən edilmişdir. Məlumatlar 2 müstəqil təcrübədə, hər biri 3 dəfə təkrarlanmaqla orta qiyməti \pm SD göstərir.

Maraqlıdır ki, kollagenlərin m_RNT-ləri PANC-1 hüceyrələrinin askorbatla müalicəsi zamanı dramatik azalmışdır. (Şəkil 1D). Eyni zamanda, mRNT-nin çoxşaxəli matriks metalloproteinazası (MMPs) də azalmışdır. Daha sonra biz digər nümayəndə kimi MMP-2-ni araşdırdıq.(30) Askorbat müalicəsi MMP-2 -nin ekspressiyasını PANC-1 hüceyrələrində dozadan asılı olaraq, müalicənin 24 saati ərzində azaltmışdır. (Şəkil 1F). Sekreşiya olunmuş MMP-2-nin jelatinolitik aktivliyi də PANC-1 hüceyrələrinin supernatant mühitində askorbatın dozadan asılı olaraq azalmışdır. (Şəkil 1G). Bu məlumatlar göstərir ki, hətta sub-sitotoksik konsentrasiyalarda belə askorbat pankreatik xərçəng hüceyrələrinin miqrasiyası və invaziyasını inhibisiya etməkdə davam edir.

Çünki askorbat Paclitaxel ilə sinergistik təsir edir, Paclitaxel mikroböcucüləri stabilləşdirir; biz, askorbat tubulini asetilləşdirərək, bununla, xüsusilə də xərçəng hüceyrələrinin katabolizminə mane olaraq oxşar təsir edə bildiyini araşdırdıq. Möhkəm asetilləşmə dozadan asılı olaraq həm sitotoksik, həm də subsitotoksik konsentrasiyada (1.25-2.5 mmol) askorbat ilə müalicə zama-

nı PANC1 və BxPC -3 hüceyrələrində tapılmışdır. (Şəkil 2A,B). Əksinə, qeyri-kanserogen pankreatik axacaq epitelial hTERT-HPEN hüceyrələrində asetilləşmiş α -tubulini minimal dərəcədə artırır. Hidrogen peroksidlə müalicə askorbatın təsirini imitasiya edir, belə ki, katalaza askorbatın təsirindən yaranmış α -tubulin asetilləşməsini tamamilə aradan qaldırır. (Şəkil 2B). Bu məlumatlar onu göstərir ki, askorbatın təsir mexanizmi α -tubulinin stabilizasiyasında askorbatdan əmələ gəlmiş ekstracellular hidrogen - peroksiddən asılıdır.(21) Əvvəlki tədqiqatlar DNT zədələnməsi və ardıcıl olaraq PARP (Poli ADF-Riboza Polimeraza) aktivasiyasının xərçəng hüceyrələrində Askorbatla(9) müalicə olunduğunu bildirir. PARP aktivləşən kimi NAD⁺-ı substrat (20,31) kimi istifadə edir, və biz belə hipoteza irəli sürürük ki, NAD⁺ askorbatla müalicədən sonra azalır. Həqiqətən də, NAD⁺ sayı askorbatın konsentrasiyasından asılı olaraq PANC-1 və BxPC-3 hüceyrələrində 4 saat ərzində təsirə məruz qalarkən, hüceyrə ölümü müşahidə olunmadıqda, əhəmiyyətli dərəcədə aşağı düşmüşdür. (Şəkil 2C). NAD⁺-in azalması ATF, PANC və BxCP hüceyrələrində ardıcıl olaraq hüceyrə ölümü və proliferasiyasının ləngiməsi ilə əlaqəli olan azalmasına səbəb olmuşdur. Qeyri - kanserogen hTERT-HPEN hüceyrələrində 1.25-1.5 askorbat konsentrasiyasının NAD⁺in səviyyəsinə təsiri olmamışdır, yalnız 5 mmol konsentrasiya NAD⁺in azalmasına səbəb olmuşdur, və bu azalma xərçəng hüceyrələrindəki azalma ilə müqayisədə çox cüzi olmuş-



Şəkil 2. Askorbat pankreatik xərçəng hüceyrələrində NAD⁺ azaldır və tubulin asetilləşməsini artırır. (A) Pankreatik xərçəng hüceyrələrində və immortalizə olunmuş qeyri-kanserogen pankreatik axacaq epitelial hüceyrələrdə asetilləşmiş α -tubulinin (BxPC və PANC-1) Western blot analizi.

dur. (Şəkil 2C). hTERT-HPEN hüceyrələrində hüceyrəvi ATF səviyyəsində azalma olmamışdır. (Şəkil 2D). Askorbatın təsirinin selektivliyi 2 səbəblə izah oluna bilər: 1. Aktiv replikasiya xərçəng hüceyrələrinin DNT-sini oksidativ stresə qarşı daha həssas edir və beləliklə də, xərçəng hüceyrələrində PARP üçün NAD⁺ -a böyük tələbat yaranır 2. Varburq effekti göstərdi ki, xərçəng hüceyrələri ATF istehsalı üçün qlikolizdən asılıdır ki, bu da normal oksidativ fosforilaza yolu ilə müqayisədə yetərli deyil. Beləliklə də, NAD⁺in azalması, normal hüceyrələrə təsiri olmadan, xərçəng hüceyrələrinin ATF istehsalında katastrofik effekt törədir.

Əlavə olaraq NAD⁺ +tubulin deasetilaziasiyəedici zülal SIRT-2(34) zülalının əsas kofaktorudur. NAD⁺ azalması Sirt-2-nin aktivliyini azaldır və askorbat ilə müalicə zamanı hətta Sirt-2 zülalı səviyyələrində dəyişiklik olmazsa belə, artmış a-tubulin asetilləşməsi ilə nəticələnir. (Şəkil S2A). Göründüyü kimi, PANC-1 hüceyrələrində hüceyrə kulturası mühitinə NAD⁺ əlavə olunması askorbatın sitotoksik konsentrasiyası (5 mmol) səbəbindən NAD⁺ azalmasının qarşısını alır. (Şəkil 2E), beləliklə dozadan asılı olaraq askorbatla əlaqəli a-tubulin asetilləşməsini dəyişir. (Şəkil 2F). Hüceyrədə ATF də həmçinin azad olunur. (Şəkil 2G). ATF qorunduğundan və artıq tubulin asetilləşməsinin qarşısı alındığından kolo(36)niya formalaşdırması ilə dəyərləndirilən hüceyrənin yaşam qabiliyyəti kontrol hüceyrələrin göstəricilərindənək bərpa olundu (Şəkil 2H).

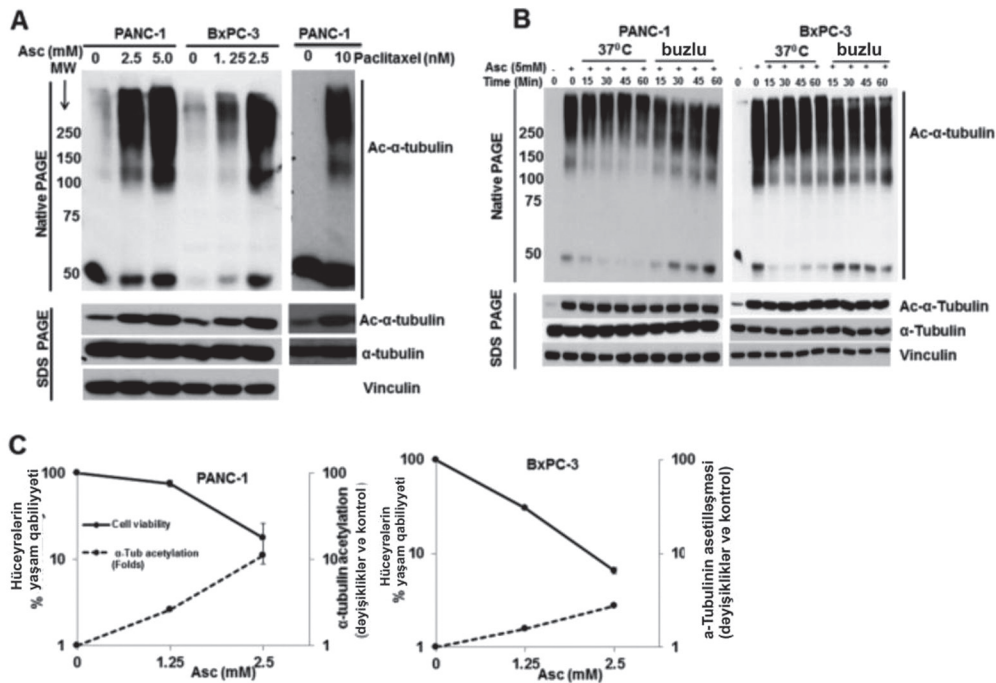
Çünki a-tubulin asetilləşməsi asetil -transferaza (a-TAT) və deasetilaza (SIRT-2 və HDAC6)(35) balanslaşdırılmış nəzarəti altında olduğundan biz həmçinin,

a-TAT və HDAC6-nı tədqiq etdik. Askorbatla müalicədə hər iki PANC-1 və BxPC-3 hüceyrələrində HDCA6-nın ekspressiyası aşkar olunsa da, a-TAT-da askorbatla müalicə zamanı dəyişikliklər aşkar olunmamışdır. (Şəkil S2A). Amma, PANC-1 hüceyrələrində HDAC6-nın həddindən artıq ekspressiyası a-tubulin asetilləşməsini yalnız cüzi olaraq dəyişmiş və askorbatın törətdiyi hüceyrə ölümünə təsir etməmişdir. (Şəkil S2C).

HDAC6 və a-TAT-ın bir-biri ilə qarşılıqlı əlaqəsinə dair məlumatların istisna edə bilməməsinə baxmayaraq, SIRT-2- nin əsas rol oynaması ehtimalı böyükdür, çünki, NAD⁺ əlavə olunması askorbatın törətdiyi a-tubulin asetilləşməsi və hüceyrə ölümündən tamamilə xilas edir.

Asetilləşmiş α-tubulin stabil mikroborucuqlarla əlaqəlidir.(36) Burada mikroborucuqların askorbat müalicəsindən yaranmış davamlı stabilliyini aşkar etdik. Askorbat müalicəsindən 4 saat sonra mikroborucuq polimerizasiyasını göstərən Paclitaxelin effektini imitasiya edən yüksək molekul çəkili fraksiyaları ilə zənginləşməsi baş verdi. (Şəkil 3A). Aşağı temperatur tubulinin depolimerizasiyasına səbəb olur, hüceyrə lizətləri buzun içinə qoyulur (4S dərəcə); askorbatın törətdiyi tubulin polimerizasiyası bir müddət sabit qalmışdır. (Şəkil 3B). Tubulin asetilləşməsinin dərəcəsi askorbatla müalicədən sonra pankreatik xərçəng hüceyrələrinin yaşam qabiliyyəti ilə tərs korrelyasiya edir. (PANC-1, r=-0.98287, və BXPC -3, r=-0.88609, Pears testinə görə) (Şəkil 3C)

Sıçanlar üzərində askorbat vasitəsilə pankreatik xərçəngin böyümə və metastazının inhibisiyasının öyrənilməsi. Biz ehtimal edirik ki, askorbatın in

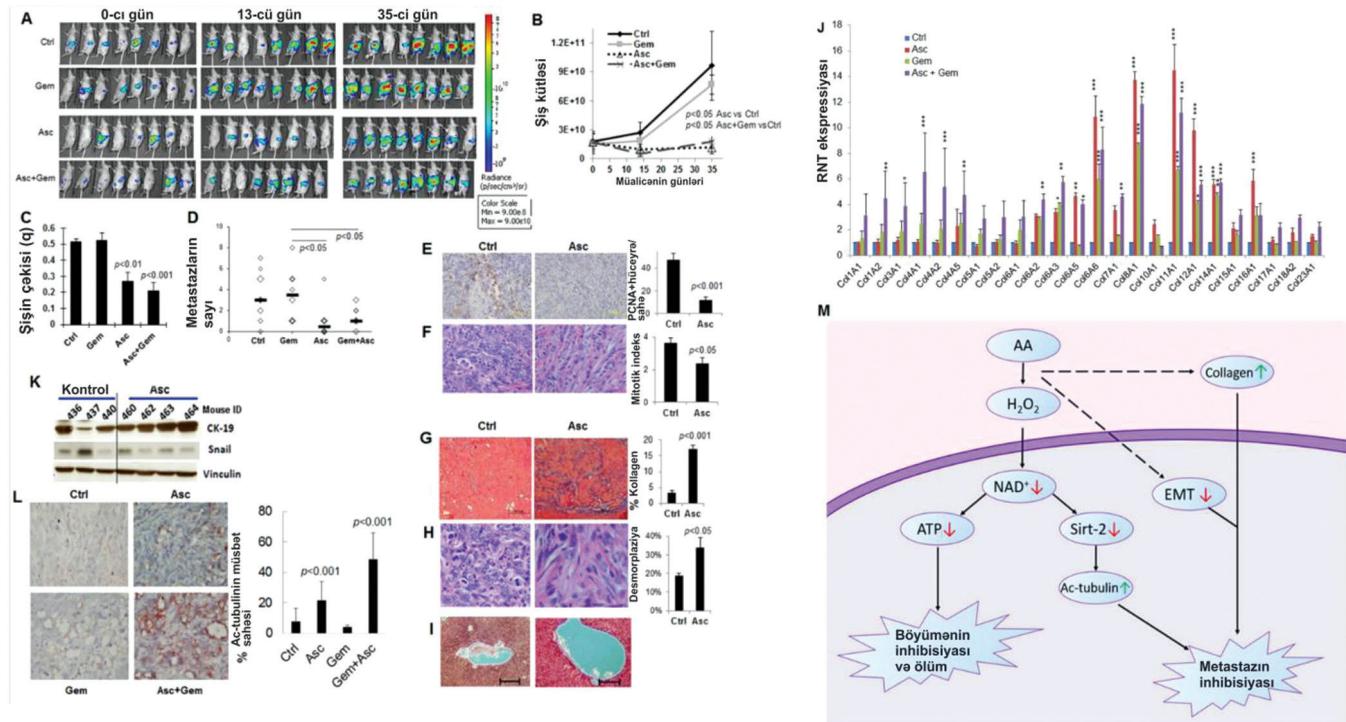


Şəkil 3. Askorbat yüksəlmiş tubulin asetilləşmə vasitəsilə polimerizə olunmuş tubulini həddən artıq stabilləşdirir (A). Tubulin polimerizasiyası PANC-1 və BxPC-3 hüceyrələrində nativ PAGE vasitəsilə müəyyən edildi. Askorbat və ya Paclitaxel müalicəsindən 4 saat sonra hüceyrələr RİPA bufer məhlulunda lizisə uğradı....

vivo mədəaltı vəz xərçəngi hüceyrələrinə çoxşaxəli təsir mexanizmləri şiş hüceyrələrinin böyüməsi və metastazının inhibisiyası ilə bağlıdır. Biz siçanlarda ortotopik pankreas xərçəngi modelini yaradaraq bu ehtimalı araşdırdıq. Lusiferaza ekspressiya edən PANC-1 hüceyrələrini ortotopik olaraq siçanın mədəaltı vəzinə inyeksiya etdik. Şişin formalaşması vizualizasiya olunduqdan sonra siçanlar qruplaşdırılır və intraperitoneal olaraq askorbatın hər kq çəkiyə 4 q olmaqla 45 gün ərzində (1.3q\kq\gün venadaxili inyeksiyaya ekvivalentdir), ya Gemcitabin (40 mq\kq hər 3 gündən bir intraperitoneal), və ya hər ikisinin birləşməsi ilə müalicə olunmuşdur. Canlı heyvanların müayinəsi göstərdi ki, Gemcitabin-lə müalicə şişin inkişafını ləngitmir. Əksinə, yalnız askorbat şişin uzununa böyüməsini əhəmiyyətli dərəcədə azaltmışdır. (Şəkil 4A, B). Kontrol və tək Gemcitabin istifadə olunan qruplarla müqayisə edildikdə, Gemcitabin və askorbatın birləşməsi nəticəsində əhəmiyyətli dərəcədə şişin böyüməsinin ləngiməsi əldə olunmuşdur, lakin, tək askorbat istifadə olunan qrupdan fərqi olmamışdır. Təcrübənin sonunda siçanlar yarılmış, şişin ümumi çəkisi müəyyən edilmiş və qarın boşluğunda görünən metastazlar geniş təşrih olunmuşdur. Şişin orta ölçüsündə əhəmiyyətli dərəcədə azalma kontrol qrupuna nisbətən askorbat və askorbat+Gemcitabin olan qruplarda müşahidə edilmişdir. (Şəkil 4C). Hər bir siçanda metastazların sayı da kontrol qrupla müqayisədə askorbat və askorbat +Gemcitabin olan qrupda mühüm dərəcədə azalmışdır. (Şəkil 4D). Beləliklə, tək Gem müalicəsinin həm şiş, həm də metastazlarda heç bir təsiri yoxdur; Gem+Asc müalicəsi də tək askorbat istifadə olunan

qrupla müqayisədə üstün effekt verməmişdir.

Şiş nümunələrinin immunohistokimyəvi analizi göstərdi ki, hüceyrə proliferasiyasının indikatoru olan, PCNA (proliferating Cell Nuclear Antigen) antigeni askorbatla müalicə olunan şişlərdə əsaslı şəkildə azalmışdır (Şəkil 4E). Askorbatla müalicə aparılan qrupda mitotik indeks də xeyli dərəcədə azalmışdır; bunu hemotoksilin-eozinlə (H & E lekesi) aparılmış analizlər göstərdi. (Şəkil 4 F). Askorbatla müalicə alan siçanlarda şişin stromasında kollagen tərkibində kütləvi artım aşkar olunmuşdur. (Şəkil 4G). RT-PZR askorbatla müalicə zamanı siçanların şişlərində kollagen sintezinin yüksəlməsini aşkar etmişdir (7 kollagen geni transkriptləri Asc.qrupunda, 6 Gem qrupunda, 14-ü isə Gem+asc qrupunda aktivləşdirilmişdir). Bütün transkriptlərə əsasən qeyd etmək olar ki, kollagen gen ekspressiyası Asc və Gem+Asc qrupunda, kontrol qrupa nisbətən, əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır ($p=0.001$ və 0.00003 uyğun olaraq), yalnız Gemcitabin kollagen gen ekspressiyasını artırmamışdır ($P+0.08$) və Gem + asc qrup Gem. qrupla müqayisədə mühüm artıma malikdir ($p=0.05$). Müvafiq olaraq, şişin stromasında desmoplaziya askorbat ilə müalicə olunan siçanlarda çox artmışdır. (Şəkil 4H). Askorbat alan siçanların qaraciyərlərində isə belə kollagen və fibroz dəyişikliklər tapılmamışdır. (Şəkil 4İ) Həmçinin, hüceyrə məlumatına uyğun olaraq, Snail-in azalması askorbatla müalicə olunan siçanların şişlərində aşkar olunmuşdur. (Şəkil 4K) və epitelial molekul CK-19 askorbatla müalicə olunan siçanların şiş nümunələrində böyük artım göstərdi. (Şəkil 4K). α -tubulinin asetilləşməsi askorbat ilə müalicə olu-



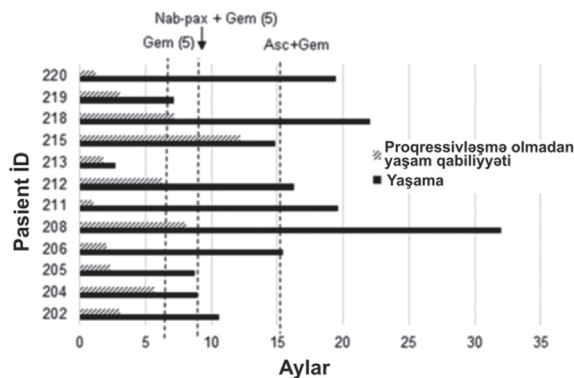
Şəkil 4. Askorbat mədəaltı vəz xərçəng hüceyrələrinin böyüməsini in vivo ləngitdi. (A) Siçanların ortotopik pankreatik ksenotransplantlarının askorbat, Gemcitabin və ya askorbat + Gemcitabin kombinasiyası ilə müalicəsinin bioluminissens şəkilləri. 0-cü gün başlanğıcı göstərir.

nan şiçanlarda və Gem+asc alan şiçanların şişlərində əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır, belə ki, təkcə Gem. ilə müalicə α -tubulin asetilləşməsinə təsir etməmişdir. (Şəkil 4L).

Bütün bunları ümumiləşdirsək, in vitro və in vivo məlumatlar göstərir ki, askorbat pankreas xərçənginin böyüməsi və metastazını ləngitdi və selektiv olaraq xərçəng hüceyrələrində pro-oksidativ mexanizm vasitəsilə ardıcıl olaraq NAD⁺/ATF azalmasına gətirib çıxardı ki, bu da hüceyrə ölümünün induksiyası və hüceyrə proliferasiyasının ləngiməsi ilə nəticələndi. NAD⁺ azalması SIRT-2 aktivliyinin pozulmasına səbəb olur və α -tubulin asetilləşməsinin davamsızlığı ilə nəticələnir, bu da öz növbəsində mitozu və metastazı inhibisiya edir. Askorbat müalicəsi şiş stromasını kollagen sintezini artırmaqla zədələyir. EMT inhibisiya olundu və bu mexanizmlər gələcəkdə aparılacaq yeni tədqiqatlara rəvac verir.

Askorbatın bu çoxsaylı mexanizmləri birgə fəaliyyət göstərir, mədəaltı vəzi xərçəngində şişin böyümə və metastazının inhibisiyasına səbəb olur. (Şəkil 4M)

Pankreas xərçəngi olan xəstələrdə venadaxili vit C-yə reaksiya və təhlükəsizlik. Pankreas xərçəngi olan xəstələrdə v/d vit C və Gemcitabin-in kombinasiyasının farmakokinetik qarşılıqlı təsirinin və təhlükəsizliyinin tədqiqinə əsaslanan 1\2a fazalarını əhatə edən tədqiqat həyata keçirilmişdir. 7 nümayəndə ilkin olaraq daxil olunmuş və təhlükəsizlik təsdiqləndikdə əlavə 7 nəfər də daxil edilmişdir. Gemcitabin və v/d vit C kom-



Şəkil 5. Ila mərhələsini başa vuran 12 iştirakçıda orta yaşam (overall survival-OS) və progressiya olmadan sağ qalma (Progression Free Survival-PFS).

binasiyasının istifadəsində aparılan farmakokinetik qiymətləndirmənin qeydə alınmış 14 nəfərdən 12-də I fazada öyrənilməsi başa vurulmuşdur və Gemcitabin farmakokinetikası ardıcıl olaraq hər bir dərman üçün Gemcitabin-in v/d vit C ilə müştərək kombinasiyasının farmakokinetik qiymətləndirilməsinə əsasən davam edilmişdir (cədvəl S3). Bu 12 pasient Ila faza tədqiqatlarına cəlb olunaraq, həftədə 3 dəfə olmaqla, onkoloqun müəyyən etdiyi qaydada, Gemcitabin-lə kombinasiyada venadaxili vit C qəbul etmişdir. Müalicələr şişin progressiyası və ya digər səbəblərə görə pasientin tədqiqatı tərk etməsinədək davam etdirilmişdir. Ila fazasında tam axıra qədər iştirak edən 12 pasientin 50%-i (6/12) 1 il ərzində və 8.3-ü (1/12) diaqnoz qoyulduq-

Cədvəl 1. 3-cü və daha yüksək dərəcədə olan 14 iştirakçı üçün əsas zərərli hallar (Significant adverse events- SAEs).

ID	Əhəmiyyətli mənfi hadisələr	Əvvəlcədən olan vəziyyət	Həlli	Məlumat və Təhlükəsizlik monitorinqi şurasının (DSMB) rəyi
1	3-cü Səviyyə Mədə-bağırsaq: öd axacağı disfunksiyası hospitalizasiya üçün əsasdır.	Bəli	Bəli	Tədqiqat dərmanı ilə əlaqəsi yoxdur
2	SAE yoxdur			
3	SAE yoxdur			
4	SAE yoxdur			
5	SAE yoxdur			
6	SAE yoxdur			
7	3-cü Səviyyə Ürək-damar: döş qəfəsində təzyiq, taxikardiya, dispnoe və sol qolun cingildəməsi	Bəli	Bəli	Tədqiqat dərmanı ilə əlaqəsi yoxdur
7	3-cü Səviyyə Ağciyər: dispnoe	Bəli	Bəli	Tədqiqat dərmanı ilə əlaqəsi yoxdur
8	3-cü Səviyyə Sidik sistemi: Sidik yolları infeksiyasından sepsis - qram neqativ bakteriya	Bəli	Bəli	Tədqiqat dərmanı ilə əlaqəsi yoxdur
9	3-cü Səviyyə Skelet - əzələ uyğun cərrahi bərpa və reabilitasiya ilə bud sınığı	Xeyr	Bəli	Tədqiqat dərmanı ilə əlaqəsi yoxdur
10	3-cü Səviyyə Mədə-bağırsaq: öd axacağı disfunksiyası hospitalizasiyanı zəruriləşdirir.	Bəli	Bəli	Tədqiqat dərmanı ilə əlaqəsi yoxdur
10	3-cü Səviyyə Ürək-damar: III dərəcə blokada	Bəli	Bəli	Tədqiqat dərmanı ilə əlaqəsi yoxdur
10	5-ci Səviyyə Ürək-damar: kəskin ağciyər ödemi ilə miokard infarktı	Bəli	Xeyr	Tədqiqat dərmanı ilə əlaqəsi yoxdur
11	5-ci Səviyyə Mədə-bağırsaq: opioidlərin dozasının artırılması ilə müşahidə olunan kəskin başlayan abdominal ağrı; ağrı kütləşir və EMT ilə xilas ola bilmir	Bəli	Xeyr	Tədqiqat dərmanı ilə əlaqəsi yoxdur
12	SAE yoxdur			
13	3-cü Səviyyə Nevroloji: Serebrovaskulyar vəziyyət	Bəli	Xeyr	Tədqiqat dərmanı ilə əlaqəsi yoxdur

dan sonra 2 il ərzində yaşamışdır. Orta yaşam (OS) 15.1 ay təşkil etmişdir (Şəkil 5A). 6 xəstədə RECİST kriteriyasına görə xəstəliyin proqressivləşməsi baş vermişdir və tədqiqatdan uzaqlaşdırılmışdır (bunlardan 5-i tədqiqatdan öncə müalicə almış, 1-də isə ilkin müalicə olmamışdır); 1 nəfər öz arzusu ilə şəxsi səbəblərə görə tərk etmiş, 4 nəfər isə xəstəliyin proqressivləşməsi ilə əlaqəli olmayan digər tibbi məsələlərə görə kənarlaşmışdır. 1 nəfərdə isə müalicə nəticəsində əməliyyatın icrası mümkün olmuşdur. Proqressiya olmadan orta yaşam müddəti (median progression free survival-PFS) 3 ay olmuşdur.

Bir iştirakçıda isə şişdə müalicəyə müsbət reaksiya alınmışdır. Tədqiqata cəlb olunmadan öncə xəstədə III mərhələdə olan mədəaltı vəz axacağı xərçəngi vardı, FOLFİRİNOX müalicəsi uğursuz olmuşdu və xəstəlik proqressivləşməkdə idi. Mezenterial-pankreatik arteriyaya şiş kütlələri ilə invaziya olduğundan əməliyyatın icrası mümkün deyildi. (Şəkil S 3A). Tədqiqata cəlb olunduqdan sonra iştirakçı ümumi olaraq 70 doza vena-daxili vit. C (II mərhələdə 100q/infuziya-nın 64 dozası, və 25-75 q/infuziya -da 6 doza I mərhələdə olarkən) və 9 tsikl üçün Gemcitabin (715 mq/m²). Müayinə şişin ölçülərinin azalması və hüdudlarının daha aydın olmasını göstərmişdir. (Şəkil S3A). Xəstə sonradan cərrahi əməliyyata yararlı olmuşdur. Rezeksiya olunmuş şiş toxuması patoloji müayinə edilmişdir. Bizim pre-kliniki məlumatlara uyğun olaraq, müalicə olunmamış, FOLFİRİNOX ilə, və ya Gemcitabin-lə müalicə olunmuş xəstələrdə pankreatik duktal karsinoma nümunələri ilə müqayisədə, şiş stromasında yüksək miqdarda kollagen tapılmışdır. (Şəkil S3b)

3-cü dərəcə və ya daha yuxarı əsas zərərli hallar 1-ci cədvəldə göstərilmişdir. Və heç biri tədqiqat terapiyasına görə 2-cili olaraq azalmamışdır. Çoxsaylı 1 və 2-ci dərəcənin zərərli təsir hallarının standart terapiya kursunda rast gəlinməsi adidir və 3-cü və daha yüksək dərəcəyə qədər proqressiya etmədən aradan qalxmışdır. Xoşagəlməz təsirlər ürəkbulanma və susuzluq olmaqla vəd vit C ilə əlaqəli olaraq 1-ci dərəcəyə aid olmuşdur. Və vit C ilə bağlı digər zərərli təsirlər aşkar edilməmişdir.

Açar sözlər: venadaxili askorbat , mədəaltı vəzi xərçəngi, müalicə, Gemcitabin, şişin cavab reaksiyası.

Ədəbiyyat

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2017 (2017).
2. Burris H, III, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. // Journal of Clinical Oncology. 1997,v.15,p.2403.
3. Renouf D, Moore M. Evolution of systemic therapy for advanced pancreatic cancer. //Expert Rev Anticancer Ther. 2010, v.10, p.529–540.
4. Kim R. Folfirinnox: a new standard treatment for advanced pancreatic cancer? // Lancet Oncol. 2011, v.12, p.8–9.
5. Von Hoff DD, et al. Increased survival in pancreatic cancer

with nab-paclitaxel plus gemcitabine. //N Engl J Med. 2013, v.369, p.1691–1703.

6. Moore MJ, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. //J Clin Oncol. 2007, v.25, p.1960–1966.
7. Dahan L, et al. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301) //Gut. 2010, v.59, p.1527–1534.
8. Oberstein PE, Saif MW. First-line treatment for advanced pancreatic cancer. Highlights from the “2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium”. San Francisco, CA, USA. January 20–22, 2011. JOP. 2011;12:96–100
9. Ma Y, et al. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. //Science translational medicine. 2014, v.6, p. 218-222.
10. Hoffer LJ, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy.// Ann Oncol. 2008, v.19, p.1969–1974.
11. Monti DA, et al. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. PLoS One. 2012v.7, e 29794.
12. Welsh JL, et al. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. //Cancer Chemother Pharmacol. 2013, v.71, p.765–775.
13. Schoenfeld, J. D. et al. O₂- and H₂O₂-Mediated Disruption of Fe Metabolism Causes the Differential Susceptibility of NSCLC and GBM Cancer Cells to Pharmacological Ascorbate. //Cancer Cell, 10.1016/j.ccell.2017.02.018
14. Yun J, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. //Science. 2015, v.350, p.1391–1396.
15. Jones S, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. //Science. 2008, v.321, p.1801–1806.
16. Graumlich JF, et al. Pharmacokinetic model of ascorbic acid in healthy male volunteers during depletion and repletion. // Pharm Res. 1997,v.14, p.1133–1139.
17. Levine M, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. //Proc Natl Acad Sci USA. 1996, v.93, p.3704–3709.
18. Padayatty SJ, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. //Ann Intern Med. 2004, v.140, p.533–537.
19. Chen Q, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. //Proc Natl Acad Sci USA. 2008, v.105, p.11105–11109.
20. Chen Q, et al. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo.// Proc Natl Acad Sci USA. 2007, v.104, p.8749–8754.
21. Chen Q, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. //Proc Natl Acad Sci USA. 2005, v.102, p.13604–13609.
22. Parrow NL, Leshin JA, Levine M. Parenteral ascorbate as a cancer therapeutic: a reassessment based on pharmacokinetics. Antioxid Redox Signal. 2013,v.19, p.2141–2156.
23. Du J, et al. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. //Clin Cancer Res. 2010, v.16, p.509–520.
24. Verrax J, Calderon PB. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects.// Free Radic Biol Med. 2009, v.47,p.32–40.
25. Pollard HB, Levine MA, Eidelman O, Pollard M. Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. In Vivo. 2010,

- v.24, p.249–255
26. Takemura Y, et al. High dose of ascorbic acid induces cell death in mesothelioma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010, v.394, p.249–253.
 27. Deubzer B, et al. H(2)O(2)-mediated cytotoxicity of pharmacologic ascorbate concentrations to neuroblastoma cells: potential role of lactate and ferritin. *Cell Physiol Biochem.* 2010, v.25, p.767–774.
 28. Espey MG, et al. Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med.* 2011, v.50, p.1610–1619.
 29. Rhim AD, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell.* 2012, v.148, p.349–361.
 30. Ellenrieder V, et al. Role of MT-MMPs and MMP-2 in pancreatic cancer progression. *Int J Cancer.* 2000, v.85, p.14–20.
 31. Chiarugi A, Moskowitz MA. Cell biology. PARP-1—a perpetrator of apoptotic cell death? *Science.* 2002;v.297, p.200–201.
 32. Pero RW, et al. Oxidative stress induces DNA damage and inhibits the repair of DNA lesions induced by N-acetoxy-2-acetylaminofluorene in human peripheral mononuclear leukocytes. *Cancer Res.* 1990, v.50, p.4619–4625.
 33. Warburg O, Wind F, Negelein E. The Metabolism of Tumors in the Body. *J Gen Physiol.* 1927, v.8, p.519–530.
 34. Sauve AA, Youn DY. Sirtuins: NAD(+)-dependent deacetylase mechanism and regulation. *Current opinion in chemical biology.* 2012, v.16, p.535–543.
 35. Perdiz D, Mackeh R, Pous C, Baillet A. The ins and outs of tubulin acetylation: more than just a post-translational modification? *Cellular signalling.* 2011, v.23, p.763–771.
 36. Hammond JW, Cai D, Verhey KJ. Tubulin modifications and their cellular functions. *Current opinion in cell biology.* 2008, v.20, p.71–76.
 37. Kirkland WL, Burton PR. Cyclic adenosine monophosphate-mediated stabilization of mouse neuroblastoma cell neuritis microtubules exposed to low temperature. *Nat New Biol.* 1972, v.240, p.205–207.

MƏDƏ XƏRÇƏNGİ İLƏ XƏSTƏLƏRDƏ PERİOPERASİON DÖVRDƏ ELEKTROLİTLƏR VƏ KARBOHİDROGENLƏR MÜBADİLƏLƏRİNDƏ OLAN DƏYİŞİKLİKLƏRİN TƏNZİMLƏYİCİ TERAPİYASININ NƏTİCƏLƏRİ

A.Q.Qasimov, F.D.Həsənov, A.R.Əliyev, R.S.Zeynalov, R.E.Kərimbəyli
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

RESULTS OF CORRECTION OF CARBOHYDRATE AND ELECTROLYTE METABOLISM DISORDERS FOR THE GASTRIC CANCER PATIENTS IN THE PERIOPERATIVE PERIOD

A.Gasimov, F.Hasanov, A.Aliyev, R.Zeynalov, R.Kerimbeyli

The study included 270 patients with gastric cancer who were treated at the department of abdominal oncology of the National Center of Oncology. 239 of them underwent surgery. The frequency, nature and level of carbohydrate and electrolyte metabolism disorders in the perioperative period were studied. We have suggested schemes to perform a corrective therapy. Its effectiveness for each of the metabolic disorders was established, respectively, in 70.1% and 77.2% in the preoperative period, in 79.8% and 85.1% - during the surgery, and in 77.0% and 69.9% in the early postoperative period.

Key words: gastric cancer, carbohydrate and electrolyte metabolism, correction.

Mədə xərçəngi (MX) ilə xəstələrdə əsas patologiya müxtəlif mübadilə proseslərində dəyişikliklərin inkişafına səbəb olur (1, 2). Fəsadlaşmış klinik gedişat və şişin yanaşı anatomik orqan və strukturlarına sirayət etməsi homeostatik balans pozğunluqlarını dərinləşdirir (3). Yerliyəyilmiş MX zamanı genişləndirilmiş-kombinə edilmiş əməliyyatlarının icrası isə öz növbəsində orqanizmə neqativ təsir göstərir (4, 5). Belə olduğu halda aparılan müalicənin vacib komponentlərindən biri elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadilələrində pozğunluqlarının tənzimlənməsidir. Bu kateqoriyadan olan xəstələrdə homeostazın pozulma növləri xəstənin ümumi halı, əməliyyatın icra müddəti, onun travmatikliyi və anesteziya üsulunun seçimindən asılı olaraq fərqlənir (6, 7). MX ilə xəstələrdə radikal əməliyyatlarla bağlı cərrahi zədə həm karbohidrogen, həm də ion mübadilələrində pozğunluqların əmələ gəlməsi və progressivləşməsinə gətirib çıxaran amillərdən biridir (8, 9). Məhs bu səbəbdən qeyd edilən maddələr mübadiləsində periorperasion dövrdə baş verən dəyişikliklərin xarakteri və dərinlik dərəcəsinin öyrənilməsi, bunlara təsir göstərən amillərin təyin edilməsi, vaxtında və adekvat aparılan korreksiyaedici tədbirlərin həyata keçirilməsi MX-nin cərrahi müalicəsinin bilavasitə nəticələrinin yaxşılaşmasında mühüm rol oynayır.

Tədqiqatın məqsədi. MX ilə xəstələrdə cərrahi onkostasionarda olduqları və aldıkları spesifik operativ müalicənin müxtəlif mərhələlərdə elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadilələrində baş verən dəyişikliklərin tezliyinin, xarakterinin və dərəcələrinin müəyyən edilməsi, onların aradan qaldırılma yollarının optimallaşdırılması, aparılan terapevtik tədbirlərin ef-

ektivliyinin qiymətləndirilməsi.

Material və metodlar. Tədqiqata MX ilə Milli Onkologiya Mərkəzinin abdominal onkologiya şöbəsində olmuş 270 xəstənin müayinə və müalicələrinin nəticələri barədə məlumatları daxil edilmişdir. Elektrolitlər mübadiləsinin əsas parametrləri olan kalium və natrium ionlarının qan zərdabında miqdarına nəzarətlə yanaşı qanda və sidikdə qlükozanın səviyyəsinin təyini vasitəsilə karbohidrogenlər mübadiləsinin vəziyyəti də nəzarət altında saxlanılırdı. Bioloji mayələrin (qan və sidik) götürülməsi xəstələrin klinikada olduğu müxtəlif mərhələlərdə aparılmışdır. İlk analizlər bilavasitə stasionara qəbul zamanı aparılırdı. Dəyişikliklərin dərinlik dərəcəsinə asılı olaraq əməliyyatı müalicə üç-beş gün ərzində həyata keçirilirdi. Standart olaraq qan və sidik analizləri günəşırı aparılırdı. Operativ müdaxilənin icrası zamanı karbohidrogenlər mübadiləsinə nəzarət və onun korreksiyası tərtib edilmiş müalicə algoritminə ciddi şəkildə riayət edilərək həyata keçirilirdi. Qlükozanı təyini və miqdarının müəyyən edilməsini nəzərdə tutan qanın və sidiyin birinci analizi bilavasitə əməliyyatın başlanılmasından qabaq aparılırdı. Sonrakı nəzarət 30-40 intervalı ilə icra edilirdi. Əgər müdaxilə iki saatdan artıq davam edirdisə və ya genişləndirilmiş-kombinə olunmuş xarakter daşıyırdısa, xüsusən mədəaltı vəzin üzərində texniki manipulyasiyaların aparıldığı və onun müxtəlif həcmdə rezeksiyaları icra edildikləri hallarda, sonrakı müayinələr daha intensiv şəkildə 20 dəqiqəlik ara ilə aparılırdı. Karbohidrogenlər mübadiləsinin göstəricilərinə nisbətən yüksək intensivli kontrol əməliyyatdan sonrakı erkən dövrdə xəstələrin reanimasiya şöbəsində olduğu müddət ərzində aparılırdı. Şəkərli diabetin, yanaşı

müşahidə edilən patologiyaların mövcud olub olmamasından və cərrahi müdaxilənin həcmindən asılı olaraq analizlər hər 3-4 saatdan bir təkrarlanırdı. Əməliyyatdan sonrakı dövrdə qanda qlükoza miqdarına nəzarət gün ərzində 2-3 dəfə, sidikdə isə – bir dəfə aparılırdı. Ehtiyac olduğu hallarda (endokrin patologiyaların, uzunmüddətli və terapevtik müdaxilələrə çətin tabe olan insulinrezistentliyin, hiperqlikemiya və qlükozuriyanın dərinləşməsinə səbəb olan əməliyyatdan sonrakı fəsadların olması) karbohidrogenlər mübadiləsində dəyişikliklərə intensiv şəkildə kontrolun və aktiv korreksiyanın aparılması məqsədilə laborator testlər daha tez-tez edilirdi. Enteral qidalanmanın hələ bərpa olunmadığı erkən postoperasiya dövründə tətbiq edilən kateqoriyaya aid xəstələrə ehtiyac olduğu hallarda köçürülən enerji substratları ilə yanaşı məhlul şəklində köçürülən hər 4 q karbohidrogenlər üçün 1 TV mütənasibinə uyğun əlavə olaraq insulin vurulurdu. Peroral qida qəbulunun bərpasından sonra isə əməliyyatın dövründə tətbiq edilən hiperqlikemiyanın korreksiyası metodikasına tədricən keçid aparılırdı. Müalicənin bu mərhələsində göstəricilərdən asılı olaraq analizlər adətən gün ərzində bir dəfə götürülürdü.

Karbohidrogenlər mübadiləsinə nəzarət və korreksiya ilə paralel olaraq elektrolitlər mübadiləsinin göstəricilərinin vəziyyətinə də mütəmadi kontrol həyata keçirilirdi. Standart qayda olaraq ilkin analizlər xəstələrin bilavasitə cərrahi stasionara daxil olduğu zaman götürülürdü. Əməliyyatın dövründə aparılan korreksiyanın effektivliyi günəşirı aparılan laborator testlərin nəticələri və ürək-damar sisteminin vəziyyətinə kardioloqla birgə ciddi nəzarət əsasında qiymətləndirilirdi. Əməliyyatın icrası müddətində qanda elektrolitlərin miqdarı və səviyyəsinə nəzarəti aşağıda göstərilən qaydaya müvafiq olaraq həyata keçirilirdi. İlkin qan analizləri bütün xəstələrdən standart şəkildə əməliyyatın başlanğıcında götürülürdü. Növbəti laborator yoxlamalar bir qayda olaraq hər bir saatdan bir aparılırdı. Əgər dəyişikliklər bir qədər dərin xarakter daşıyırdısa, həmçinin elektrolit pozğunluqların inkişafına neqativ təsir göstərən genişləndirilmiş-kombinə olunmuş əməliyyatların icra edildiyi hallarda laborator nəzarət daha intensiv xarakter daşıyırdı. Əməliyyatdan sonrakı birinci sutka ərzində xəstələrin reanimasiya şöbəsində olduqları müddətdə qanda elektrolitlərin miqdarına nəzarət gün ərzində adətən üç dəfə aparılırdı. Xəstələrin stasionarda olduqları növbəti sutkalar ərzində laborator analizlər aşağıda qeyd edilən qaydada icra edilirdi: 2-3 sutkada – gündəlik bir dəfə, enteral qidalanmanın bərpa olunduğu sonrakı sutkalarda isə əvvəlki dinamikadan, yanaşı patologiyaların mövcudluğu və növündən, əməliyyatdan sonrakı dövrün gedişat xarakterindən asılı olaraq qanın əsas elektrolit tərkibi yalnız kliniki göstərişlərinə uyğun qaydada yoxlanılırdı.

Bizim müşahidələrimizdə əsasən bu və ya digər dərəcədə qan zərdabında kalium ionlarının miqdarının azalması və bununla yanaşı hipernatriemiya aşkar

olunmuşdur. Nəzərə alsaq ki, orqanizmin kaliumda sutkalıq tələbatı yaşdan asılı olaraq təxminən 2 q təşkil edir, hipokaliemiya səviyyəsinə uyğun olaraq pasientlərə əməliyyatın dövründə sutka ərzində həssəvi şəkildə 40-80 ml 4%-li kalium xloridi təyin edilirdi. Xəstələrin qəbul etdiyi kaliumun dozaları ilk növbədə onların enteral qidalanmalarının pozulması dərəcəsindən, o cümlədən ürək-damar sisteminin funksional vəziyyətindən asılı idi.

Xüsusi olaraq hiperqlikemiyanı xarakterizə edən parametrlərdən asılı olaraq sonuncunun korreksiyasına yönəldilmiş tədbirlər alqoritmini qeyd etmək istərdik. Bunlar oral qidalanmanın pozulmadığı vəziyyətlərdə (əməliyyatın dövründə mədə keçiriciliyinin pozulma əlamətlərinin olmadığı hallarda və ehtiyac olduğu zaman əməliyyatdan sonrakı 4-5 sutkalarda enteral qidalanmanın tam bərpasından sonra) və karbohidrogenlər mübadiləsinin dinamik laborator nəzarəti altında aşağıda göstərilən sxem üzrə həyata keçirilirdi:

- anamnezində şəkərli diabet olmayan xəstələrə mülayim dərəcəli hiperqlikemiya (13,2 mmol/l-dan yüksək olmadıqda), qanda normal səviyyədə insulin (3-25 mkV/ml) olduğunda və qlükozuriya müşahidə edilmədikdə karbohidrogenlər mübadiləsinin spesifik korreksiyası aparılmamışdır;
- mülayim dərəcəli hiperqlikemiya (13,2 mmol/l-dan yüksək olmadıqda), qanda normal səviyyədə insulin (3-25 mkV/ml) olduğunda və qlükozuriya müşahidə edilməyən anamnezində II tip şəkərli diabet olan xəstələr üçün peroral diabetləyhinə preparatların qəbulu;
- anamnezində I tip şəkərli diabet olan, mülayim dərəcəli hiperqlikemiya (13,2 mmol/l-dan yüksək olmadıqda), qanda normal səviyyədə insulin (3-25 mkV/ml) olduğunda və qlükozuriya müşahidə edilməyən və ya sidikdə qlükoza izləri (0,1-0,8 mmol/l) olan xəstələrə bədən çəkisinə müvafiq hesablanaraq 0,4-0,5 TV/kq sutkalıq insulin təyin edilirdi;
- yüksək dərəcəli hiperqlikemiya (13,2 mmol/l-dən yüksək), qanda normal səviyyədə insulin (3-25 mkV/ml) və mülayim dərəcəli qlükozuriya (0,8-20 mmol/l) aşkar edilən xəstələrə 0,6 TV 1 kq bədən çəkisinə mütənasibinə uyğun hesablanaraq sutka ərzində insulin təyin edilirdi;
- yüksək dərəcəli hiperqlikemiya (13,2 mmol/l-dən yuxarı), həmçinin yüksək hiperinsulinemiya səviyyəsi (25 mkV/ml-dən artıq) və ağır dərəcəli qlükozuriya (20-80 mmol/l) müəyyən edilən xəstələrə 0,7-0,8 TV 1 kq bədən çəkisinə uyğun olaraq sutkalıq insulin təyin edilirdi.

Məlum olduğu kimi, insulinin 1 TV/kq-dan artıq sutkalıq dozası insulinin qəbul edilmiş dozasının aşmasına gətirib çıxarır və həyati təhlükəli hesab edilir. Bununla əlaqədar tərəfimizdən xəstələrə təyin edilən sutkalıq doza qeyd edilən sərhəddi aşmırdı. İnsulinin sutka

ərzində yeridilmə sayı birdəfəlik vurulan insulinin 20 TV-dən artıq olmaması şərtinin gözlənilməsilə individual olaraq seçilib təyin edilirdi. Qeyd etmək lazımdır ki, bir qayda olaraq qısa müddətli təsiri olan insulindən istifadə edilirdi, xüsusən də xəstələr tərəfindən müxtəlif səbəblərdən oral yolla qidalanma mümkün olduğu hallarda.

Alınan nəticələr və onların müzakirəsi. Tədqiqata daxil edilmiş 270 xəstə arasında onkoloji müəssisənin cərrahi stasionarına qəbulları zamanı elektrolitlər mübadiləsində ilkin pozğunluqlar 197 (72,9%) pasientdə aşkar edilmişdir. Bu dəyişikliklərin laborator göstəricilərdə özünü biruzə verməsi qanda kalium ionlarının miqdarının azalması (185 xəstədə) və natrium ionlarının səviyyəsinin yüksəlməsindən (149 xəstədə) ibarət olmuşdur. Əksər hallarda – 117 pasientdə (59,4%) mədə keçiriciliyinin pozulması əlamətləri və bu halın olmasından irəli gələn alimentar aclığın nəticələrinin inkişaf etməsi təyin edilmişdir. 98 (52,9%) xəstədə yalnız elektrolitlər mübadiləsində dəyişikliklər aşkar olunmuşdur, yəni onlarda karbohidrogenlər mübadiləsində hər hansı bir pozğunluq qeyd edilməmişdir. İon disbalansı ilə qeyd edilən xəstələrdən elektrolitlər mübadiləsində baş vermiş dəyişikliklər 92 müşahidədə mülayim xarakter daşmış, 6 halda isə ağır dərəcəli hipokaliemiya müəyyən edilmişdir. Sutka ərzində kalium xloridin 4%-li məhlulunun 20-30 ml yeridilməsi vasitəsilə tədqiq olunan xəstələrin müəyyən qrupunda – 62 (33,5%), əməliyyat gününədək hipokaliemiyanın tam aradan qaldırılmasına kömək etmişdir (3,4 mmol/l-dək və daha çox). Ümumilikdə isə əməliyyatı korreksiya 138 (70,1%) müşahidədə öz effektivliyini göstərmişdir ki, bu da qanda kalium ionlarının miqdarının müxtəlif dərəcədə artmasından ibarət olmuşdur.

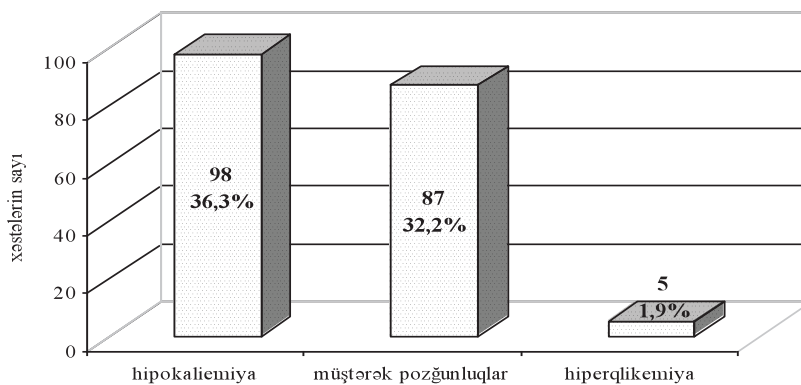
Karbohidrogenlər mübadiləsində ilkin dəyişikliklər 92 pasientdə aşkar edilmişdir ki, bunlardan da yalnız 5 nəfərində təyin olunan dəyişikliklərlə yanaşı qanın ion tərkibində pozğunluqlar müəyyən olunmamışdır. 4 müşahidədə hipoqlikemiya, bir halda isə qlükozuriya ilə müşayiət olunan ağır dərəcəli hiperqlikemiya təyin edilmişdir. Ağır dərəcəli hipoqlikemiya (2,4 mmol/l-dən aşağı) heç bir xəstədə təyin olunmamışdır. Bu kateqori-

yadan olan 17 (68,0%) xəstələrdə əməliyyatı parenteral hazırlıq qanda qlükoza səviyyəsinin normallaşmasına gətirib çıxartmışdır.

Xüsusi diqqət elektrolitlər mübadiləsilə yanaşı karbohidrogenlər mübadiləsində ilkin dəyişikliklər olan xəstələr qrupuna ayrılmışdır. Bizim tədqiqatda bu növ xəstələrin sayı 87 (ümumi pasientlər sayından 32,2%) nəfər olmuşdur, onların arasında şəkərli diabetlə pasientlər yarımından az olaraq cəmi 42 (48,3%), ağır dərəcəli hiperqlikemiya isə 12 xəstədə təyin edilmişdir. 21 müşahidədə sidikdə qlükoza, onlardan 4-də isə ağır dərəcəli qlükozuriya aşkar olunmuşdur. Bununla yanaşı 15 xəstədə həmçinin insulinrezistentlik müəyyən edilmişdir. 21 xəstədə hipoqlikemiya, 66 xəstədə isə hiperqlikemiya təyin edilmişdir.

Hipokaliemiya ilə yanaşı hipoqlikemiyanın inkişafına MX-nin fəsadlaşmış kliniki gedişatı səbəb olmuşdur. Homeostazın həyati əhəmiyyətli ən vacib parametrlərinin korreksiyası məqsədilə əməliyyatı hazırlıq çərçivəsində aparılan terapevtik tədbirlərin bir komponenti olan parenteral qidalanmanın tətbiqi digər müsbət təsirlərlə yanaşı ionlar və karbohidrogenlər mübadilələrinin əsas göstəricilərinin əksər hallarda yaxşılaşmasına da səbəb olmuşdur. Qeyd edilən kateqoriyadan olan xəstələrdə kalium ionlarının və qlükozanın qanda səviyyəsinin artırılmasına 16 (76,2%) xəstədə nail olunmuşdur.

Hiperqlikemiyanın əməliyyatı korreksiyası zamanı tətbiq edilən taktiki yanaşım qanda qlükoza səviyyəsinin yüksəlmə dərəcəsindən asılı olaraq müxtəlif xarakter daşmışdır. Belə ki, anamnezində şəkərli diabet olmayan, mülayim dərəcəli hiperqlikemiya və qanda insulin miqdarının normal səviyyədə olması ilə qlükozuriyanın qeyd edilmədiyi və bununla bərabər mülayim dərəcəli hiperkaliemiya təyin edilən xəstələrə karbohidrogenlər mübadiləsinin hər hansı bir spesifik korreksiyası aparılmamışdır. Bizim tədqiqatda bu cür xəstələrin sayı 41 (17,2%) olmuşdur. Qeyd etmək lazımdır ki, ionların disbalansı olduğu hallarda əməliyyatı korreksiya tədbirləri çərçivəsində kaliumun minimal terapevtik dozalarının yeridildiyi təqdirdə bu kateqoriyadan olan xəstələrin mütləq əksəriyyətində – 36



Diqramma 1. İlkin müayinələr nəticəsində elektrolit və karbohidrogen mübadilələrinin əsas pozğunluq növlərinin xəstələr arasında paylaşması.

Cədvəl 1. Mədə xərçəngi ilə xəstələrdə müalicədən əvvəlki dövrdə karbohidrogenlər və elektrolitlər mübadilələrində müştərək pozğunluqlar.

Cəmi (87 xəstə)		Karbohidrogen pozğunluqlar			
		Hipoqlikemiya	Hiperqlikemiya (dərəcələr)		
			Aşağı	Mülayim	Ağır
Elektrolit pozğunluqları – dərəcələr (hipokaliemiya və hipernatriemiya)	Mülayim	18 (20,7%)	19 (21,8%)	25 (28,7%)	10 (11,5%)
	Ağır	3 (3,4%)	6 (6,9%)	4 (4,6%)	2 (2,3%)

(87,8%) nəfərində qanda qlükoza səviyyəsinin bu və ya digər dərəcədə enməsi konstataiya edilmişdir. Bütün digər hallarda isə hiperqlikemiyanın tənzimlənməsi istiqamətində yuxarıda göstərilən sxemlərdən istifadə edilməklə dozaların hesablanması ilə insulinin təyin edilməsi və vurulması yolu ilə daha aktiv klinik yanaşma tətbiq edilmişdir.

Hiperqlikemiya və hipokaliemiyanın əməliyyatönü korreksiyalarının ən az əlverişli hesab ediləcək səviyyədə nəticələri ağır formalı hiperqlikemiya (13,2 mmol/l-dən yüksək) və mülayim və yaxud ağır dərəcəli qlükozuriya (0,8-80 mmol/l) olan pasientlər arasında təyin edilmişdir. Bu növ xəstələrin sayı apardığımız tədqiqat işində 10 nəfər (3,7%) təşkil etmişdir. Aparılmış müalicənin effektivliyi yalnız 4 müşahidədə laborator müayinələrinin nəticəsi əsasında öz təsdiqini tapmışdır.

Əldə edilmiş nəticələrin yekun olaraq təhlili nəticəsində təyin edilmişdir ki, MX ilə xəstələrdə əməliyyatönü dövrdə ionlar və enerji mübadilələrinin əsas göstəricilərinin müxtəlif dərəcədə baş vermiş pozğunluqların korreksiyası istiqamətində aparılmış terapevtik tədbirlər nəticəsində dəyişikliklərin aradan qaldırılması hər iki tədqiq olunan mübadilələr üçün müvafiq olaraq 197 xəstədən 138-də və 92 xəstədən 71-də nail olunmuşdur. Xəstələrin stasionarda olduqları müalicənin qeyd edilən mərhələsində tərəfimizdən işlənilən hazırlanan sxemlərin tətbiqinin effektivliyi elektrolitlər disbalansı zamanı 70,1%, karbohidrogenlər mübadiləsinin parametrlərində dəyişikliklərin aşkar olunduğu hallarda isə – 77,2% təşkil etmişdir.

Cərrahi müdaxilənin aparıldığı müddət ərzində tədqiq olunan xəstələr qrupunda elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadiləsində dəyişikliklərin dərinləşməsində kəskin mənfi tendensiya qeyd edilmişdir. Qeyd edildiyi kimi, 239 xəstəyə müxtəlif həcmdə cərrahi əməliyyatlar aparılmışdır. 82,8% (198 xəstə) müşahidələrdə əməliyyatın gedişatı zamanı hipernatriemiya təyin edilmişdir, 52,7% (126 xəstə) hallarda isə qeyd edilən dəyişikliklə yanaşı hipokaliemiya inkişaf etmişdir. Bunlarla yanaşı hiperqlikemiya 142 (59,4%), bilavasitə əməliyyatın bitdiyində isə – 156 (65,3%) xəstədə aşkar olunmuşdur.

Dəyişikliklərin inkişafına ən əhəmiyyətli dərəcədə təsir edən amillərdən müdaxilənin müddəti təyin edilmişdir. Aparılmış 78 cərrahi əməliyyatın icra müddəti vaxt baxımından 2 saatdan az sürmüşdür. Onların hamısı standart xarakter daşmışdır. Belə olduğu halda hiperqlikemiya 43,6%, qlükozuriya – 10,3%, hipokaliemiya isə – 25,6% müşahidələrdə inkişaf etmişdir. İcra müddəti 2 saatdan artıq olan əməliyyatların sayı bizim tədqiqatımızda 161 olmuşdur. Bu zaman elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadiləsində dəyişikliklər olan xəstələrin nisbi sayının əhəmiyyətli dərəcədə artması müşahidə edilmişdir. Belə ki, müdaxilənin ikinci saatından sonra götürülmüş kontrol analizlər nəticəsində xəstələrin 75,8%-də müxtəlif ağılıq dərəcəsində hiperqlikemiya, 14,9%-də – qlükozuriya, 73,9%-də isə – hipokaliemiya aşkar edilmişdir.

Əməliyyat əsnasında qanda qlükoza səviyyəsinə və xəstələrin bədən çəkisinə müvafiq dozalarda insuli-

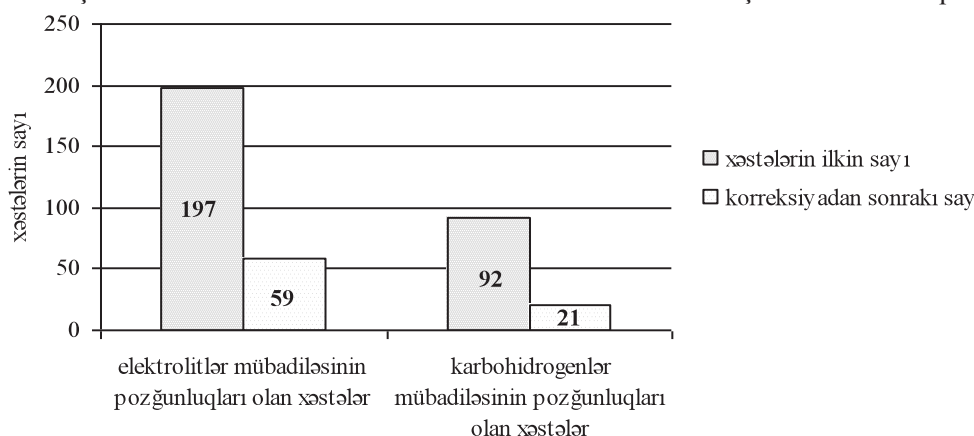
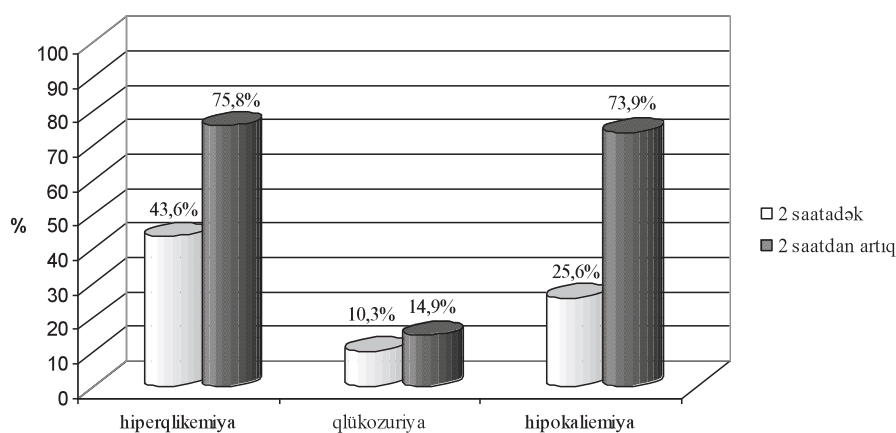


Diagramma 2. Əməliyyatönü korreksiya nəticəsində elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadilələrinin pozğunluqları olan xəstələr sayının dəyişmə dinamikası.



Diqramma 3. Əməliyyatın müddətindən asılı olaraq mübadilələr göstəricilərində olan dəyişikliklər:

nin birdəfəlik dərialtı inyeksiyaları vasitəsi ilə hiperqlikemiyanın korreksiyası aparılmışdır. Bu cür tədbirlər effekt vermədiyi 21 (8,8%) halda insulinin venadaxili yeridilməsi üsulu seçildi, və bunlardan 71,4% müşahidələrdə müsbət nəticə əldə olunduğunu nəzərə alaraq tədbirlər qısamüddətli xarakter daşımışdır.

Qeyd etmək lazımdır ki, radikal müdaxilələrin icrası elektrolitlər mübadiləsində pozğunluqlarla 93,4%, karbohidrogenlər mübadiləsində isə – 68,9% hallarda müşayət edilmişdir. Əgər əməliyyat kombinə olunmuş xarakter daşıyırdısa, bu göstəricilər müvafiq olaraq 97,6% və 93,9% olmuşdur. Əgər kombinə olunmuş müdaxilənin tərkib hissələrindən biri mədəaltı vəzin rezeksiyası idisə, tamamilə bütün hallarda əməliyyatın icrası zamanı hiperqlikemiya və hipokaliemiya aşkar olunurdu, və bunlardan 8 müşahidələrdə onların ağır dərəcələri konstataşya edilmişdir. Bu qrupdan olan xəstələrdə qlükozuriya 30,1% hallarda təyin olunmuşdur.

rakı dövrün gedişat xarakterindən bilavasitə asılılığında idi. Qeyd edilən parametrlər vurulan preparatların dozalarının seçiminə də mühüm təsir göstərirdi.

Əməliyyat bitdikdən sonra xəstələrin reanimasiya şöbəsinə qəbul olunduğu zaman ilkin analizlər nəticəsində 156 (65,3%) xəstədə hiperqlikemiyanın olduğu aşkar edilmişdir. Onlardan 18-də (7,5%) bu halın dərəcəsi ağır kimi qiymətləndirilmişdir. Qanda insulin miqdarının yüksək olması 27 (11,3%) xəstədə təyin olunmuşdur. Qlükozuriya 32 (13,4%) pasientdə müəyyən edilmişdir ki, onlardan 6-da (2,5%) sidikdə qlükoza miqdarı 20 mmol/l-dən yüksək olmuşdur. Aparılan korreksiya fonunda birinci əməliyyatönü sutkanın tamamında götürülən analizlərin nəticələrinə əsasən ağır dərəcəli hiperqlikemiya ilə 15 (6,3%), hiperinsulinemiya ilə – 22 (9,2%), qlükozuriya ilə isə – 27 (11,3%) xəstə aşkar edilmişdir. Sonrakı müşahidə müddəti ərzində aparılan korreksiyaedici terapiyanın effektivliyinin artma tendensiyası konstataşya edilmişdir. Belə ki,

Cədvəl 2. Əməliyyatların xarakterindən asılı olaraq mübadilələr göstəricilərində olan dəyişikliklər

Maddələr mübadiləsi	Əməliyyatların xarakteri	
	Standart və genişləndirilmiş	Kombinə olunmuş
Elektrolitlər mübadiləsində olan dəyişikliklər	93,4%	97,6%
Karbohidrogenlər mübadiləsində olan dəyişikliklər	68,9%	93,9%

Tərəfimizdən MX ilə xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı dövrün cərrahi stasionarda olduqları müddət ərzində elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadilələrində dinamik dəyişikliklərin xarakterinin təhlili aparılmışdır. Əməliyyatdan sonrakı müşahidə müddəti prinsipial olaraq iki hissəyə bölünürdü: xəstələrin peroral qidalanmadığı və qidalanmağa başladığından sonrakı periodlar. Bu ərəfədə icra edilən laborator müayinələrin tezliyi tədqiq olunan mübadilələrdə postoperasion ilkin dəyişikliklərin dərinlik səviyyəsindən, aparılan terapiya nəticəsində onların korreksiyaya məruz qalma dərəcəsi, araşdırılan ion və karbohidrogen pozğunluqlara birbaşa təsir edə biləcək yanaşı patologiyaların mövcudluğu, əməliyyatdan son-

əməliyyatdan sonrakı üçüncü sutkada hiperqlikemiya 93 (38,9%) xəstədə müəyyən olunmuşdur ki, onlardan 7-də (2,9%) onun ağır dərəcəli olduğu, 17 (7,1%) nəfərdə isə hiperinsulinemiya qeyd edilmişdir. Qlükozuriya 23 (9,6%) pasientdə təyin olunmuşdur. Karbohidrogenlər mübadiləsində pozğunluqların aradan qaldırılması istiqamətində aparılan terapevtik tədbirlərin ən yüksək effektivlik dərəcəsi əməliyyatdan sonrakı yeddinci sutkada müəyyən edilmişdir. Həmin müddətdə hiperqlikemiya olan xəstələrin sayı 56 (23,4%) nəfər təşkil etmişdir ki, onlardan qanda qlükoza miqdarının səviyyəsi 13,2 mmol/l-dən daha yüksək olması 4-də (1,7%), qlükozuriya isə 14-də (5,9%) konstataşya edilmişdir. Bu-

nunla yanaşı 10 (4,2%) pasientdə hiperinsulinemiya aşkar olunmuşdur.

Əməliyyat zamanı və əməliyyatdan sonrakı ilk günlər ərzində elektrolitlər mübadiləsində olan dəyişikliklərin aradan qaldırılmasına yönəldilmiş tənzimləyici terapiyanın aparılmasının əsas vəzifəsi əmələ gəlmiş disbalansın dərinləşməsinin qarşısının alınması ilə yanaşı orqanizmin kalium ionlarında sutkalıq tələbatının təmin edilməsi və əmələ gəlmiş defisitə maksimal dərəcədə aradan qaldırılmasından ibarət olmuşdur. Bu zaman araşdırılan mübadilə prosesində təyin edilmiş pozğunluqların müdaxilənin icrası müddətində korreksiyasının effektivliyinin qiymətləndirilməsində əməliyyatdan sonrakı ilkin sutkalar ərzində aparılan qan və sidəyin laborator müayinələrinin nəticələri ən vacib kriteriya kimi qəbul edilmişdir. Cərrahi əməliyyat icra edilmiş 239 xəstədən 178-də (74,5%) müdaxilədən sonrakı birinci sutka ərzində elektrolitlər mübadiləsi tərəfindən dəyişikliklər aşkar edilmişdir. Tərtib edilmiş sxemlərə uyğun aparılmış korreksiya nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, heç bir müşahidədə qanda kalium ionlarının səviyyəsinin progressiv azalması qeydə alınmamışdır. Bundan əlavə, qanda K⁺ defisiti əməliyyatdan sonrakı ilk üç gün ərzində 10,7% xəstələrdə aradan qaldırılmışdır. Bu şərti kontrol zaman müddətində hipokaliemiya 159 (66,5%) xəstə konstataşya edilmişdir. Karbohidrogenlər mübadiləsində olan pozğunluqların korreksiyasında olduğu kimi, həyata keçirilən müalicə tədbirlərinin maksimal effektivliyi əməliyyatdan sonrakı yeddinci sutkada müəyyən edilərək 77,0% təşkil etmişdir. Qeyd edilən müddətdə götürülən analizlərin nəticələrinə əsasən hipokaliemiya əlamətləri yalnız 41 (17,2%) xəstədə aşkar olunmuşdur.

olunan mübadilə proseslərində baş verən dəyişikliklərin dərinləşməsinə gətirib çıxarır və korreksiyaedici terapiyanın nəticələrinə neqativ təsir göstərirdi. Öz növbəsində, elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadilələrində olan pozğunluqlar əməliyyatdan sonra təsadüf olunan patologiyaların həlli istiqamətində əhəmiyyətli amil rolunda çıxış etmişdirlər. Buna görə qeyd edilən əlaqənin aradan qaldırılması elektrolitlər və karbohidrogenlər disbalansının tənzimlənməsində daha aktiv və individual qaydada yanaşmanı tələb edirdi. Fəsadlaşmış əməliyyatdan sonrakı gedişatı olan xəstələr arasında həmin fəsadların ilk müəyyən edildiyi zaman 23 (37,7%) xəstədə hiperqlikemiya təyin olunmuşdur ki, onlardan 8-də (13,1%) qlükozuriya qeyd edilmişdir, və 46 (75,4%) xəstədə hipokaliemiya aşkarlanmışdır. Qeyd edilən göstəricilər fəsadlaşmamış postoperasion kliniki gedişatı ilə pasientlərdə analoji zaman müddətində laborator müayinələrin nəticələri ilə demək olar ki, eyni səviyyədə olmuşdur. Həmin kateqoriyadan olan xəstələrdə onlar müvafiq olaraq 39,3%, 14,0% və 70,2% təşkil etmişdir.

Fəsadların aradan qaldırıldığından sonra (orta hesabla əməliyyatdan sonrakı 7-9-cu sutkalar) laborator müayinələrin nəticələri əsasında qanda qlükoza səviyyəsinin yüksəlməsi 19 (31,1%), sidikdə isə – 6 (9,8%) xəstədə konstataşya edildiyi halda, qanda kalium ionlarının aşağı səviyyəsi 25 (40,9%) pasientdə təyin olunmuşdur. Fəsadlaşmamış kliniki gedişatı ilə xəstələrin eyni müddətlərdə aparılmış analizləri analoji dəyişiklikləri 20,8%, 7,3% və 26,2% müşahidələrdə müəyyən etmişdir. Öldə edilən nəticələrdən göründüyü kimi, erkən postoperasion fəsadlar medikamentoz korreksiyanın aparılmasına baxmayaraq elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadilələrində daha uzun müddətli

Cədvəl 3. Əməliyyatdan sonrakı yaxın dövrdə elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadilələrində korreksiya nəticəsində dəyişikliklərin dinamikası.

Dəyişikliklərin növü	Əməliyyatdan sonrakı müşahidə müddətləri							
	Əməliyyat bitdikdə		1-ci sutka		3-cü sutka		7-ci sutka	
	xəstələri n sayı	%	xəstələri n sayı	%	xəstələri n sayı	%	xəstələri n sayı	%
Hiperqlikemiya	156	65,3	156	65,3	93	38,9	56	23,4
Hiperinsulinemiya	27	11,3	22	9,2	17	7,1	10	4,2
Qlükozuriya	32	13,4	27	11,3	23	9,6	14	5,9
Hipokaliemiya	198	82,8	178	74,5	159	66,5	41	17,2

MX ilə xəstələrdə erkən postoperasion müddət ərzində homeostazın əsas göstəriciləri tərəfindən əmələ gələn dəyişikliklərə pasientlərin ilkin müdaxiləöncəsi vəziyyətlərini və bilavasitə cərrahi müdaxilənin parametrlərinə xarakterizə edən yuxarıda qeyd olunan səbəblərdən başqa əməliyyatdan sonrakı dövrün gedişatı da mühüm təsir göstərirdi. Tədqiqata daxil olunan cərrahi əməliyyata məruz qalmış 61 (25,5%) xəstədə müxtəlif fəsadlaşmalar müşahidə edilmişdir. Postoperasion patologiyaların ümumi miqdarı 38,9% təşkil etmişdir ki, bunlardan 25,5%-i cərrahi xarakter daşmışdır. Əməliyyatdan sonrakı dövrdə fəsadların olması tədqiq

dəyişikliklərin olmasına səbəbdir.

Aparılmış tədqiqat işində alınan nəticələrin təhlili zamanı təyin edilmişdir ki, cərrahi stasionarda olduğu müddət ərzində MX ilə xəstələrdə elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadilələrində baş vermiş pozğunluqların tərəfimizdən işlənilib hazırlanmış korreksiyaedici terapiyaya uyğun olaraq aradan qaldırılması tədqiq olunan mübadilə proseslərində əməliyyatözü dövrdə müvafiq olaraq 70,1% və 77,2%, əməliyyatın icra müddətində – 79,8% və 85,1%, erkən əməliyyatdan sonrakı dövrdə isə – 77,0% və 69,9% hallarda öz effektivliyini göstərmişdir.

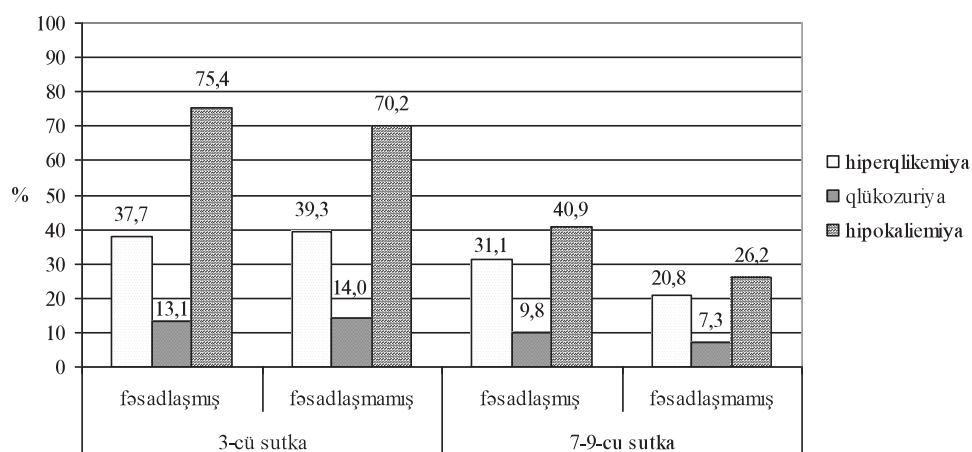


Diagramma 4. Əməliyyatdan sonrakı dövrün gedişatından asılı olaraq elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadilələrində müalicə fonunda dinamiki dəyişikliklər.

Cədvəl 4. Elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadilələrində perioperasion dövrdə olan dəyişikliklərin korreksiyasının effektivliyi.

Perioperasion mərhələlər	Müalicənin effektivlik dərəcəsi	
	Elektrolitlər mübadiləsi üçün	Karbohidrogenlər mübadiləsi üçün
Əməliyyatözü	70,1%	77,2%
Əməliyyat zamanı	79,8%	85,1%
Əməliyyatdan sonrakı	77,0%	69,9%

Beləliklə, hazırki tədqiqat nəticəsində təyin edilmişdir ki, MX-nin kliniki gedişatına homeostaz sistemlərində, xüsusən onların vacib tərkib hissələrindən olan karbohidrogenlər və elektrolitlər mübadiləsində dəyişikliklərin baş verməsi xarakterikdir. Qeyd edilən dəyişikliklər xəstələrin cərrahi profilli onkoloji stasionarında olduğu müddətdə həyata keçirilmiş müalicə prosesinin bütün mərhələlərində bu və ya digər dərəcədə müşahidə edilmişdir. Bununla əlaqədar, tədqiq olunan mübadilə proseslərində baş verən pozğunluqların aradan qaldırılması istiqamətində tənzimləyici terapiyanın aparılması qənaətbəxş erkən postoperasion funksional nəticələrin əldə edilməsi məqsədilə MX ilə xəstələrin əməliyyatözü, intraoperasion və əməliyyatdan sonrakı dövrlərdə müalicəsinə kompleks şəkildə yanaşmanın mühüm komponenti hesab olunmalıdır.

Açar sözlər: mədə xərçəngi, elektrolitlər və karbohidrogenlər mübadiləsi, korreksiya.

ƏDƏBİYYAT

1. Грачев С.С., Павлов О.Б., Ялонецкий И.З. Интенсивная терапия послеоперационного периода. / Учебно-

- методическое пособие. Изд.– БГМУ, Минск, 2013, с.34-39;
- Kim JW, Cheong JH, Hyung WJ, et al. Outcome after gastrectomy in gastric cancer patients with type 2 diabetes. // World J Gastroenterol. 2012, v. 18, p. 49-54;
 - Винник Ю.А., Олексенко В.В. О состоянии углеводного обмена у больных раком желудка и пути его улучшения в ходе радикального хирургического лечения. // Вісник проблем біології і медицини. 2012, Випуск №2, т.2, с.63-70;
 - Piso P, Bellin T, Aselmann H. et al. Results of combined gastrectomy and pancreatic resection in patients with advanced primary gastric carcinoma // Dig. Surg. 2002, v. 19, p.281-285;
 - Songun I, van de Velde CJ. Optimal surgery for advanced gastric cancer. // Expert Rev Anticancer Ther., 2009 Dec; v.9, p.1849-58;
 - Авдеев С.В., Афанасьев С.Г., Августинович А.В., и др. Оптимизация обеспечения периоперационного периода при радикальном хирургическом лечении рака желудка. // Бюллетень сибирской медицины, 2012, № 1, с.135-140;
 - Forster J.G., Rosenberg P.H. Clinically useful adjuvants in regional anesthesia // Curr. Opin. Anaesthesiol. 2003, v. 16, p.477-486;
 - Романцова Т.И. Основные принципы регуляции энергетического баланса // Consilium Medicum. 2014. т.16, №4, с.98-102;
 - Yamamoto H. et al. Postprandial hyperglycemia after a gastrectomy and the prediabetic state: a comparison between a distal and total gastrectomy. // Surgery Today. 2008, v. 38, p.685-90.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Н.Г.Кулиева, Н.М.Аскеров, Р.Р.Казиева, З.М.Гасанова, Г.Г.Насирова, Г. Гаджи
Национальный центр онкологии г.Баку

TREATMENT MODALITY OF LOCAL ADVANCED RECTAL CANCER

N.Kulieva, N. Askerov, R.Kazieva, G.Nasirova, Z.Hasanova, G.Haji

Palliative surgery of local advanced rectal cancer followed by chemoradiotherapy increases overall survival and local control. At the same time adjuvant chemoradiotherapy doesn't increase side effects of the treatment.

Key words: local advanced rectal cancer, palliative surgery, radiotherapy, chemotherapy

По статистическим данным большинства стран, 60-80% больных раком прямой кишки

(РПК) поступают в стационар уже с наличием III-IV стадии заболевания /4,10,19/.

Как отмечают многие исследователи, в среднем у 56,69% больных РПК отмечаются явления кишечной непроходимости той или иной степени выраженности, не поддающиеся терапевтической коррекции и требующие оперативного вмешательства, а также ряд других осложнений: перфорация (8,43%), кровотечение (22,38%), воспалительные процессы тяжелой степени (8,58%), а также эти симптомы в сочетании /5,9,16,20/. В этих случаях, когда процесс является местно-распространенным, то есть характеризуется символами T3-4N0-2M0 или стадиями II-IV, B-C по классификации DUKES, операция проводится в экстренном порядке и в большинстве случаев завершается паллиативным вмешательством – нерадикальным удалением опухоли или же формированием обходных анастомозов и разгрузочных колостомий, без резекции кишки (последние расцениваются, как симптоматические)/2,6,11,18/. Это помогает предупредить или уменьшить такие осложнения, как выраженный болевой синдром, кровотечения из распадающейся опухоли, раздражающие ткани кишечные выделения./8, 17/.

Безусловно оправданным с точки зрения онкологических позиций является то обстоятельство, что уже через 2-3 недели большинство больных РПК направляется на послеоперационную консервативную терапию, основными компонентами которой являются лучевая (ЛТ) и полихимиотерапия (ПХТ)/1,3,12,13,14/. Методом выбора при местно-распространенном раке прямой кишки является комбинированная операция с удалением единым блоком первичной опухоли со смежными органами/18,20/. В случаях, когда пораженные опухолью тазовые органы образуют единый опухолевый конгломерат, и невозможно обеспечить необходимый радикализм только резекцией части пораженных

тканей, единственно возможным хирургическим вмешательством является эвисцерация тазовых органов. В то же время, в свете современных тенденций и приоритетов, подобные оперативные вмешательства применяются довольно редко, в силу сложности реабилитации пациентов и в последующем – крайне низких показателей качества их жизни. Немаловажную роль в отказе от такого рода вмешательств является растущий технический и клинический потенциал в данном случае альтернативной последующей консервативной терапии, позволяющей после ликвидации хирургическим путем острых состояний в последующий период в большинстве случаев добиться удовлетворительного терапевтического эффекта. В результате – подобные операции в последние годы находят все меньше сторонников/7, 9,17/.

Цель и задачи исследования. На основании ретроспективного анализа и оценки результатов ЛТ и ее сочетания с ПХТ у больных РПК после паллиативных операций разработать наиболее рациональные методы адьювантной терапии.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты лечения 214 больных РПК после паллиативных операций, с наличием неудаленной опухоли, находившихся на стационарном лечении в НЦО МЗ Азербайджана. Из 214 больных отмечалось 105 женщин и 109 мужчин, возрастной состав больных колебался от 34 до 82 лет, основная часть (78%) находилась в возрастном промежутке 42-67 лет. Из них 125 больных были жителями сельской местности, 89-горожане. Длительность анамнеза составляла в среднем 12-16 месяцев, средние сроки от первичного обращения в медицинские учреждения общей лечебной сети до поступления в онкологический стационар колебались от 2 до 7 месяцев. В течение одного года перед поступлением в онкологический стационар у 22,7% пациентов в анамнезе – оперативные вмешательства на прямой кишке, при невыявленном злокачественном процессе.

Диагноз был гистологически верифицирован у

всех больных. В 84,9% случаев отмечалась аденокарцинома.; высокодифференцированная – у 23,8% больных, умеренно дифференцированная – у 31,6%, низкодифференцированная – у 21,8%, слизистая аденокарцинома – у 7,7%. Недифференцированный рак отмечался соответственно у 9,4% больных, а перстневидно-клеточный – у 5,7%.

В зависимости от методики лечения больные были распределены на 2 группы. В I группу вошли 136 больных РПК, которые в постоперационном периоде получали ЛТ в сочетании с ПХТ, во II- 78 больных, которым проводилась только ЛТ.

Адювантная терапия осуществлялась, как правило, не позднее, чем через 2-3 недели после паллиативной операции. Курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) проводился методом 3D конформной терапии, RapidArc или IMRT на линейных ускорителях “Clinac”. Выбор размеров и формы полей облучения основывался на данных КТ – симуляции о положении и размерах планируемого объема мишени (PTV), состоящего из первичной опухоли (GTV) и областей субклинического распространения опухолевых клеток и региональных лимфатических узлов (CTV). Физический расчет доз проводился с использованием системы планирования ECLIPSE. Толерантные дозы для окружающих органов рассчитывались согласно нормативам таблиц исследования QUANTEC, система контроля пространственного распределения полей облучения осуществлялась с помощью внешних ориентировочных маркеров, установленных на этапе КТ-симуляции, которые во время облучения верифицировались с помощью лазерной системы. ДЛТ проводилась в конвенциональном режиме, в разовой очаговой дозе (РОД)-1,8-2,0 Гр, как правило - до суммарной очаговой дозы (СОД) 60,0 Гр. В I группе в 1-ю и 5-ю недели облучение сочетали с полихимиотерапией (ПХТ) -5 FU, лейковорин по общепринятой методике: ежедневно 5 дней подряд, доза рассчитывалась, исходя из роста и веса больного (m^2).

Во II группе проводилась только ЛТ. Следует подчеркнуть, что из 78 больных II группы 19 пациентов отказались от проведения ПХТ, у остальных отмечались относительные противопоказания со стороны сердечно-сосудистой системы, субкомпенсированные нарушения функции печени, почек и т.д. Этим пациентам планировалось провести ПХТ позднее, после завершения ЛТ.

Принимая во внимание предпосылку, что неоперабельные опухоли РПК являются прогностически неблагоприятными как для ЛТ, так и для ПХТ – ввиду относительной радиорезистентности большинства из них, наличия большой популяции гипоксических клеток, регионарных метастазов, частую-хронического сепсиса, снижения общей реактивности организма, индуцирующих различные

нарушения со стороны органов и систем, лечение этого контингента больных только путем применения ЛТ, как локального воздействия, далеко не достаточно для решения поставленных приоритетных задач-повышения сроков выживаемости больных и качества их жизни.

Результаты и обсуждение. Все полученные данные были проанализированы и обработаны методами вариационной статистики. Основными критериями оценки полученных результатов были приняты качество и длительность жизни больных. Принималась во внимание и переносимость проводимого лечения, длительность реконвалесценции. Выявлено, что радикальной дозы СОД – 60 Гр удалось достигнуть всем больным, включенным в исследование. У 76 больных из 214 (35,5%) в силу развития негативных реакций лечение прерывалось на сроки 2-7 дней, из них- у 45 пациентов (21%) I группы и 31 (14,5%)-II группы.

При оценке качества жизни больных основополагающими синдромами мы посчитали: боль, общее астеническое состояние, серозно-кровянистые выделения из прямой кишки. В послеоперационном периоде у 186 больных из 214 (86,9%) сохранялся болевой синдром различной степени интенсивности. В нашем исследовании боли отмечались в области ануса-при поражении нижнеампулярного отдела, в брюшной полости – при поражении ректосигмоидного, в крестцовой и поясничной областях – при поражении нижнеампулярного и ректосигмоидного отделов, в паховой области – при поражении среднеампулярного отдела, ягодичной области и в нижних конечностях – верхнеампулярного отдела прямой кишки. Наиболее часто больные жаловались на боли в промежности (35,3%) и брюшной полости (25,1%). Следует отметить, что данное разделение в достаточной степени условно, так как в большинстве случаев болевой синдром отмечался сразу в двух и более из вышеуказанных областей.

К концу постоперационной терапии и в первый месяц динамического наблюдения, когда терапевтический эффект можно было считать реализованным, редукция болевого синдрома отмечалась у 172 (80,4%) пациентов, в I группе- у 107 из 136 (79,4±3,9), во II группе- у 64 из 79 (81±4,9).

Общее астеническое состояние в указанный период наблюдения сохранялось у 153 больных (71,4%). В I группе- у 105 из 136 (77,2±4,1), во II группе- у 48 из 78 (61,5±7,0). Купирование его наступало несколько позднее – через 2-3 месяца после окончания лечения, и достигалось в среднем у 72,3% больных, без значимых различий в обеих группах ($p \leq 0,05$).

Следует подчеркнуть, что ни у одного пациента к концу лечения не отмечалось наличия крови в выделениях. В то же время, выделения слизисто-

го характера из прямой кишки с разной степенью интенсивности отмечались у 88,3% больных РПК. Несмотря на симптоматическую коррекцию-как медикаментозную, так и путем регламентирования системы питания, поведенческих навыков, в ближайшие сроки после завершения адъювантной терапии в среднем более, чем у половины пациентов обеих групп, полностью купировать данный симптом не удалось (таблица №1).

Таблица 1. Степень редукции синдромов у больных РПК после адъювантной терапии (M±m%)

Группы	Болевой синдром	Астенический синдром	Слизистые выделения
I	79,4±3,9	22,8±7,5	11,0±2,7
II	81,0±4,9	38,5±8,8	12,8±3,8
Всего	80,4±3,0	72,3±3,6	11,7±0,6

Нами также была проанализирована выживаемость больных РПК после паллиативных операций и адъювантной терапии. Полученные данные представлены в таблице №2.

Таблица 2. Выживаемость больных РПК после адъювантной терапии (M±m%)

Группы	Годы наблюдения		
	I	III	V
I	75,0±4,2	47,1±4,3	34,5±4,1
II	62,8±5,5	38,4±5,5	21,7±4,7
Всего	70,6±3,1	43,9±3,4	29,9±3,1

Таблица 3. Частота негативных реакций у больных РПК при адъювантной терапии

Группы больных	Виды реакций (M±m%)						
	эпидермит	цистит	диарея	тошнота, рвота	анемия	лейкопения	стоматит
I	72,4±2,9	32,8±2,8	38,4±2,6	5,9±1,5	72,7±2,9	41,6±2,5	0
II	72,8±2,9	28,9±2,9	31,7±2,8	4,1±1,6	64,5±2,8	32,4±2,5	0

Как видно из полученных данных, на всех этапах наблюдения эффект при сочетании ЛТ с ПХТ был достоверно выше, чем при ЛТ, что объясняется их синергитическим, радиомодифицирующим взаимодействием. Исходя из того, что опухоли прямой кишки условно относятся к медленно растущим (время удвоения опухоли – ВУО составляет 109-118 дней), можно предполагать, что количество клеток в фазе митоза сравнительно невелико /15/. Синхронизируя с помощью 5-фторурацила клетки опухоли при переходе из фазы G1 в фазу S, мы старались эмпирически достичь последующего одномоментного перехода максимально возможного количества клеток в фазу M – наиболее чувствительную к облучению. Последующая ЛТ нами проводилась как правило в течение 1-1,5 часа после ПХТ, что повышало вероятность воздействия ионизирующего излучения в период синхронизации.

Длительность безметастатического периода у больных местно-распространенным РПК после ком-

бинированного лечения также была неодинаковой, и зависела от метода лечения. У больных РПК, включенных в данное исследование, на этапах динамического наблюдения наиболее часто манифестировали метастазы в печень, в паховые, бедренные и забрюшинные лимфоузлы, кости, у 2 пациентов – в головной мозг. В среднем длительность безметастатического периода составляла 16-18 месяцев у больных I группы, и 12-14 месяцев-воII (p≤0,05).

При анализе любого вида лечения, включающего ЛТ и ПХТ, необходимо оценить и индуцированные негативные реакции (таблица №3).

По нашим данным, в обеих группах больных

РПК наиболее часто отмечались эпидермит, анемия, лейкопения, цистит, диарея. Все эти реакции были более интенсивно выражены в I группе, при сочетании ЛТ с ПХТ. У больных обеих групп отмечалась анемия разной степени выраженности. Так, показатель гемоглобина у этих больных колебался в рамках 62,3-94,6 г/л. Исходя из известного постулата о том, что гипоксические ткани мало чувствительны к облучению, корригирующая терапия начиналась уже при понижении показателей Нв до 90,0-95,0 г/л, и продолжалась в течение всего периода лечения. Общая лучевая реакция в виде тошноты, в редких случаях – рвоты, встречалась довольно редко, носила транзиторный характер и легко купировалась медикаментозно, не требуя перерыва в облучении. Другой значимый показатель – количество лейкоцитов (терапия начиналась при его значении не ниже, чем 4,0x10⁹/л) имел тенденцию к снижению, как правило, после достижения СОД 36 – 40 Гр и выше, ближе к началу II этапа ПХТ. Ни у одного больного

лейкопения не была выраженной, ее наиболее низкий показатель достигал $2,0 \times 10^9/\text{л}$. Ни в одном случае ЛТ не была отменена, а коррекция показателей крови требовала временного перерыва не более 5-7 дней. Из местных лучевых реакций наиболее часто отмечался лучевой эпидермит. В большинстве случаев эта лучевая реакция была более выраженной у больных с наличием уже поврежденной кожи (начинающиеся пролежни в крестцовой области, при недостаточно качественном уходе за кожей вокруг выведенного противоестественного ануса и др.). Реакции со стороны мочевого пузыря различной интенсивности отмечались у 28-32 % больных. Как правило, в анамнезе у них отмечался хронический цистит или мочекишечный диатез. Реакция со стороны кишечника – диарея, чаще была слабой интенсивности, с тенденцией к усилению у больных I группы.

Как было отмечено выше, все больные завершили запланированный курс лечения, после чего нами были проанализированы его результаты, включающие и последующие этапы наблюдения. На основании данного анализа были сделаны нижеследующие выводы.

Выводы: 1. Адювантная терапия больных РПК после паллиативных операций и неудаленной опухоли способствует повышению качества их жизни путем редукции наиболее значимых негативных синдромов-болевого (в среднем у $80,4 \pm 3,0\%$ больных), астенического ($72,3 \pm 3,6\%$) и, в меньшей степени, слизистых выделений из прямой кишки ($11,7 \pm 0,6$). Не было выявлено достоверно значимых различий эффективности при ЛТ и сочетании ее с ПХТ на синдромальном уровне;

2. Сочетание ЛТ с ПХТ при адювантной терапии больных местно-распространенным РПК после паллиативных операций повышает 1, 3-х и 5-летнюю выживаемость больных по сравнению с монотерапией ЛТ. ($75,0 \pm 4,2, 47,1 \pm 4,3, 34,5 \pm 4,1\%$ и $62,8 \pm 5,5, 38,4 \pm 5,5, 21,7 \pm 4,7$ соответственно) и увеличивает длительность безметастатического периода-16-18 месяцев у больных I группы, и 12-14 месяцев-во II ($p \leq 0,05$);

3. Сочетание ЛТ с ПХТ при адювантной терапии больных РПК после паллиативных операций увеличивает в процессе лечения интенсивность большинства негативных реакций, в то же время, не оказывая существенного влияния на ход лечения и не вызывая необходимости его прерывания;

4. При проведении адювантной терапии у больных местно-распространенным раком прямой кишки после паллиативных операций при удаленной опухоли лучевую терапию целесообразно сочетать с полихимиотерапией, что положительно влияет на эффективность лечения и не вызывает существенных осложнений в процессе его проведения.

Ключевые слова: местно-распространенный рак прямой кишки, паллиативные операции, лучевая терапия, полихимиотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Əliyev C.Ə., İsayev İ.H. Bədxassəli şişlərin şüa müalicəsi: nəzəri əsasları, tətbiqi, nəticələri // Bakı 2012, 1227 s.
2. N.A.Əskərov, N.H.Guliyeva, Ə.Ə.Abdullayev, T.Ömərov. Hepatopankreatoduodenal alan organları, mide, çəmbər və düz bağırsak kanserinin yaygın şəkillərinin tanısal laparoskopisi // *Türkiş journal of endoskopik laparoskopik, Minimali İnvasive Surgery*, 2011, v.18, 82 s.
3. C.Ə.Əliyev, İ.H. İsayev, K.İ.Kazımov, A.T.Əliyev. /Kliniki onkologiyada radioterapiyanın nəticələrinin qiymətləndirilməsi kriteriyaları. Bakı-2017, 151 s.
4. Д.А. Алиев, А.А.Абдуллаев, Р.С. Зейналов, Ф.А. Марданлы, А.А.Керимли, Н.Г.Кулиева. К вопросу о ранней диагностике злокачественных опухолей толстой кишки.// *Азербайджанский медицинский журнал.*, 2008, №4, с.12-17.
5. Д.А.Алиев., М.К.Мамедов, Ф.А.Марданлы. Повышение заболеваемости злокачественными опухолями как поддержка научно-технического и социально-экономического прогресса.// *Azerbaijan Journal of oncology and hematology* 2009, №2, с.3-9.
6. С. Г. Афанасьев, Ж.А.Старцева, А. Ю.Доброев, А.С.Тарасова и т.д.//Непосредственные результаты радикальных операций в условиях комбинированного лечения рака прямой кишки// *Сибирский онкологический журнал.* 2016, т.15, с.5-10.
7. Гордеев С.С. American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2010. Annual Meeting: Abstrakt, 3507.
8. Ким Ф.П. Современные подходы к комбинированному и комплексному лечению больных местно-распространенным раком прямой кишки – автореф. дис. д.м.н., Москва, 1995.
9. Кныш В.И. Рак ободочной и прямой кишки – Москва, Медицина, 1997, 304 с.
10. Кулиева Н.Г., Абдуллаев А.А., Аскеров Н.А., Насирова Г.Г. Особенности заболеваемости и смертности злокачественными опухолями органов пищеварительной системы в Азербайджане (2009-2012 гг.) // *Журнал «Биомедицина»*, 2014, №1, с.3-7.
11. Помазкин В.И. Метаанализ влияния опыта и специализации на отдаленные результаты хирургического лечения колоректального рака.// *Вопросы онкологии* 2010, №3. т.56, с.359-365
12. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., Navarro M et al. Oxiplatin, Fluorouracil and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon cancer. (MOSAIC). // *New Engl. J. Med.*, 2004, v. 350, p.2343-51.
13. Braendengen M, Tveit K, Berglund A° et al. A randomized phase III study (LARCS) comparing preoperative radiotherapy alone versus chemoradiotherapy in non-resectable rectal cancer. // *J Clin Oncol* 2008; v.26, p.3687–3694
14. Giorini L., Marzano S., Boffi L. et al. – Adjuvant postoperative radiotherapy in rectal cancer. 148 cases treated of Florence University with 8 years medicine follow up // *Radiotherapy oncology* 1996, v. 40, p. 127-135.
15. Gordon G. Still - /Basic Clinical Radiobiology, Third Edt., London, 2002. 131 p.
16. Greenlee R., Murray T., Bolden S. et al. Cancer Statistics// *CA Cancer J. Clin.* 2007, v.50, p.7-33.
17. Curbow B., Bowie J., Martin A. et al. - Quality of life in cancer chemotherapy randomized trials // *Quality life res.*, 1997, v.6, p.684
18. Irvin T., Marriot S. The results of specialists and general surgeons in colorectal cancer surgery // *Colorectal. Dis* 2004, v.6 (Suppl.1).
19. Jemal A., Murray T., Ward E. et al. / *Cancer statistics-2005-CA cancer J.* 259 p.
20. Wolff B., Fleshman J., Beek D.E. et al / *The ASCRS. Text book of Colon and Rectal Surgery-2007*, 927 p.

MƏDƏALTI VƏZİ XƏRÇƏNGİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ CƏRRAHİ ƏMƏLIYYATININ HƏCMİNİN TƏHLİLİ

Ə.X.Kərimov, N.Ə.Əsgərov, R.S.Zeynalov, F.Ə.Zeynalov, S.Seyranqızı
Milli Onkologiya Mərkəzi,

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Bakı ş.

ANALYSIS OF THE CHOICE OF THE SCOPE OF SURGICAL INTERVENTION IN PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER

A.Kerimov, N.Askerov, R.Zeynalov, F.Zeynalov, S.Seyrangizi

Analysis of surgical interventions in patients with cancer of the head of the pancreas was performed in 278 patients in the Onco-abdominal department of the National Center of Oncology for the last 10 years (2006-2017). 197 (70,8%) of 278 patients were males, 81 (29,2%) were females and their age was 38-69 years. The total number of patients with radical surgery - gastropancreaticoduodenal resection (GPDR) was 152 (54,7%) and palliative cases were 126 (45,3%). In 69 (45,4%) of 152 patients - first group - radical surgery was performed according to the general accepted rules, and in a second group of 83 (54,6%) patients in contrast to the first group, subtotal gastric resection was performed. In both groups all patients along with GPDR, cholecystectomy was also performed. The first group patients were dictated the choice of subtotal resection by the fact that after the operational period the first group patients met various complications as atonia in 28 patients and peptic or stress ulcer bleeding in 17 patients, we established that resection with the use of subtotal resection of the stomach in 83 patients the above complications were not observed. In 54,6% of cases (83 patients) of imposing interintestinalpancreato anastomosis ductal stent was used, in 69 patients (45,4%) ductal stent was not used. Thus, based on an analysis of the general material, we came to the following conclusion – as one of the most important: in patients with cancer of head of pancreas GPDR requires subtotal resection of the stomach and instead of pancreatoduodenal resection (PDR), it would be appropriate to call the resection operation- gastropancreatoduodenal resection (GPDR) and cholecystectomy. With the restorative part of the work i.e. when a number of anastomoses are applied, it is necessary to take into account that the anastomosis between the duct of the remaining part of the pancreas and the small intestine if possible, do not use the stent which often may be complicated by protein obstruction of the duct.

Key words: cancer, pancreas, gastropancreaticoduodenal resection, anastomosis.

Tədqiqat mövzusunun aktuallığı. Geniş ədəbiyyat məlumatlarına əsaslanaraq mədəaltı vəzinin (MAV) birincili xərcəngi bütün orqanların xərcənginə nisbətən 1-7% təşkil edərək, ən çox hallarda yəni 50-80% hallarda xərcəng mədəaltı vəzinin (MAV) baş hissəsində amma onun cisim və quyruq nahiyəsində 7,4-18,2% xəstələrdə rast gəlinir [3,5,13].

Şişin MAV-nin baş nahiyəsində inkişafı zamanı ölçüsündən asılı olmayaraq, ümumi öd axacağı və pankreatik axacağına təzyiq edərək xəstələrdə tədricən mexaniki sarılığın baş verməsi və tez bir zamanda həzm sisteminin pozulmasına, bədənin zəifləməsinə və arıqlamasına, bədən çəkisinin qısa müddətə yəni 1-3 ay ərzində 10-20kq itirməsinə səbəb olur. Qida sisteminin pozulmasına səbəb ilk növbədə mədə-bağırsaq sisteminə mədəaltı vəzinin şirəsinin daxil edilməsinin pozulması səbəbindən və bunlarla yanaşı dispeptik halların, yeməyin mədə tərəfindən bir artıq yük, hıçqırma, qıçqırma, ürək bulanma və səbəbsiz ishalın baş verməsi qeyd edilir [1,4,9,12]. MAV-in xərcəngi bütün üzvlərlə yanaşı regional limfatik vəzilərə geniş şəkildə metastaz verməsi ilə seçilərək parapankreatik, mezental, mədə

ətrafı, peritonarxası, divararalığı, körpücük üstü və boyunlimfa vəzilərini zədələyir. MAV-in xərcəngində sarılıq, öd daşı xəstəliyində baş verən sarılıqdan fərqli olaraq, o xəstədə heç bir ağrı olmadan baş verərək tez bir sürətlə artaraq daimi xarakter daşıyır və ən çox 40-65 yaş arasında təsadüf edilir [2,6,11,13].

Diaqnoz bu xəstələrdə bir qanun olaraq, kurvua-ze simptomunun müsbət olması ilə yanaşı, USM, KT, MRT (kontrast) punksiya, fibrogastroduodenoskopiya, onkomarker CA19 və s. əsasında qoyulmasına baxmayaraq, əksər hallarda bu xəstələr stasionara poliklinikalardan öd daşı və ya hepatit xəstəlikləri ilə 1-2 ay ərzində müxtəlif növ müayinələrdən keçəndən sonra müraciət edirlər. Əfsuslar olsun ki, bu xəstələr çox hallarda gecikmiş ağır kliniki mərhələlərdə onkoloji şöbələrə daxil olmuşlar. Ümumilikdə MAV xərcəngi olan xəstələrin müalicəsi bir mənalı olaraq cərrahidir yəni mədəaltı vəzinin onikibarmaq bağırsaqla birgə rezeksiyası (PDR), amma onu da yadda saxlamaq lazımdır ki, müxtəlif müəlliflərin tədqiqatlarına istinadən qəbul olunmuş xəstələrdə yalnız 10-27% operabellik təsdiq edilir [1,7,11,15]. PDR əməliyyatı bütün qarın boşlu-

ğu üzvlərinin xərçəngi olan xəstələrdən çətin və uzun vaxt tələb edilən əməliyyatlardan biri hesab olunur ki, bu da MAV-in, ələxsus baş nahiyəsinin periton arxasında və ətraf vacib iri vena və arteriyalar, günəş kələfi ilə sıx təmasda olmasıdır. Hətta, qeyd etdiyim bu səbəbdən bir çox cərrahlar PDR əməliyyatlar etməkdən imtina etmişlər [17].

Ümumiyyətlə, PDR cərrahi əməliyyatı öz-özlüyündə çox ağır travmatik əməliyyat hesab olunaraq, nəticə etibarlı ilə bir çox hallarda ölüm ilə müşayiət edilir və bir çox müəlliflərin qeyd etdiyi məlumatlara əsaslanaraq 22,6-78,8% olaraq və bəzi müəlliflərin məlumatına görə bu kontingent xəstələrdə cərrahi əməliyyatından sonra ölüm qeyd edilməyib. Bu xəstələrdə 5-illik yaşama müddəti 0-12% olaraq, orta yaşama müddəti 1,5-2,5 il hesab edilir [8,10,13].

Faktiki olaraq onu da nəzərdə saxlamaq lazımdır ki, mexaniki sarılığı olan xəstələr bir mənəli operativ müdaxiləyə məruz olmalıdırlar, çünki nəzərdə saxlamaq lazımdır ki, bu xəstələrdə tez bir zamanda yəni 6-7 ay ərzində ölüm baş verir. Bir çox ədəbiyyat məlumatlarında haqlı olaraq qeyd edilir ki, mexaniki sarılığı olan xəstələrdə onun səbəbini təyin etməkdən ötrü vaxt itirib axtarmaq əvəzinə onlara operativ əməliyyat edilməsi vacib hesab olunmalıdır və bu zaman diaqnostika məsələsi də həll etmiş hesab olunur [7,9,14,16].

Mədəaltı vəzinin xərçəngi olan xəstələrdə operativ radikal PDR əməliyyatı bu günə qədər bir çox fəsadları nəzərə alaraq öz həllini tamamlamayıb və diskutabel olaraq daimi müxtəlif mübahisələrə səbəb olmuşdur.

Tədqiqatın məqsədi. Mədəaltı vəzi xərçəngi olan xəstələrdə operativ müdaxilə zamanı radikal əməliyyatın yəni qastropankreatoduodenal rezeksiya (QPDR) zamanı cərrahi həcmnin təhlilini həll edərək və tədqiqatın gedişindən asılı olaraq müxtəlif nəticələr əldə edək.

Material və metodlar. MOM-un onko-abdominal şöbəsində 2006-2017-ci illər ərzində mədəaltı vəzinin baş hissəsinin xərçənginə görə 278 xəstə qəbul olunmuşdur. Onlardan 197-i (70,8%) kişilər və 81-i (29,2%) isə qadınlar təşkil etmişdir və onların yaş həddi 38-69 arasında olmuşdur. Bu xəstələrin diaqnozu kompleks müayinələr əsasında təyin olunmuşdur. Anamnezdən başlayaraq müxtəlif kliniki-laborator, qarın boşluğu üzvlərinin USM, KT, MRT, fibroqastroduodenumskopiya, punksiyon biopsiya, qanda onkomarker CA-19-9 və histomorfoloji müayinələr əsasında yerinə yetirilmişdir.

278 xəstədən 152-də (54,7%) radikal QPDR və 126-da (45,3%) isə palliativ yəni müxtəlif növ öd kisəsi ilə nazik bağırsağ, mədə və onikibarmaq bağırsağ arasında anastomoz yaradılmışdır. Cərrahi əməliyyat zamanı başqa müəlliflərdən fərqli olaraq QPDR ilə yanaşı bütün 278 xəstəyə xolesistektomiya edilmiş və anastomoz öd kisəsi yox yalnız xoledox səviyyəsində yaradılmışdır. 152 radikal cərrahi əməliyyat 2 üsulla - birinci üsul sırf ümumi cərrahiyyədə qəbul olunmuş pankreatoduodenal rezeksiya (PDR) (1-ci qrup) - 69 (45,4%) xəstədə,

ikinci üsul isə 83 (54,6%) xəstədə (2-ci qrup) PDR ilə yanaşı mədənin subtotal rezeksiyası və xolisistektomiya yerinə yetirilmişdir. Cərrahi əməliyyatın həcmindən asılı olaraq bir qayda olaraq, QPDR-dan sonra bərpaedici xoledoxo, qastro, pankreas cismi (axacaq) ilə nazik bağırsağ arasında anastomoz yaratmaq ilə bitmişdir.

Alınan nəticələrin müzakirəsi. Mədəaltı vəzinin baş nahiyəsində yerləşən xərçəngi olan xəstələrdə standart qəbul olunmuş QPDR olunmuş 69 xəstədə əməliyyatdan sonra 28-də (40,5%) atomiya və 17-də (24,6%) isə peptik və stres qan axan xoralar təyin olunmuşdur və bu fəsadlar endoskopik – konservativ və digərləri təkrar cərrahi əməliyyat edilmişdir. Bu fəsadları nəzərə alaraq II qrup 83 xəstədə isə PDR cərrahi əməliyyat zamanı mədənin sadə rezeksiyası yox, onlara mədənin bir qədər genişləndirilmiş subtotal rezeksiyası yerinə yetirilmişdir və I qrup xəstələrdə baş verən fəsadlar II qrup xəstələrdə baş verməmişdir. Bununla yanaşı, hər iki qrup yəni 152 xəstədə QPDR ilə bərabər bəzi müəlliflərdən fərqli olaraq mütləq xolesistektomiya da edilmişdir. Xolesistektomiyaya səbəb bu orqanda əsas xəstəliyi nəzərə alaraq durğunluq, ödənin qatılmış daşın mövcudluğu, öd kisəsinin divarının qalınlaşması, bir sözlə, onda yerli iltihabın baş verməsi olmuşdur. Nazik bağırsaqla xoledoxo-qastro-pankreato axacağı ilə anastomozlar yaradılmış və 83 xəstədə (54,6%) pankreato yeyuno anastomoz stentlə yerinə yetirilmiş və 69 xəstədə (45,4%) isə anastomoz stentsiz yerinə yetirilmişdir.

Beləliklə, mədəaltı vəzinin baş nahiyəsinin şişlərinə görə cərrahi əməliyyat 5 ildən yuxarı ədəbiyyat məlumatlarında PDR-sı hesab edilməsinə baxmayaraq, bu əməliyyatın cərrahiyyə həcmi nəzərə alaraq PDR əvəzinə bir mənəli olaraq qastro-pankreato-duodenumrezeksiyası (xolesistektomiyanı da nəzərə alaraq) – QPDR qeyd edilməsini məsləhət görürdik. Gördüyümüz işin mahiyyətini nəzərə alaraq bir neçə nəticə əldə olunmuşdur:

1. QPDR zamanı mədənin sadə rezeksiyası yox, onun subtotal rezeksiya edilməsi daha məqsədə uyğun hesab edilməlidir.
2. MAV-in baş hissəsinin xərçəngi zamanı QPDR zamanı bu orqanda gedən patoloji dəyişikliyi nəzərə alaraq xolesistektomiya edilməsi məsləhətdir.
3. Cərrahi əməliyyat zamanı qalmış MAV-in güdülünün axacağı ilə nazik bağırsağ arasında anastomoz qoyulan zaman stentin qoyulmasında (zülal və ya başqa tıxacın əmələ gəlməsi səbəbindən) bacardığıca istifadə olunmamasını tövsiyə edirik.
4. Bir mənəli olaraq PDR-ı cərrahi əməliyyatın həcmi nəzərə alaraq bu həcmdə yerinə yetirilən cərrahi əməliyyat qastropankreatoduodenal rezeksiya (QPDR) adlandırılmalıdır.

Açar sözlər: xərçəng, mədəaltı vəzi, qastro pankreatoduodenum rezeksiya anastomoz.

ƏDƏBİYYAT

1. Блохин Н.Н., Петерсон Б.Е. Клиническая онкология Т.П, // Рак поджелудочной железы, М., 1979, с.271-289.
2. Ганцев Ш.Х. Онкология./Рак поджелудочной железы, М. 2004, с.418-432.
3. Давыдов М.И. /Энциклопедия клинической онкологии, М. 2004, с.289-299.
4. Егиев В.Н., Лядов В.К., Коваленко З.А. /Панкреато-дигестивный анастомоз при панкреатодуоденальной резекции (аналитический обзор литературы) М. 2013, с.93.
5. Копчак В.М., Хомяк И.В., Копчак К.В., Дувалко А.В. и др. Новые Хирургические Технологии В Лечении Злокачественных Опухолей Поджелудочной Железы И Периампиллярной Зоны. //Украинский журнал хирургии, 2011, N5 с. 76-82.
6. Скуя Н. А., /Заболевания поджелудочной железы. — М.1989, с.239.
7. Шалимов А.А.,Гриневиц Ю.Я., Мясоедов Д.В. /Справочник по онкологии. Рак поджелудочной железы, Киев, з.2000, с.409-413.
8. Aranha G. A technique for pancreaticogesterostomy. //Am. Surg., 1998, v.175, p.328-329.
9. Comeron J., Pitt H., Yeo C., Lillemoe K. et al. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. //Ann. Surg. 1993, v.217 p. 430-438.
10. Crile G. The advantages of bypass operations over radical pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. //Surg Gynecol Obstet. 1970, v.130, p.1049-1055.
11. Gazanga G., Cappato S. The history of pancreatic surgery. /Surgical treatment of pancreatic disease. W. Sequini (ed) Surgical treatment of pancreatic diseases, 2009, p. 1-10.
12. Howard J. Development and progress in resective surgery for pancreatic cancer. //W.J.Surg. 1999, v.23, p.901-906.
13. Ibrahim S., Tay K., Launois B., Tan NC. Triple-layer ducto-mucosa pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy, // Dig.Surg. 2006, v.23, p.296-302.
14. Fernandez-Cruz L, Belli A, Acosta M, Chavarria EJ. et al. Which is the best technique for pancreaticoenteric reconstruction after pancreaticoduodenectomy? //A critical analysis. 2011 Surg. Today v. 41, p.761-766.
15. Kakita A., Yoshida M. Takahashi T. History of pancreaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy: development of a more reliable anastomosis technique. //J. Hep. Pancreat surg. 2001, v.8, p.230-237.
16. Trede M., Schwall G., Saeger H. Survival after pancreaticoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality.// Ann. Surg., 1990, v.211, p.447-458.

MÜXTƏLİF DIFFERENSİASİYALI ENDOMETRİAL ADENOKARSİNOMALARIN MÜQAYİSƏLİ ELEKTRON-MİKROSKOPİK SƏCİYYƏSİ

Ə.T. Əmiraslanov, S.İ. Səfərova
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

ELEKTRON-MICROSCOPIC CHARACTERIZATION OF ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA IN DIFFERENTIATION VARIOUS

A. Amiraslanov, S.Safarova

Endometrial cancer is currently the second most common from neoplasia worldwide and second in the female population. Objective the importance of electron-microscopy in the early diagnosis of reproductive systems cancer (endometrial intraepithelial cancer). We conducted a retrospective study that 167 patients with a morphological verified hyperplastic process in the endometrial of them 35 patients had endometrial hyperplasia and 132 patients had intraepithelial neoplasia. Patients with endometrial intraepithelial neoplasia are at high risk of developing cancer. Our finding confirm the important role electron-microscopy in the early diagnosis and the prognosis of endometrial adenocarcinoma in differentiation various.

Key words: uterus cancer, endometrial cancer, endometrial intraepithelial neoplasia, electron-microscopy, differentiation.

Uşaqlıq cismi xərçəngi (UCX) (endometrial xərçəng) qadın reproduktiv sistemi bədxassəli şişləri arasında daha çox rast gəlinən onkoloji xəstəliklərindən biridir. Endometrial xərçəngonkoloji yenitörəmələr arasında aparıcı yeri tutmaqla, xəstələnmənin ümumi strukturunun 4%-ni təşkil edir. [1, 7, 8]. Son statistik göstəricilərə əsasən endometrial xərçəng, Avropa və Şimali Amerika ölkələrində qadın cinsiyyət sistemi orqanları arasında 1-ci yerdədir. Dünyada UCX-ya tutulan hər 2 qadınlardan 1-i xəstəliyin vaxtında aşkarlanmadığı və müalicə almadığı üçün həyatını itirir. Avropada hər il 50 min, dünyada isə hər il 500 min qadın UCX-ya tutulur və bu xəstəlik səbəbindən həyatını itirir [2]. UCX-nin rastgəlmə tezliyi son zamanlar nəzərə çarpacaq qədər artmaqdadır. Əsrin əvvəli ilə müqayisədə bəzi inkişaf etmiş ölkələrdə onkoloji xəstəliklər arasında 2030-cu ildə endometrial xərçəngin 60%-ə qədər artması müşahidə oluna bilər [3, 4]. Yuxarıdakıları nəzərə alaraq, UCX-nin erkən diaqnostikası, xəstəliyin yaranma səbəblərinin öyrənilməsinin nə qədər əhəmiyyətli olduğunu qeyd edə bilərik.

Endometrial xərçəng adətən postmenopauzal dövrdə 50-70 yaş arasında olan qadınlar arasında rast gəlinir. Bu xəstəliyin son illər gənc yaşlı qadınlar arasında da artması müşahidə olunur. Sonsuzluq diaqnozu qoyulan və heç doğmamış qadınlarda xəstəliyə tutulma ehtimalı digər qadınlara nisbətən daha çoxdur. Endometrial xərçəngin yaranmasına səbəb olan risk amilləri arasında piylənmə, şəkərli diabet, hipertenziya, hormonal terapiyadan geniş istifadə olunma, gec menopauza, doğmamış və daha çox doğmuş qadınlar, genetik faktorları göstərmək olar [5, 6].

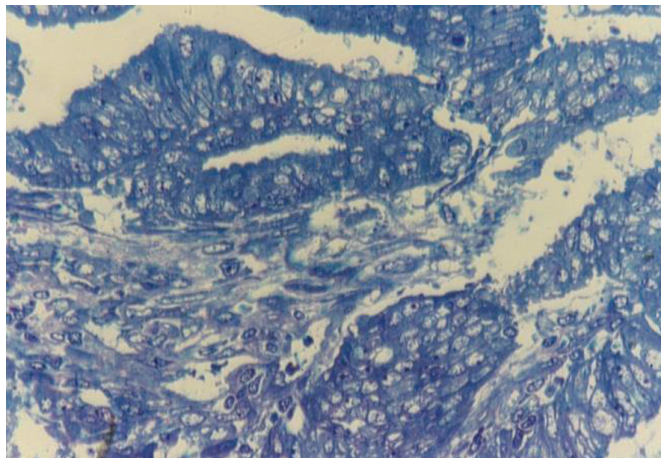
Tədqiqatın məqsədi. Hazırkı tədqiqatın məqsədi müxtəlif differensiasiyalı endometrial adenokarsinomaların müqayisəli elektron mikroskopik səciyyəsinin öyrənilməsindən ibarət olmuşdur.

Material və metodlar. Tədqiqat kontingentinə ATU-nun Onkoloji klinikasında 2015-2018-ci illərdə uşaqlıq cisminin xərçəngünü və xərçəngi ilə xəstələnen 167 xəstə daxil olmuşdur. Bütün hallarda xəstələr klinik, instrumental, laborator müayinələrdən keçmiş, tədqiqatımız məqsəd və vəzifələrinə uyğun olaraq bu xəstələrin əməliyyatdan öncə (endometrial biopsiya) və sonra (əməliyyat materialı) götürülmüş materialları, patomorfoloji və elektron mikroskopik üsulla tədqiq olunmuş və sistemləşdirilmişdir.

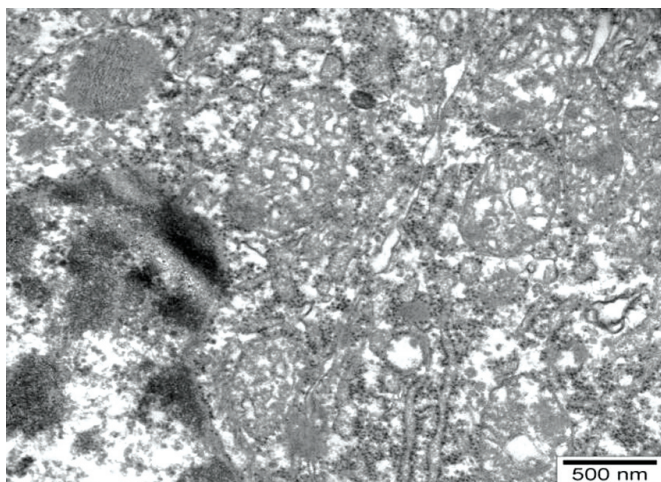
Tədqiqatın nəticələri və müzakirəsi. Uşaqlıq cisminin xərçəngünü xəstəlikləri ilə olan xəstələr 40-50 yaş, uşaqlıq cismi xərçəngi olan xəstələr isə 39 və 70 yaşdan yuxarı yaş qruplarında toplanmışdır. Bu xəstələrin böyük əksəriyyətinə menopauza və postmenopauza dövründə rast gəlinmişdir. Xəstələr endometrial xərçəngin differensiasiya dərəcəsinə uyğun olaraq qruplaşdırılmışdır.

Ultrastruktur olaraq yüksək differensiasiyalı adenokarsinomalar zamanı istər epitel hüceyrələri, istər stromal elementlərdə lokalizasiyasından asılı müxtəlif quruluş dəyişikliyi müəyyən olunmuşdur: hüceyrələrdə endoplazmatik şəbəkə retikulumunun mülayim orta dərəcədə genişlənməsi, ocaqvari vezikulyasiya, nüvələrin ovalgirdə formada olması, bərabər yerləşən xromatin və dar perikular sahə, mitoxondrilərin sıx matriksi, aydın seçilən və düzgün yerləşən kristallar, Holci kompleksinin orta dərəcədə genişlənməsi, vakullara və periferik

hissədə yetkin qranullara malik olması, qan kapliyarının endotel qatı hüceyrələrində matriksin solğunlaşması, sitoplazmada çoxsaylı kiçik və iri pinositoz vezikullarını ilə özünü göstərmişdir.



Şəkil 1. Endometrimun yüksək differensiasiyalı adenokarsinoması. Yarımnazik kəsik



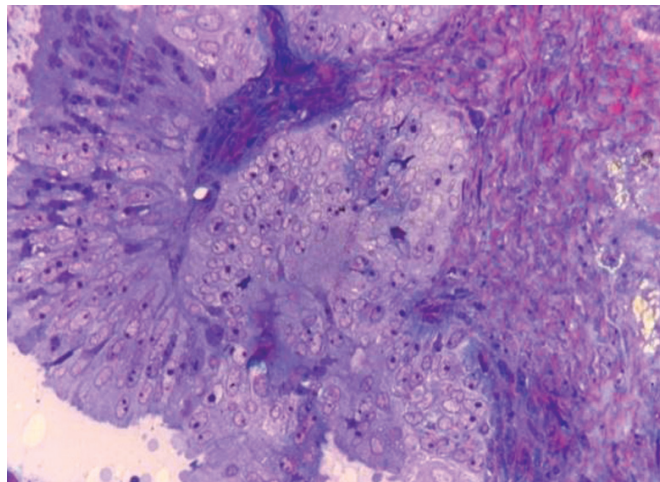
Şəkil 2. Endometrimun yüksək differensiasiyalı adenokarsinoması. Elektronogramma.

Sadaladıqlarımız ən az patoloji, ultrastruktur dəyişikliyə uğramış, patoloji ocaqdan nisbətən uzaq sahələrdə yerləşən elementlər üçün xarakterikdir. Demək olar ki, bu elementlərdəki dəyişiklik norma daxilində və ya atipik dəyişikliklərin başlanğıc mərhələsinə uyğun gəlir.

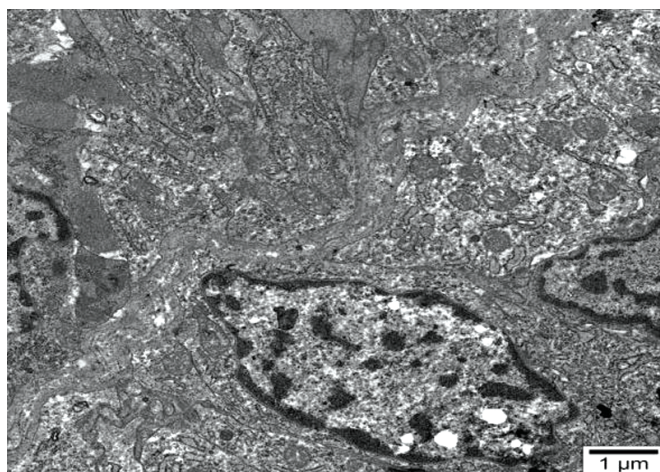
Belə qənaətə gəlmək olar ki, yüksək differensiasiyalı adenokarsinomalı xəstələrin patoloji ocaqdan götürülmüş biopstatlarının, elektron mikroskopik tədqiqi zamanı ilkin olaraq nəzərə çarpan hüceyrələrdə gedən asinxronizim prosesidir. Həmçinin əsas ultrastruktur dəyişikliklər mitoxondrilərlə bağlıdır, patoloji ocaqda sərbəst ribosomların miqdarı azalır, lizosom və lizosomabənzər elementlərin miqdarı isə kəskin artır.

Orta differensiasiyalı adenokarsinomalı xəstələrin materillərini elektron mikroskopik tədqiqi zamanı şiş toxumasında kapliyar divarını təşkil edən endoteliositlərdə bazal zarın kövsəkləşməsi perikapliyar sahənin genişlənməsi, perisitar və fibroblastik ak-

tivlik nəzərə çarpır. Endoteliositlərin sitoplazmasında müxtəlif ölçülü pinositoz qovucuqlar, vezikullar, dənəli endoplazmatik retikulum sisternalarının genişlənməsi, sərbəst ribosom və polisomlar aşkarlanır. Atipik vəz hüceyrələrinin bazal sahələri fraqmentasiyaya, endoplazmatik şəbəkə elementləri deqranulyasiyaya uğrayır. Marağa səbəb olan bu proseslərin Holci kompleksi ətrafında deyil, daha çox sitoplazmanın bazal şöbələrində rast gəlinməsidir.



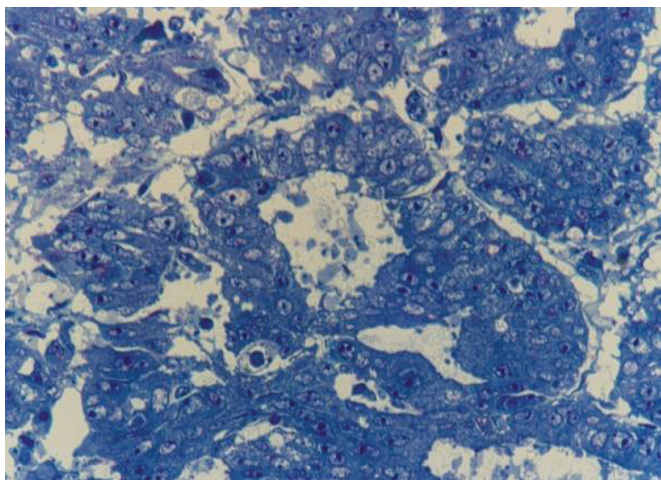
Şəkil 3. Endometrimun orta differensiasiyalı adenokarsinoması. Yarımnazik kəsik



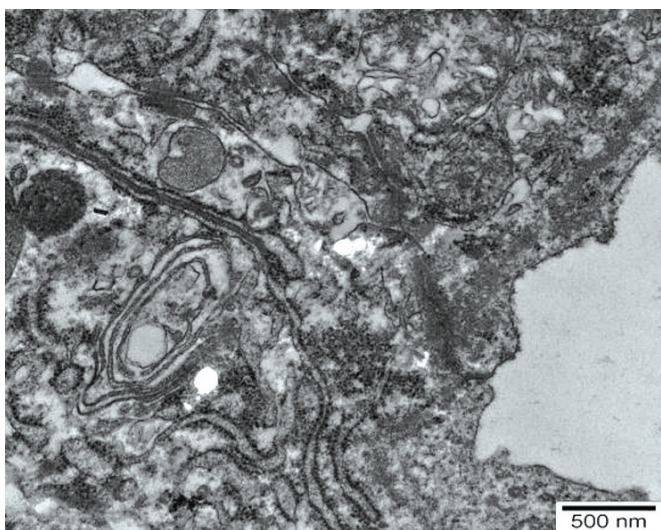
Şəkil 4. Endometrimun orta differensiasiyalı adenokarsinoması. Elektronogramma.

Beləliklə, orta differensiasiyalı adenokarsinomada ultrastruktur dəyişiklik hüceyrədaxili metabolizm prosesinin pozulması ilə xarakterizə olunur. Bu özünü mübadilə pozğunluğuna səbəb olan orqanoidlərin quruluş pozğunluğu ilə biruzə verir.

Ultrastruktur olaraq aşağı differensiasiyalı adenokarsinomalarda patoloji ocaqdan götürülmüş biopstatda epitelial strukturlar və damarlar arasında çoxsaylı fibrillyar quruluşlar aşkar edilir. Həmçinin, piy əlavələri, lizosoma bənzər quruluşlar qeydə alınır. 80% hallarda hüceyrələrdə tam lizis və fraqmentasiya, karioliz, çoxsaylı fibrillyar strukturlar və lizosoma bənzər quruluşlar müşahidə olunur.



Şəkil 5. Endometrimun aşağı differensiasiyalı adenokarsinoması. Yarımnazik kəsik



Şəkil 6. Endometrimun aşağı differensiasiyalı adenokarsinoması. Elektronogramma

Yeni törəmələrin differensial diaqnostikası, histogenezinin təyini, şiş tərəqqisi, proqnozunun müəyyən edilməsi çox mühüm olduğundan, bizə normal

hüceyrələrin şiş transformasiyası zamanı spesifik differensiasiyalarını və funksional yetkinliyini itirərək, dediferensə olunmuş vəziyyətə düşdüyünü deməyə əsas. Tədqiqatımız zamanı müəyyən etdik ki, endometrial xərçəngin lokalozasiyası, histogenezi, differensiasiya dərəcəsindən asılı olmayaraq, şiş hüceyrələri ultrastruktur orqan, toxuma, sitospesifik əlamətləri özündə saxlayıq və bu aspektlər şişin diaqnostika və differensiasiyası üçün əhəmiyyət kəsb edir.

Açar sözlər: uşaqlıq cisminin xərçəngi, endometrial xərçəngi, elektron-mikroskopiya, differensiasiya.

Bu iş Azərbaycan Respublikası Prezidenti Yanında Elmin İnkişafı Fondunun maliyyə dəstəyi ilə yerinə yetirilmişdir. Qrand№ EIF - KETPL-2-2015-1(25)-56/34/3-M-04

ƏDƏBİYYAT

1. Əmiraslanov Ə.T., Qaziyev A.Y. Onkologiya. Bakı, "Təhsil", 2010, 912 s.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., и др. Злокачественные новообразования женских половых органов: ситуации и проблемы // Архив акушерства гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. Том 1(2), с. 44-47
3. Злокачественные опухоли. /Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии, спецвыпуск 2, 2018. Т 8, 700 с.
4. Клиническая онкогинекология под редакцией Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана 2012. Т 2, с. 38-42
5. С.А. Леваков, Н.А. Шещукова и др. Молекулярно-биологические профили гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. // Опухоли женской репродуктивной системы 2018. Т. 14, с. 76-81
6. Леенман Е.Е., Мухина М.С. Клеточное окружение злокачественных опухолей и его значение в их прогнозе // Вопр. Онкол. 2013. Т. 59, с. 444-452
7. Рак эндометрия под редакцией И.В. Берлева, Л.М. Берштейна, А.Ф. Урманчеевой, 2017, 260 с.
8. Гинекологик онколог, editörler Prof. Dr. Müfit Camal Yenen, Doç. Dr. İbrahim Alanbay, 2015, 1192 s.

DÖLÜN XRONİKİ PLASENTAR ÇATIŞMAZLIĞININ İNKİŞAFININ PROQNOZLAŞDIRILMASI MARKERLƏRİ

A.A.Nuriyeva

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Bakı ş.

MARKERS OF PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC PLACENTARY INSUFFICIENCY OF FRUIT

A.Nuriyeva

When analyzing the data obtained in relation to the prediction of chronic fetal hypoxia and delayed fetal development, a comprehensive approach was developed to identify valid pathogenetic criteria for the pathology of placental insufficiency. As a result, the probability of a prediction of this pathology for the fetus increases. The results indicate the need to use various combinations of functional studies (ultrasound dopplerography of the uterine vascular bed, PI in MA) and laboratory data (PD, HbF, RAPP-A). Indices of specificity, prognostic value and sensitivity were 87.6; 92.2 and 91.0% respectively.

Key words: chronic double deficiency, pathology of the fetus, pregnancy

Xroniki plasentar çatışmazlığın (XPÇ) etiologiyası, patologiyası, müalicəsi və profilaktikası sahəsində tədqiqatlar bütün dünyada fasiləsiz olaraq həyata keçirilir. Lakin yeni təşkilati, müalicə-diaqnostik və profilaktik tədbirlərin tətbiq edilməsi hələlik onların sayının əhmiyyətli dərəcədə azalmasına gətirib çıxarmamışdır [1,2,3]. Yaranmış vəziyyətdə XPÇ-nin diaqnostik, müalicə və profilaktik metodlarının təkmilləşdirilməsi məsələnin həm tibbi, həm də sosial cəhətdən aktual hesab olunur.

XPÇ hamiləlik və perinatal dövrün geniş yayılmış patologiyası kimi kifayət qədər çoxdan öyrənilsə də, tam həll edilməmiş əsas problemlərdən biri olaraq qalmaqdadır. Hamilə qadınlarda XPÇ-nin inkişaf tezliyi durmadan artmaqdadır və hal-hazırda 30-70%-ə çatır [4]. XPÇ-nin əsas kliniki təzahürləri və nəticələri xəstələnmə və ölüm göstəriciləri arasında aparıcı yerlərdən birini tutan dölnün xroniki hipoksiyası (DXH) və dölnün inkişaf ləngiməsidir (DİL) [5, 6, 7]. Mamalıq və ginekologiyanın hal-hazırkı dövründə ən geniş yayılmış diaqnozlardan biri hamiləliyin praktiki olaraq bütün ağırlaşmalarını müşayiət edən döl-cift çatışmazlığının nəticəsi olan dölnün xroniki bətdaxili hipoksiyasıdır.

Tədqiqatın məqsədi – hestasiyanın birinci üçaylığında hamilə qadınlarda laborator-instrumental müayinəsinin nəticələrinin məlumatlarına əsasən xroniki cift çatışmazlığı zamanı döl patologiyalarının proqnostik markerlərini müəyyən etmək.

Tədqiqatın materialı və metodları. Qarşıya qoyulan məqsədə çatmaq üçün tədqiqata fetoplasentar çatışmazlığı (FPÇ) və dölnün inkişaf ləngiməsi (DİL) olan 18-40 yaşlı 175 hamilə daxil edilmişdir. Müqayisə (kontrol) qrupunu hestasiyanın fizioloji gedişinə və əlverişli perinatal nəticəyə malik olan 85 sağlam qadın təşkil etmişdir. Tədqiqatdan çıxarılan meyarları

çoxdöllü hamiləlik, dölnün anadangəlmə patologiyası və hamilələrin infeksiya patologiyası olmuşdur. Hamiləliyi vaxtından əvvəl başa çatmış qadınlar da tədqiqatdan çıxarılmışlar. Hamiləlik zamanı XPÇ-nin ağırlıq dərəcəsi, dölnün vəziyyəti və doğuşların nəticəsindən asılı olaraq əsas qrup yarımqruplara bölünmüşdür: 1-ci yarımqrupa dölnün vəziyyətində pozulma olmayan XPÇ ağırlığının I dərəcəsi olan (plasentanın disfunksiyası) 28 hamilə qadın, 2A yarımqrupuna XPÇ və DİL və / və ya DXH şəklində dölnün vəziyyətinin pozulduğu 86 hamilə qadın, 2B yarımqrupuna orta və ya ağır preeklampsiya (PE) ilə birlikdə XPÇ və DİL və / və ya DXH şəklində dölnün vəziyyətinin pozulduğu 61 hamilə qadın etmişdir. Dölnün patologiyasının proqnostik markerlərini aşkar etmək üçün müqayisə qrupuna daxil olan qadınlarda kompleks müayinəsi – laborator və instrumental məlumatların analizi həyata keçirilmişdir. Aşağıdakı laborator markerlər müəyyən edilmişdir: endotelial-hemostazioloji disfunksiyanın və plasentar angiogenezin markerlər – ümumi IgE və fibronektin (FN), damar-endotelial böyümə amili (DEBA) və plasentanın böyümə amili (PBA); apoptozun və iltihabi cavab reaksiyasının markerlər – CD95+ (L CD95+) fenotipli limfositlər və şiş nekrozu amili alfa (ŞNA α); desidualizasiyanın və enerji təminatının markerlər – plasentar α 1-mikroqlobulin (PAMQ), plasentar qələvi fosfataza (PQF). Bundan başqa, hestasion immunomodulyasiyanın markeri – hamiləliklə assosiasya olunmuş plazmatik protein (PAPP-A) və plasentar membranın zədələnmə və keçiricilik markeri- fetal qlobulin (HbF) təyin edilmişdir. Uşaqlıq-plasentar sistemin erkən dəyişikliklərinin kompleks qiymətləndirilməsi üçün paralel olaraq hestasiyanın 11-14-cü həftələrində pulsasiya indeksi (PI) – damar rezistentliyinin müstəqil göstəricisini hesablamaqla uşaqlıq arteriyalarının (UA) ultrasəs dopplerografiyasından (USDQ) istifadə edil-

mişdir.

Nəticələr və onların müzakirəsi. Artıq hestasiyanın erkən dövrlərindən başlayaraq XPC-nin ağır formalarının inkişaf riski yüksək olan hamilə qadınların qanında kontrol qrupuna nisbətən dəyişikliklər, endotelial-hemostazioloji göstəricilərdə, proliferasiyanın damar amillərində, apoptoz və desidualizasiya markerlərində, həmçinin hestasion immunomodulyasiya və embrio(feto) plasentar kompleksin markerlərində dəyişikliklər müşahidə edilir. Müqayisə olunan qruplarda hestasiyanın 10-14-cü həftələrində hamilə qadınların laborator müayinəsinin nəticələri 1-ci cədvəldə verilmişdir.

təzahür olunmuşdur - $p < 0,05$. Lakin 1 və 2A qrupları arasında statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilməmişdir ki, bu da birinci üçaylıqdan DXH və DİL-nin proqnozlaşdırılması üçün FN-dən istifadəni məhdudlaşdırır. 2A və 2B qruplarında öyrənilən göstəricinin qruplararası fərqə aşkar edilməmişdir. Bu məlumatlar DİL və DXH şəklində döldə patologiyasının formalaşmasında endotelial-hemostazioloji dəyişikliklərin əhəmiyyətini təsdiq edir. Lakin qeyd olunan vəziyyətlərin proqnozlaşdırılması üçün ümumi IgE və FN-nin təyin edilməsi məlumatverici deyil, çünki PÇ qeyd olunan hamilə qadınlar üçün qeyri-spesifikdir. Bu göstəricilər hamiləliyin müxtəlif ağırlaşmaları zamanı endotelial disfunksiyanın

Cədvəl 1. Müqayisə olunan qruplarda hestasiyanın 10-14-cü həftələrində hamilə qadınların laborator müayinəsinin nəticələri ($M \pm \delta$)

Göstərici	1-ci qrup (n=28)	2A qrup (n=86)	2B qrup (n=61)	Kontrol qrup (n=85)
Ümumi IgE (nq/ml)	227,0±21,0	235,0±10,0	238,0±12,0	217±10,0,0
FN (mkq/ml)	310,0±14,0	332,0±10,0*	356,0±10,0***	287,0±13,0
PBA (pq/ml)	223,0±14,0	62,0±16,0***	57,0±10,0***	246,0±16,0
DEBA (pq/ml)	60,0±9,5	97,2±11,1***	99,4±10,6***	53,6±9,0
L SD95+ (%)	29,6±2,5	37,6±2,1***	38,0±2,6***	23,5±4,0
ŞNAα (pq/ml)	19,0±10,0	33,0±8,0	35,0±6,1	21,2±7,0
PAMQ (nq/ml)	10,7±2,1	14,0±3,2*	16,2±3,6*	8,0±1,9
PQF (Ed/l)	66,0±6,0	52,0±9,0	55,0±7,0	40,0±9,0
HbF (%)	0,7±0,02	2,0±0,2***	2,2±0,1***	1,0±0,1
PAPP-A (mq/l)	13,7±2,1	7,2±1,7***	6,3±1,5***	19,0±2,0

* - kontrol qrupla müqayisədə fərq statistik cəhətdən əhəmiyyətlidir ($p < 0,05$);

** - 1-ci qrupla müqayisədə fərq statistik cəhətdən əhəmiyyətlidir ($p < 0,05$).

Hestasiyanın 10-14-cü həftələrində kontrol qrupa nisbətən 2-ci yarımqrupa daxil olan qadınların qanında ümumi IgE-nin səviyyəsinin artması müşahidə olunur ($p > 0,05$). Əldə olunmuş məlumatlar hamilə qadınlarda sitotrofoblastik invaziyanın birinci dalğasının sonunda sonralar həm təcrid olunmuş şəkildə, həm də PE ilə birlikdə XPC, DİL və / və ya DXH-nin inkişafı ilə birlikdə daha aşkar endotelial disfunksiyanın olduğunu təsdiq edir. Lakin alınmış məlumatlar statistik baxımdan əhəmiyyət kəsb etmir. Hemostazın və endotelin zədələnməsinin universal markeri kimi plazma FN-dən istifadə edilmişdir ki, onun da miqdarı 2A və 2B yarımqruplarında hestasiyanın 10-14-cü həftələrində kontrol qrupu ilə müqayisədə statistik baxımdan əhəmiyyətli dərəcədə (1,2 dəfə) yüksək olmuşdur ($p < 0,05$). 1-ci yarımqrupda FN-nin qatılığı da yüksək olmuşdur, lakin statistik əhəmiyyətli fərq olmamışdır ($p > 0,05$). 2B qrupuna daxil olan hamilə qadınlarda FN-nin dəyişməsi plasentanın disfunksiyası diaqnozu qoyulan hamilə qadınlarla (1-ci yarımqrup) müqayisədə daha aşkar şəkildə

dərəcəsini qiymətləndirməyə imkan verir.

Plasentanın funksional vəziyyətini müəyyən edən plasentar angiogenez proliferasiyanın damar amillərinin qarşılıqlı təsirinin balanslaşdırılması ilə təmin edilir. Bununla əlaqədar olaraq biz plasentar angiogenezin markerlərinin – PİA və DEİA-nın səviyyələrini öyrənmişik. Hestasiyanın 10-14-cü həftələrində PÇ-nin dekompensasiya olunmuş formalarının yüksək inkişaf riski olan hamilə qadınlarda periferik qanda PİA-nın miqdarı xeyli dərəcədə azalmışdır. 2A və 2B yarımqruplarda PİA-nın səviyyəsi kontrol qrupuna və 1-ci qrupa nisbətən statistik baxımdan xeyli aşağı olmuşdur ($p < 0,05$). 1-ci qrupdan və kontrol qrupundan hamilə qadınları müqayisə edərkən bu göstəricidə statistik əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilməmişdir. Bu, PİA-ya PÇ-nin ağır formalarının və onun kliniki təzahürlərinin – birinci üçaylıqdan başlayaraq DXH və DİL şəklində dölnün pozulmuş vəziyyətinin inkişafının proqnostik markeri kimi baxmağa imkan verir. Korrelyasiya analizi zamanı hamilə qadınların qanında PİA-nın qatılığı və yenido-

ğulmuşun çəkisi arasında güclü müsbət assosiativ əlaqə aşkar edilmişdir ($r = 0,79$).

DEİA-nın miqdarının analizi göstərmişdir ki, hestasiyanın birinci üçaylığında hamiləliyi sonradan DİL və / və ya DXH ilə ağırlaşmış qadınlarda (2A və 2B yarımqruplar) göstəricinin qatılığının aşkar şəkildə artması müşahidə edilir. Bu laborator testin artması embrioplasentar kompleksdə əhəmiyyətli dərəcədə işemiyanın baş verməsindən xəbər verir ki, bu da hamiləliyin ikinci yarısının ağır hestasion ağırlaşmalarının reallaşmasının və dölün pozulmuş vəziyyətinin zədələyici risk amili hesab olunur. Hestasiyanın 10-14-cü həftələrində 2A və 2B müqayisə olunan yarımqruplarda DEİA-nın qatılığı müvafiq olaraq $97,2 \pm 11,1$ və $99,4 \pm 10,6$ pq/ml təşkil etmişdir, bu zaman göstəricinin göstərilən qiymətlərində statistik fərq olmur ($p > 0,05$). Lakin müayinənin nəticələri kontrol qrupla ($53,7 \pm 9,0$ pq/ml) və plasentanın disfunksiyası olan hamilə qadınların daxil olduğu qrupla ($60,0 \pm 9,5$ pq/ml) müqayisədə statistik baxımdan əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənir - $p < 0,05$. Bu vəziyyət PÇ-nin dekompensasiya olunmuş formalarının, “bətndaxili pasiyentin” hipoksik vəziyyətinin inkişafının və onun böyüməsinin ləngiməsinin prediktoru kimi birinci üçaylıqdan etibarən verilmiş markerdən istifadə edilməni əsaslandırır.

Artıq hamiləliyin birinci üçaylığında immun hemostazın tənzimləyicilərinin – CD95+ subpopulyasiyalarının və ŞNAα iltihabi polifunksional sitokinin dəyişilməsilə təzahür olunan trofoblast vasitəsilə induksiya olunan apoptozun müayinə olunması göstərmişdir ki, PÇ DİL və / və ya DXH şəkildə dölün vəziyyətinin pozulduğu hamilə qadınlarda dölün vəziyyəti pozulmadan PÇ-nin formalaşması zamanı olduğuna nisbətən immunpatoloji reaksiyalardan provizor orqanın müdafiə xüsusiyyətlərinin daha aşkar şəkildə aktivləşməsi baş verir. 2A və 2B qruplarında L CD95+ səviyyəsi kontrolla müqayisədə statistik baxımdan 1,6 dəfə, 1-ci qrupla müqayisədə isə hər iki yarımqrupda 1,3 dəfə yüksək olmuşdur ($p < 0,05$). 2A və 2B yarımqruplarında göstəricilərdə statistik əhəmiyyətli fərqlərin olmaması L CD95+ göstəricisinin artmasının digər patologiya ilə deyil PÇ, DİL və / və ya DXH ilə əlaqəli olduğunu göstərir. Plasentanın disfunksiyası olan hamilə qadınlarda və PÇ-nin dekompensasiya olunmuş formaları və dölün vəziyyətinin pozulduğu hamilə qadınlarda (2-ci qrup) L CD95+ göstəricisinin miqdarındakı fərqlər bu göstəricinin dəyişilməsini embrioplasentar strukturların müdafiə xüsusiyyətlərinin daha aşkar aktivləşməsi hesabına dölün patologiyası ilə (DXH və DİL) əlaqəsinin olduğunu göstərir. Əldə olunmuş məlumatlar hestasiyanın artıq erkən dövrlərindən başlayaraq bu markerdən PÇ və onun kliniki təzahürlərinin proqnozlaşdırmağa imkan verir. Fetoplasentar kompleksin formalaşmasının pozulmasının hamilə qadınların yüksək riskli hər üç qruplarında hestasiyanın birinci üçaylığının sonunda ŞNAα səviyyəsi yüksək olmuşdur, lakin fizioloji hestasiyaya malik hamilə qadın qruplarından etibarlı fərqləri

olmamışdır ($p > 0,05$) ki, bu da onlardan istifadəni məhdudlaşdırır.

Plasentanın ana hissəsinin funksiyasını əks etdirən və insulinəbənzər inkişaf amillərinin siqnal sistemini birləşdirən PAMQ-nin səviyyəsi hamiləliyi hipoksiyalı və / və ya boyun ləngiməsi ilə dölün doğulması ilə başa çatmış hamilə qadın yarımqruplarında kontrol qrupu ilə müqayisədə daha yüksək qatılıqlarda təyin edilmişdir ($p < 0,05$). Lakin məlumatlar müvafiq hestasiya müddətində 1-ci qrupdan fərqlənməmişdir ($p > 0,05$). Bundan başqa, 1-ci qrupda və kontrol qrupunda PAMQ göstəricilərində statistik əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilməmişdir. Həmçinin müayinə olunan qruplarda PQF-nin miqdarında statistik əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilməmişdir. Bu vəziyyət hestasiyanın birinci üçaylığından başlayaraq DİL və DXH-nin proqnostik markerləri kimi PAMQ və DQF-dən istifadəni çübhə altına alır.

Embrio(feto)plasentar kompleksin alterasiyası və keçiriciliyinin markeri kimi biz HbF-ni öyrənmişik. Aşkar olunmuşdur ki, “bətndaxili pasiyentin” vəziyyətinin pozulduğu hamilə qadınlarda (2A və 2B yarımqrupları) artıq birinci üçaylıqda döl hemoqlobini fraksiyası yüksək qatılıqlarda müəyyən edilir ki, bu da kontrolla və 1-ci qrupa daxil olan hamilə qadınlarla müqayisədə statistik baxımdan əhəmiyyətlidir ($p < 0,05$). Fizioloji və ağırlaşmış hestasiyanın dinamikasında HbF-nin miqdarına dair alınmış məlumatlar, bizim fikrimizcə, hamilə qadınlarda artıq erkən dövrlərdən başlayan patofizioloji dəyişiklikləri və sonradan dölün vəziyyətinin pozulmasının inkişafını xarakterizə edir. Məhz hamilə qadınların qanında HbF-nin artması, bizim fikrimizcə, plasentar membranın alterasiyasını keçiriciliyinin artmasını (dölün eritrositi- terminal xovun kapilyarının endotelial hüceyrəsi-bazal membran-sitotrofoblast) xarakterizə edir və hestasiyanın birinci üçaylığından başlayaraq XPÇ (DİL və DXH) zamanı dölün pozulmuş vəziyyətinin proqnozlaşdırılmasının meyarı kimi istifadə edilməlidir.

DXH və DİL-nin proqnozlaşdırılmasına münasibətdə sübutedici təbabət mövqeyindən verilmiş patologiyanın patogenetik əsaslandırılmış markerlərindən istifadənin daxil edildiyi kompleks yanaşma təklif edilmişdir ki, bu da XPÇ zamanı dölün patologiyasının proqnozunun məlumatlılığını artırır. Alınmış məlumatların analizi göstərir ki, instrumental metodun (UA-da Pİ təyin edilməklə uşaqlıq damar regionunun USDQ-i) və laborator testlərin (PAPP-A, HbF, PİA) kombinasiyasından istifadə DİL və / və ya DXH tipində dölün pozulmuş bətndaxili vəziyyətinə münasibətdə maksimal proqnostik əhəmiyyəti göstərmişdir. Həssaslıq, spesifiklik və proqnostik dəyər göstəriciləri müvafiq olaraq 92,2; 87,6 və 91,0% təşkil etmişdir.

Açar sözlər: xroniki cift çatışmazlığı, dölün patologiyası, hamiləlik

ƏDƏBİYYAT:

1. Долгушина И.В., Курносенко, А.П. Инфекционная патология гениталий у женщин с плацентарной недостаточностью // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». 2013, т. 13, № 2, с. 89-91.
2. Зайналова С.А., Синчихин С.П. Плацентарная недостаточность - вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии // Астраханский медицинский журнал. 2014, т. 9, № 2, с. 15-23.
3. Медведев Б.И., Сюдюкова Е.Г. Особенности маточно-плацентарного кровообращения в ранние сроки беременности, осложнившейся при дальнейшем течении преэклампсией // Российский вестник акушера-гинеколога 2014, № 2, с. 52-56.
4. Серов, В.Н. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности // РМЖ. Акуш. и гинекол. -2010. т. 18, № 4, с. 157-162.
5. Сюдюкова Е.Г., Сашенков С.Л., Зайнетдинова Ю.А. Показатели системы гемостаза и маркеры системного воспаления у беременных с преэклампсией // Вестн. ЮУрГУ. 2014, т. 14, № 1, с. 88-95.
6. Carrie K. Effect of late preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk // Pediatrics. -February. 2008, v.121, p. 223-232.
7. Hui, L., Challis D. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the role of fetal therapy // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008, v. 22, p. 139-158.

СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

И.А. Багиров

Азербайджанский НИИ гематологии и трансфузиологии имени Б. А. Эйвазова, Г.Баку

SEASONAL DYNAMICS OF MORBIDITY RATE OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA DEPENDING ON AGE

I. Bagirov

To assess the probability of dependence of the seasonality of the incidence of the ALL population on age.

The study has been realized on basis of the Azerbaijan Scientific and Research Institute of Haematology and Transfusiology named after B.A.Eyvazov, which is also the center of diagnostics and treatment of patients with ALL. Materials of the institute for 1998-2014 years on patients younger than 29 years old have been used for the study.

According to data of diagnosis of ALL patients have been shared on calendar months of a year and rate of patients for each month in winter (November, December, January, February, March, April) and summer (May, June, July, August, September, October) months, in winter (December 22-March 20), Spring (March 21-June 21), Summer (June 22-September 22) and Autumn (September 23-December 21).

The peak of morbidity case among children aged 0-4 years is observed in October (16,4±1,8% of all cases), relatively high proportion of morbidity cases of ALL in December (15,0±1,7%) and in May (12,2±1,6%). Relatively lower rate of ALL morbidity have been diagnosed at children aged 0-4 years in March, August and April (respectively: 4,1±1,0; 4,4±1,0 и 4,1±1,0%). For the number of ALL cases October, December and May significantly differ from other months ($p \leq 0,05$).

Share of ALL cases among children aged 5-9 years per months of diagnosis changed within the interval from 3,2±1,2% (May) till 13,6±2,3% (December). Difference between these indicators is significant ($p < 0,01$).

The most cases of morbidity among children aged 10-14 years have been observed in April, May, June and September (14,1±3,6%), and the least number – in January (1,1±1,1%), February (3,4±1,8%) and October (2,2±1,5%).

Morbidity of population with ALL depends on season of a year: according to calendar months peak of the ALL cases are observed in July, and according to seasons – in Summer. Dynamics of morbidity of ALL per seasons is unstable, it significantly depends on age of patient. Seasonal peak of morbidity is observed in autumn for patients aged 0-4 years, in summer among patients older than 5 years.

Key words: Seasonality, dynamics, acute lymphoblastic leukemia, age

Вероятность сезонности возникновения острого лимфобластного лейкоза была подтверждена наблюдениями ученых в конце XX века [1-8]. Установлено, что лейкозы сравнительно часто регистрируются в летних месяцах, которые включает май, июнь, июль, август, сентябрь, октябрь. Известно, что слово сезон по словарю Даля и Ушакова означает время года. Следовательно, в работах [1] дифференцированы две времени года (летнее и зимнее) по 6 месяцев в каждом. Общепринятым сезонам года относятся весна (март, апрель, май), лето (июнь, июль, август), осень (сентябрь, октябрь, ноябрь) и зима (декабрь, январь, февраль).

Ross J.A. и другие [2] для оценки сезонности рака у детей использовала метод распределения случаев рака по месяцам года с учетом количества дней в месяцах. Достоверность месячных перемен количество оценена критериями Роджерса и Эдварда, ко-

торые разработаны в 60-х годах прошлого столетия. В большинстве стран северного полушария приняты следующие даты начало и окончание времени года: весна от 21 марта до 21 июня, лето от 22 июня до 22 сентября, осень от 23 сентября до 21 декабря, зима от 22 декабря до 20 марта. С учетом этих аспектов времен года сезонность заболеваемости населения острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) не изучена.

Цель исследования: оценить вероятность зависимости сезонности заболеваемости населения ОЛЛ от возраста.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на базе Азербайджанского НИИ гематологии и трансфузиологии, где функционирует республиканский центр по диагностике и лечению ОЛЛ. Использованы материалы за 1998-2014 годы. В выборку выключали данные пациентов в возрасте до 29 лет.

За наблюдаемый период диагностированы 991 случаев ОЛЛ, в том числе 434 в возрасте 0-4, 220 в возрасте 5-9, 92 в возрасте 10-14 и 245 в возрасте 15-29 лет. По дате установления диагноза ОЛЛ пациенты были распределены по календарным месяцам года и определена доля пациентов в каждом календарном месяце, в зимних (ноябрь, декабрь, январь, февраль, март, апрель) и летних (май, июнь, июль, август, сентябрь, октябрь) месяцах, зимой (от 22 декабря до 20 марта), весной (от 21 марта до 21 июня), летом (от 22 июня до 22 сентября) и осенью (от 23 сентября до 21 декабря). Достоверность различия долей оценивалась критерием χ^2 [9]. Расчеты проводились с использованием пакета “Анализ дан-

ных” программы Excel.

Полученные результаты. Распределения больных по месяцам диагностики ОЛЛ приведено в таблице 1. Пик заболеваемости детей в возрасте 0-4 лет наблюдается в октябре (16,4±1,8% всех случаев), относительно высока доля случаев ОЛЛ в декабре (15,0±1,7%) и мае (12,2±1,6%). Относительно ОЛЛ меньше был диагностирован у детей в возрасте 0-4 лет в марте, августе и апреле (соответственно: 4,1±1,0; 4,4±1,0 и 4,1±1,0%). По количеству случаев ОЛЛ октябрь, декабрь и май месяцы существенно отличаются от всех остальных месяцев ($p \leq 0,05$). При сравнении количество случаев в июле (9,2±1,4%), сентябре (8,3±1,4%), ноябре (8,1±1,3%) с таковыми

Таблица 1. Распределение больных разных возрастов по месяцам и сезонам на момент диагностики ОЛЛ (в % к итогу)

Возраст, годы Месяцы и сезоны	0-4	5-9	10-14	15-29	0-29
	(434)	(220)	(92)	(245)	(991)
Январь	(31) 7,1±1,2	(18) 8,2±1,8	(1) 1,1±1,1	—	(50) 5,0±0,7
Февраль	(26) 6,0±1,1	(17) 7,7±1,8	(3) 3,4±1,8	(12) 4,9±1,4	(58) 5,9±0,7
Март	(18) 4,1±1,0	(28) 12,7±2,2	(4) 4,4±2,1	(22) 9,0±1,8	(72) 7,3±0,8
Апрель	(19) 4,4±1,0	(13) 6,0±1,6	(13) 14,1±3,6	(40) 16,3±2,4	(85) 8,6±0,9
Май	(53) 12,2±1,6	(7) 3,2±1,2	(13) 14,1±3,6	(25) 10,2±1,9	(98) 9,9±1,0
Июнь	(22) 5,1±1,1	(20) 9,1±1,9	(5) 5,4±2,3	(38) 15,5±2,3	(85) 8,6±0,9
Июль	(40) 9,2±1,4	(17) 7,7±1,8	(13) 14,1±3,6	(34) 13,9±2,2	(104) 10,5±1,0
Август	(18) 4,1±1,0	(15) 6,8±1,7	(9) 9,8±3,1	(39) 15,9±2,3	(81) 8,2±0,9
Сентябрь	(36) 8,3±1,4	(26) 11,8±2,2	(13) 14,1±3,6	(10) 4,1±1,2	(85) 8,6±0,9
Октябрь	(71) 16,4±1,8	(15) 6,8±1,7	(2) 2,2±1,5	(6) 2,5±1,0	(94) 9,5±0,9
Ноябрь	(35) 8,1±1,3	(14) 6,4±1,7	(12) 13,0±3,5	(16) 6,5±1,6	(77) 7,8±0,9
Декабрь	(65) 15,0±1,7	(30) 13,6±2,3	(4) 4,4±2,1	(3) 1,2±0,7	(102) 10,3±1,0
Зима	(94) 21,7±2,0	(65) 29,5±3,1	(8) 8,7±2,9	(27) 11,0±2,0	(194) 19,6±1,3
Весна	(91) 21,0±2,0	(34) 15,5±2,4	(29) 31,5±4,8	(86) 35,1±3,0	(240) 24,2±1,4
Лето	(90) 20,7±2,0	(64) 29,1±3,1●	(33) 35,9±5,0●	(104) 42,4±3,2●	(291) 29,3±1,5●
Осень	(159) 36,4±2,3●	(57) 25,9±3,0	(22) 23,9±4,5	(29) 11,8±2,1	(267) 26,9±1,4
Зимние месяцы	44,7±2,38 (194)	54,6±3,36 (120)	40,2±5,11 (37)	38,0±3,08 (93)	44,8±1,58 (444)
Летние месяцы	55,3±2,38 (240)	45,4±3,36 (100)	59,8±5,11 (55)	62,0±3,08 (152)	55,2±1,58 (547)

в марте, апреле и в августе справедливость нулевой гипотезы не подтверждается ($p > 0,05$). Очевидно, что месячная динамика случаев диагностики ОЛЛ существенная. У детей в возрасте 0-4 лет количество случаев ОЛЛ зимой ($21,7 \pm 2,0\%$), весной ($21,0 \pm 2,0\%$) и летом ($20,7 \pm 2,0\%$) практически одинакова и существенно меньше, чем осенью ($36,4 \pm 2,3\%$).

Доля случаев ОЛЛ у детей в возрасте 5-9 лет по месяцам диагностики колебалась в интервале от $3,2 \pm 1,2\%$ (май) до $13,6 \pm 2,3\%$ (декабрь). Различия между этими показателями существенные ($p < 0,01$).

Сезонный пик заболеваемости ОЛЛ у детей в возрасте 5-9 лет отмечается зимой ($24,5 \pm 3,1\%$) и летом ($29,1 \pm 3,1\%$). Относительно высока доля случаев ОЛЛ осенью ($25,9 \pm 3,0\%$) мала доля – весной ($15,5 \pm 2,4\%$).

Наибольшие случаи у детей в возрасте 10-14 лет наблюдались в апреле, мае, июне и сентябре ($14,1 \pm 3,6\%$), а наименьшие – в январе ($1,1 \pm 1,1\%$), феврале ($3,4 \pm 1,8\%$) и октябре ($2,2 \pm 1,5\%$). Сезонный пик заболеваемости наблюдается летом ($35,9 \pm 5,0$ всех случаев). Весной также высока доля случаев заболеваемости ОЛЛ ($31,5 \pm 4,8\%$). Наименьшие случаи ОЛЛ диагностированы зимой ($8,7 \pm 2,9\%$).

В возрасте 15-29 лет наибольшая доля случаев ОЛЛ приходилась на апрель ($16,3 \pm 2,4\%$), июнь ($15,5 \pm 2,3\%$) и август ($15,9 \pm 2,3\%$). В этой группе доля случаев ОЛЛ зимой и осенью была практически одинакова ($11,0 \pm 2,0$ и $11,8 \pm 2,1\%$), пик заболеваемости наблюдается летом ($42,4 \pm 3,2\%$). Межсезонные различия показателей существенные ($p < 0,05$).

В общей совокупности (0-29 лет) месячные колебания случаев ОЛЛ происходит в сравнительно узком интервале (от $5,0 \pm 0,7\%$ до $10,5 \pm 1,0\%$: $p < 0,01$). Пик заболеваемости в июле, а наименьшие случаи – в январе. Наибольшие случаи ОЛЛ диагностированы летом ($29,3 \pm 1,5\%$). Близкие к летнему уровню заболеваемости отмечаются осенью ($26,9 \pm 1,4\%$). Весной случаи заболеваемости были меньше чем летом и осенью ($24,2 \pm 1,4\%$), но существенно больше чем зимой ($19,6 \pm 1,3\%$). Таким образом, месячная и сезонная динамика заболеваемости ОЛЛ в возрастных группах наблюдаемого контингента друг от друга отличается, пик заболеваемости в возрасте 0-4 лет отмечается осенью, а в остальных возрастах летом.

Сравнение долей случаев ОЛЛ в зимних и летних месяцах в группах больных с разным возрастом показывает, что во всех возрастных группах (за исключением возрастной группы 5-9 лет) и в общей совокупности доля летних случаев заболеваемости существенно больше, чем зимних случаев: соотношение долей летних и зимних случаев заболеваемости (относительный риск) составляло 1,24 в возрасте 0-4 лет, 1,49 в возрасте 10-14 лет, 1,63 в возрасте 15-29 лет, 1,23 в возрасте 0-29 лет.

Обсуждение полученных результатов. В лите-

ратуре представлены сведения о сезонности заболеваемости ОЛЛ в возрастах 0-14, 15 лет и старше[1]. В этих работах установлено, что заболеваемость ОЛЛ больше встречается в летних месяцах. Gilman E. A. и соавторы [4] показывают, что ОЛЛ летом одинаково часто диагностируется как у детей, так и у взрослых (относительный риск 1,16-1,20). Этот факт подтвержден также в нашей работе.

Однако, мы установили, что степень повышения риска заболеваемости ОЛЛ в летних месяцах по сравнению с зимними месяцами более выражена в группе пациентов в возрасте 15-29 лет. Обращает на себя внимание увеличение размера относительного риска летнего роста заболеваемости с возрастом пациентов (1,24 в возрасте 0-4 лет, 1,49 в возрасте 10-14 лет, 1,63 в возрасте 15-29 лет).

Westerbeek и соавторы [5] приводят данные о случаях ОЛЛ по месяцам года и показывают, что пик заболеваемости приходится на апрель и декабрь, а наименьше случаи – на сентябрь и июль. По нашим данным пик заболеваемости был в декабре и июле, наименьшие случаи – в январе.

VanLaag и соавторы [7] показывает, что заболеваемость ОЛЛ в возрасте 15-29 лет была максимальной в октябре и минимально в апреле. По нашим данным ОЛЛ среди лиц в возрасте 15-29 лет больше был диагностирован в апреле, меньше в январе и декабре. Очевидно, что наблюдается полное несоответствие между этими данными.

Badrinath и соавторы [3] дали предпочтение сравнительной оценки заболеваемости ОЛЛ по зимним и летним месяцам и показывают, что в летних месяцах суммарно 1,4 раза у детей, 1,39 раза у взрослых больше количества установленных диагнозов. По нашим данным повышение заболеваемости ОЛЛ в летних месяцах составляло 1,24 в возрасте 0-4 лет, 1,23 в возрасте 0-29 лет.

В нашей работе кроме отмеченных сравнительных оценок времен года проведено сравнение по истинным сезонам года в соответствии датой начала и конца зимы, весны, лета и осени. При этом оказалось, что зимой заболеваемость существенно меньше чем в остальных сезонах года. Весной и осенью заболеваемость ОЛЛ встречается практически одинаково и заметно меньше чем летом. Эта динамика характерна для общей совокупности (0-29 лет) в возрастных группах не прослеживается. В возрасте 5-9 лет ОЛЛ относительно меньше встречается только весной, а в остальных сезонах заболеваемость одинаково высока.

Таким образом, в зависимости от времен года вероятность диагностики ОЛЛ существенно меняется, направление и степень изменения риска заболеваемости зависит от возраста. В зависимости от методических подходов к изучению сезонности ОЛЛ (сравнительная оценка по календарным, зимним и

летним месяцам и сезонов года) меняется характер сезонной динамики.

Выводы

1. Заболеваемость населения острым лимфобластным лейкозом зависит от времен года: по календарным месяцам пик заболеваемости в июле, по сезонам – пик заболеваемости приходится на лето

2. Динамика заболеваемости ОЛЛ по временам года непостоянная, на нее существенно влияет возраст населения. Сезонный пик заболеваемости приходится на осень в возрасте 0-4 лет, на лето в возрастах старше 5 лет.

Ключевые слова: Сезонность, динамика, острый лимфобластный лейкоз, возраст

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимова М.Л., Васильева Г.С., Коваленко В.Р. и др. Сезонные варианты первых клинических признаков острого лейкоза у людей // Гематология и трансфузиология, 1989, №4,с, 4-64
2. Ross J., Severson R., Pollock B. et al. Seasonal variations in the diagnosis of childhood cancer in the renited status // British Journal of Cancer 1999, v.81 , p. 549-553
3. Badrinath P., Day N.E. and Stockton D. Seasonality in the diagnosis of acute lymphocytic leukemia // British Journal of Cancer,1997, v.75, p.1711-1713
4. Gilman E., Sorahan T., Loncashire R., et. al. Seasonality in the presentation of acute lymphoid leukemia // British Journal of Cancer, 1998, v.77, p. 676-678
5. Westerbeek R.M.C., Blair V. Eden O.B., et.al. Seasonal variations in the onset of childhood leukemia and lymphoma // British Journal of Cancer, 1998, v.78, p.119-124
6. Higgins C., Santos-Silva J., Stiller C. and Swerdlow A. Season of birth and diagnosis of children with leukemia an analysis of over 15000 UK cases occurring from 1953-95// British Journal of Cancer, 2001, v.84, p.408-412
7. Van LaarM., Kinsey S., Picton S.,Feltbower R.G. First description of seasonality of birth and diagnosis among teenagers and young adults with cancer aged 15-24 years in England, 1996-2005// BMC Cancer,2013,v.13, p.365
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute lymphoblastic leukemia. www.nccn.org
9. Стентон Г./ Медико-биологическая статистика. Москва. Практика. 1999. 459 с.

AŞAĞI BOŞ VENANIN ŞİŞ TROMBU İLƏ PERİTONARXASI SAHƏNİN LİPOSARKOMASI

N.Ə.Əsgərov, A.R.Əliyev, R.S.Zeynalov, F.H.Quliyev, T.E.Hüseynov
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA WITH VENA CAVA INFERIOR THROMBUS

N.Askerov, A.Aliyev, R.Zeynalov., F.Guliyev., T.Huseynov

Retroperitoneal tumors including liposarcoma should be radically operated, if necessary with magistral vessel resection or intravascular tumor thrombus surgical excision. Organ invasion shouldn't be absolute contraindication for surgery, every patient must be discussed by multidisciplinary team. Only this way we can improve significant indicators such as overall survival and a life quality of the patients.

Key words: retroperitoneal liposarcoma, tumor thrombus, vena cava inferior.

Peritonarxası sahə bel nahiyəsində onurğa sütunu və bel əzələlərini örtən fascia endoabdominalis və arxa periton arasında yerləşir. Fascia retroperitonealis peritonarxası sahəni iki hissəyə bölür: ön (burada: böyrəklər, böyrəküstü vəzilər, sidik axarları və onları əhatə edən piy toxuması ilə) və arxa (aorta, aşağı boş vena, sinirlər, limfatik düyünlər, döş limfatik axarın başlanğıc hissəsi) (1). Periton örtüyü olmayan mədəaltı vəzin, duodenumun, qalxan və enən çəbər bağırsağ hissələri də retroperitoneal yerləşir.

Buna əsasən, embriogeneza nəticəsində peritonarxası sahədə insan orqanizminin bütün toxumaları təmsil olunur və bu səbəbdən retroperitoneal sahədə istisnasız olaraq hər bir növdən olan şiş təsadüf olunur (2, 3).

İlk dəfə peritonarxası sahənin qeyriüzvi törəməsi barədə məlumat 1507-ci ildə Benivieni tərəfindən verilmiş, 1829-cu ildə isə Lobstein «retroperitoneal sarkoma» terminini irəli sürmüşdür (4). Sonrakı onilliklərdə elmi nəşrlərdə tədqiqatçılar tərəfindən bu problemə ayrı nozoloji problem olaraq baxılmağa başlanılmışdır. Bəzi müəlliflər isə peritonarxası törəmələri lokalizasiyaya əhəmiyyət verməyərək histogeneza amilini üstün tutaraq digər yumşaq toxuma törəmələrindən ayırmamağı tövsiyə edirlər (5, 6).

Bədxassəli yumşaq toxuma şişləri onkopatologiyalar arasında 1% təşkil edir, bunlardan 15%-i – peritonarxası şişlərin payına düşür, onların əksəriyyətini – 41%-ni liposarkomalar təşkil edir (7). Peritonarxası liposarkomaların magistral damarlara invaziyası 11% hallarda rast gəlinir. Bu şişlərin bir qədər zəif intensivlikdə inkişafı, həmçinin peritonarxası sahənin anatomik xüsusiyyətləri ilkin aşkarlanma zamanı törəmələrin əhəmiyyətli dərəcədə böyük olduğuna əsas səbəbdir. Belə ki, 80% hallarda onların maksimal ölçüsü 10 sm-dən çox olur.

Peritonarxası sahənin liposarkomalarının müalicəsində cərrahi üsul birinci və yeganə effektiv müalicə növü hesab edilir (8, 9). Kimya terapiyanın

və ya şüa terapiyasının tətbiqi qənaətbəxş nəticələrin əldə edilməsinə gətirib çıxartmadığı artıq təsdiqlənmiş bir haldır (10, 11). Törəmələrin yüksək residivvermə xüsusiyyəti (müxtəlif məlumatlara əsasən – 27-80%) cərrahi müdaxilənin tam radikal şəkildə aparılmasının vacibliyini tələb edir (12). Lakin ədəbiyyat məlumatları böyük ölçülü liposarkomalara görə aparılan müdaxilələrin radikallığının 70%-dən yüksək olmadığını göstərir (13). Buna səbəb törəmənin əksər hallarda qonşu orqan və strukturlara invaziyasının olduğudur. Belə olan hallarda situasiya əməliyyatın kombinə olunmuş xarakterdə olmasını, bəzən isə müdaxilənin həcmənin multivisseral rezeksiyalara qədər artırılmasını tələb edir (14). Retroperitoneal sahənin magistral damarlarla zəngin olması qeyd edilən törəmələrin onlara invaziyası hallarının göstəricisini kifayət qədər yüksək edir ki, əksər hallarda da bu səbəbdən əməliyyatın ya radikal şəkildə aparılması mümkün olmur, ya da vəziyyət qeyri operabel kimi qiymətləndirilir (15).

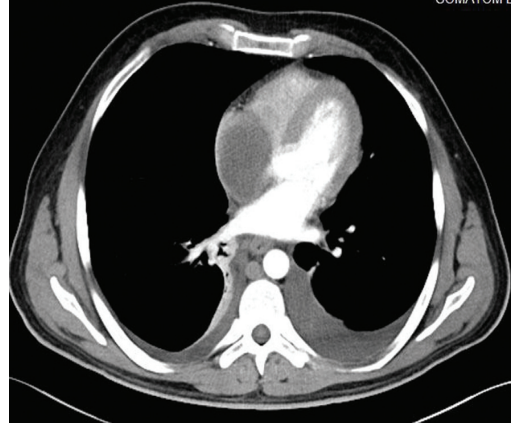
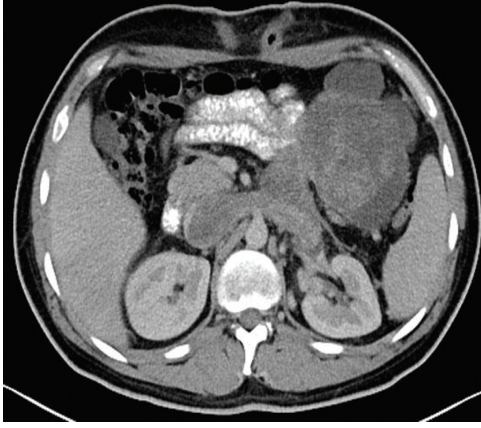
Apardığımız ədəbiyyat məlumatlarının təhlili retroperitoneal liposarkomaların aşağı boş venaya və ya onun əsas qollarına invaziyası nəticəsində intrakaval şiş trombusunun əmələ gəlməsi hallarının nadir patologiya olduğunu göstərmişdir. Yalnız bir müşahidənin izahına rast gəldik (16). Belə ki, xəstədə retroperitoneal sahədə suprarenal nahiyədə yerləşən liposarkomanın aşağı boş venaya invaziyası nəticəsində inkişaf etmiş və proksimal ucu intrakardial təyin edilmiş şiş trombu müəyyən edilmişdir. Cərrahi müdaxilə nəticəsində törəmənin radikal şəkildə çıxarılması, şiş trombusunun xaric edilməsinə nail olunmuşdur.

Qeyd edilən səbəblərə əsaslanaraq praktik təcrübəmizdə rast gəldiyimiz hal barəsində məlumat verib, apardığımız müalicənin nəticəsi barəsində bölüşməyin vacib olduğunu hesab edirik.

Xəstə E.A., 29 yaşında klinikamıza epi-mezo-gastral nahiyədə ağırlıq hissi, küt ağrıların olması, aşağı ətraflarda şişkinlik, tənəffüs şikayətləri ilə

müraciət etmişdir. Müxtəlif tibb müəssisələrində və tərəfimizdən aparılmış müayinələr nəticəsində xəstədə peritonarxası sahədən inkişaf edən qeyri üzvi törəmə aşkar edilmişdir. Proses əsasən sol mezoqastral nahiyədə yerləşdiyi, ölçüləri təxminən 14-15 sm olduğu təyin edilmişdir. Əməliyyatı püksion biopsiya və sonrakı morfoloji müayinə nəticəsində liposarkoma diaqnozu təsdiqlənmişdir. Retroperitoneal və ya hər hansı

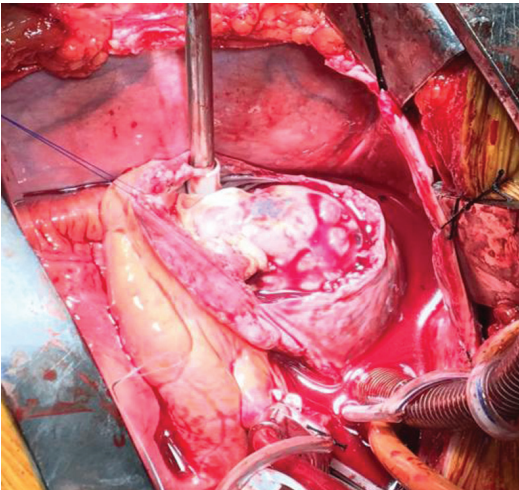
dir. Müalicənin ilkin mərhələsində kardioloji briqada tərəfindən şiş trombunun supradiafraqmal komponentinin intrakardial xaric edilməsi qərara alınmışdır. Bunun üçün ekstrakorporal qan dövrünün təmini fonunda sternotom kəsiklə döş boşluğu açılaraq sağ ürək qulaqcığından aşağı boş vena mənfəzinə daxil olunaraq trombun qara ciyər venaları səviyyəsindən rezeksiyası icra edilmişdir.



Şəkil 1. İlk MRT müayinəsi: a) retroperitoneal liposarkoma, sol böyrək venasına invaziya, aşağı boşvana daxilində şiş trombu; b) sağ qulaqcıq mənfəzində şiş trombu.

intraabdominal orqana invaziya qeyd edilməmiş, lakin törəmənin sol böyrək venasına invaziya edərək həmin nahiyədən başlayaraq ürəyin sağ qulaqcıq boşluğundakı inkişaf edən şiş trombu müəyyən edilmişdir.

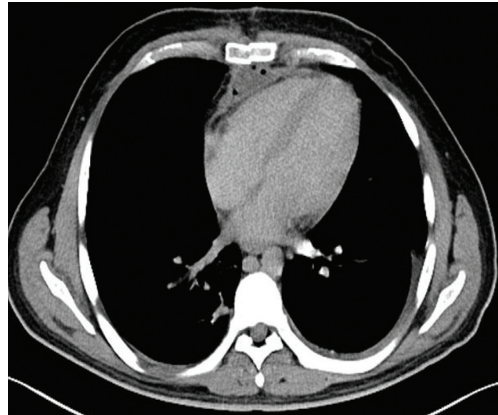
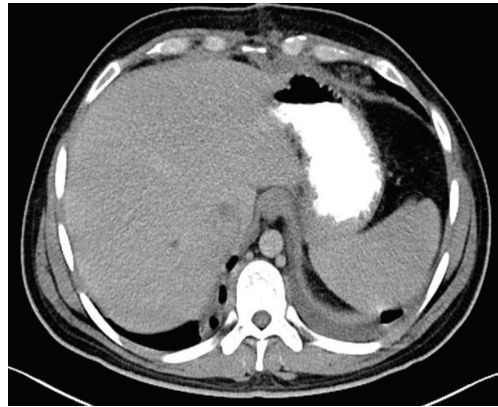
Aşağı boş venanın gedişatında mənfəzin tama yaxın trombla tutulduğundan qan axını çətinləşmiş və kliniki olaraq qarın nahiyəsinin aşağı hissələrində və aşağı ətraflarda əhəmiyyətli dərəcədə ödemlərin, təngnəfəslik, mülayim dərəcədə ikitərəfli eksudativ plevritin əmələ gəlməsinə, qanda zülalın azalması və zülal fraksiyalında müvafiq dəyişikliklərin baş verməsinə səbəb olmuşdur.



Şəkil 2. Ürəyin sağ qulaqcığının mənfəzində şiş trombunun distal ucunun görüntüsü (açıq ürək əməliyyatı).

Xəstənin vəziyyəti bir neçə dəfə anestezioloqlar, reanimatoloqlar, kardiocərrahların iştirakı ilə ətraflı müzakirə olunmuşdur. Yekun olaraq mərhələli şəkildə cərrahi müalicənin aparılması taktikası seçilmiş-

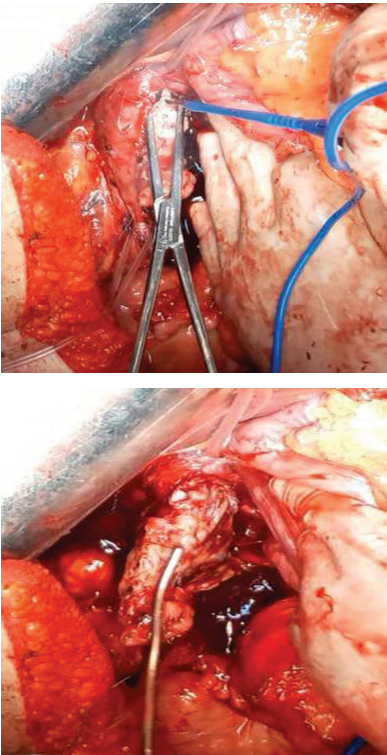
dir. Əməliyyatdan sonrakı dövr fəsadsız keçmişdir. Bu müdaxilədən 10 gün sonra xəstə tam kliniki müayinələrdən keçirilərək tərəfimizdən əməliyyata alınmışdır.



Şəkil 3. İlk əməliyyatdan sonrakı MRT müayinəsi: a) venadaxili trombun distal ucu qara ciyər venaları səviyyəsində təyin edilir; b) sağ qulaqcıqda tromb təyin edilmir.

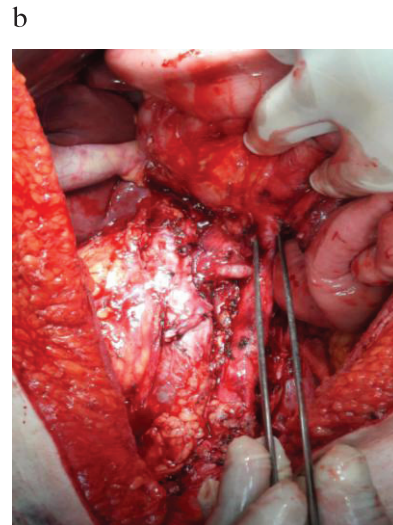
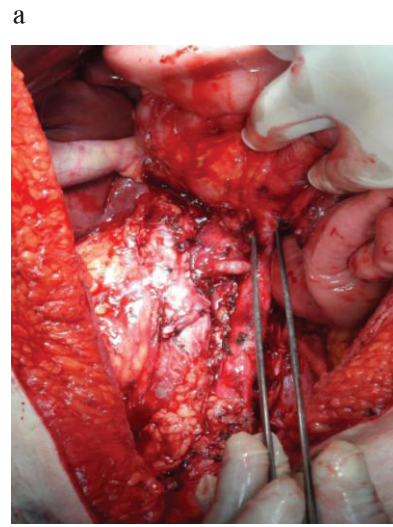
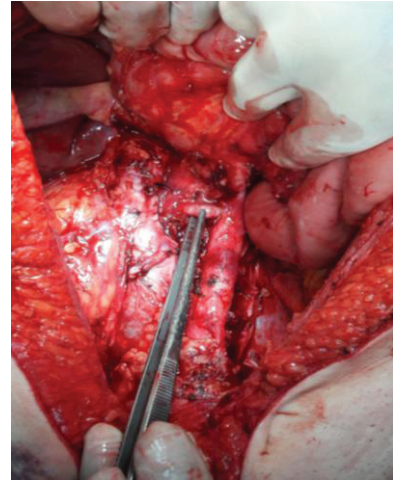
Total orta laparotom kəsik aparılmışdır. Təftiş zamanı şiş trombunun proksimal sərhəddi qara ciyər venalarından bir qədər distal səviyyədə olduğu təsdiq edildi. Təftişin davamında prosesin əsas komponentinin sol mezoqastral nahiyədə yerləşdiyi müəyyən olunmuş, hər hansı bir orqana invaziya təyin edilməmişdir. Proses peritonarxası sahədən inkişaf edərək nazik bağırsağın müsarəqəsini “dəlib” qarın boşluğuna inkiş etmişdir. Bu səbəbdən intraabdominal komponent onkoloji radikallığın tam gələnilməsilə nazik bağırsağın müsarəqəsinin məhdud sahəsinin götürülməsilə kəsilib götürülmüşdür. Sonrakı mərhələdə arxa periton nazik bağırsağın müsarəqəsi kökünün distal hissəsindən aorta bifurkasiyasından distal kəsildi, bağırsaqlar və müsarəqə kranial istqamətdə qaldırılaraq preitonarxası sahə açıldı. Qalça damarlarından başlayaraq qarın aortası, aşağı boş vena və onların şaxələrinin, sidik axarların tam vizualizasiya fonunda böyrək ayaqcıqlarınadək disseksiyası aparıldı. Burada törəmənin retroperitoneal nahiyədən qaynaqlanan kökü müəyyən olundu. Prosesin sol böyrək venası proyeksiyasından inkişaf və həmin nahiyədə venaya invaziya etdiyi təyin edildi. Törəmə sol böyrək ayaqcığı ilə birgə ətraf strukturlardan sağlam toxumalar çərçivəsində tam ayrıldı, sol böyrək arteriyası və sol sidik axarı kəsilib bağlandı.

Sonrakı mərhələdə aşağı boş venanın açılmasına hazırlıq tədbirləri həyata keçirildi. Bunun üçün sağ böyrək ayaqcığı, qara ciyər qarısında qarın venası və qara ciyər arteriyası, aşağı boş vena böyrək venalarından distal və diafraqma səviyyəsində tutuculara alınaraq sıxıldı. Aşağı boş venanın divarı sol böyrək venası nahiyəsində sonuncunun kəsilib götürülməsilə kənarı rezeksiya edildi, aşağı boş venanın mənfəzi boylama açıldı.



Şəkil 4. Abdominal əməliyyat zamanı şiş trombunun aşağı boş vena mənfəzindən xaric edilməsi.

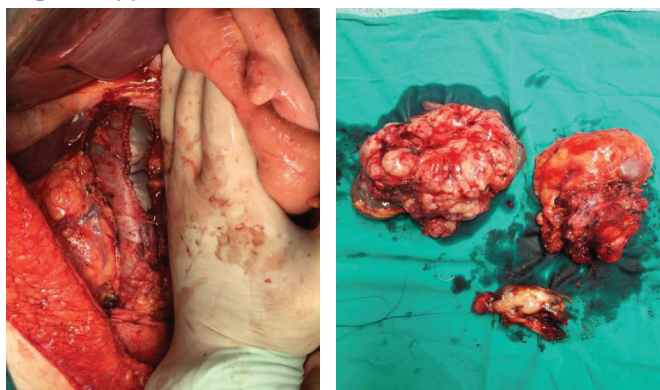
Şiş trombunun venanın mənfəzinə gedişatı boyu invaziyası qeyd edilmədi. Tromb aşağı boş venadan xaric edildi. Soltərəfli nefrektomiya ilə kombinə edilərək törəmə trombla birgə xaric edildi.



Şəkil 5. Preparatın çıxarılmasından sonra retroperitoneal sahədə magistrall damarların disseksiyası edilmiş vəziyyəti: a) sağ böyrək arteriyası, b) yuxarı müsarəqə arteriyası, c) aşağı müsarəqə arteriyası.

Aşağı boş venanın mənfəzinin daralmasının profilaktikası məqsədlə rezeksiya edilmiş divarın allotrans-

plantantla əvəz edilməsi vaskulyar cərrahlar tərəfindən aparıldı. Venanın mənfəzində havanın xaric edilməsilə tutucuya alınmış damarlar açıldı, qanın damarlardan normal axını təmin və kontrol edildi. Hemostaz aparılaraq əməliyyat tamamlandı.



Şəkil 6. a) aşağı boş vena divarının rezeksiyadan sonra əmələ gəlmiş defektinin allotransplantantla bərpası, b) çıxarılmış makropreparatın və şiş trombunun təsviri.

Preparatın postoperasion təhlilində liposarkoma diaqnozu öz təsdiqini tapmış, trombun eyni morfostrukturaya malik olduğu təyin edilmişdir.

Əməliyyatdan sonrakı dövrdə 6 gün ərzində 300ml və daha çox limforreya qeyd edilirdi. Aparılmış konservativ tədbirlər nəticəsində limforreya aradan qaldırılmış, homeostaz göstəricilərinin bərpası və stabilliyi təmin edilmişdir. Postoperasion 9-cu sutkada xəstədə hər hansı bir narahatçılıq qeyd edilməmiş, əməliyyatdan əvvəlki dövrdə təngnəfəslik ətrafların ödemliyi, hərəkət məhdudluğu, halsızlıq və yorulma halları tam aradan qalxmışdır. Növbəti gün xəstə evə buraxılmışdır.

Müşahidəmizin nəticəsi olaraq peritonarxası sahənin bədxassəli şişləri, həmçinin liposarkomaları zamanı onkoloji radikallıq prinsiplərinin tam gözlənilməsilə kombinə olunmuş o cümlədən magistral damarlarının rezeksiyası və təsadüf edildikdə damardaxili şiş tromblarının xaric edilməsilə əməliyyatların aparılmasının vacibliyini bir daha vurğulamaq istərdik. Bunun aparılması üçün müasir anestezioloji vəsait, reanimatoloji təminat, cərrahi şərait və cərrahların təcrübə və bacarığı şübhəsiz ki, şərtidir. Prosesin qonşu struktur və orqanlara invaziyası mütləq əks göstəriş olmamalı, hər bir xəstəyə individual yanaşaraq cərrahi müalicənin aparılması imkanları ayrıca multifaktorial olaraq qiymətləndirilməlidir. Ən azından qeyd edilən kateqoriyadan olan xəstələrin yaşama imkanı yalnız cərrahi müdaxilənin aparılmasından asılı olduğu səbəbindən. Belə olduğu halda daha

çox xəstələrin sağalmasına, yaşama müddətinin uzadılmasına, həyat keyfiyyətinin və aparılan müalicənin effektivliyini əks etdirən nəticələrin yaxşılaşmasına və göstəricilərin yüksəldilməsinə nail oluna bilər.

Açar sözlər: retroperitoneal liposarkoma, şiş trombu, aşağı boş vena.

ƏDƏBİYYAT

1. Mirilas P, Skandalakis JE. Surgical anatomy of the retroperitoneal spaces-part I: embryogenesis and anatomy. //Am Surg 2009, v. 75, p.1091–1097.
2. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. //Arch Pathol Lab Med 2006, v.130, p.1448–1453
3. Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors. //Surg Clin North Am 2008, v. 88, p.451–481.
4. Lobstein J. Traité d'Anatomie Pathologique. Paris: FG Levrault; (1829).
5. Самудунов Б.Т. Неорганные опухоли забрюшинного пространства.// Вестник КРСУ. 2018. Т.18, с. 140-144
6. Neuville A, Chibon F, Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. Pathology 2014, v. 46, p.113–120.
7. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours; Pathology and Genetics. Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; (2013).
8. Расулов Р.И. Неорганные забрюшинные опухоли: прошлое и настоящее. // Сибирский медицинский журнал. 2015. N. 7, с. 5- 14.
9. Brennan MF. Management of Soft Tissue Sarcoma. 1 ed New York, NY: /Springer 2013 . 380 p.
10. Pervaiz N , Colterjohn N , Farrokhyar F , Tozer R , Figueredo A , Ghert M . A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma.// Cancer. 2008, v. 113, p.573-581.
11. Constantinidou A, Pollack S, Loggers E, Rodler E, Jones RL. The evolution of systemic therapy in sarcoma. //Expert Rev Anticancer Ther 2013, v. 13, p.211–231
12. Strauss DC. Patterns of recurrence in retroperitoneal liposarcomas: reflecting surgical approach or tumor biology? //Ann Surg Oncol 2014, v. 21, p.2113–2610.
13. Афанасьев С.Г. Результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей / С.Г. Афанасьев, А.Ю. Добродеев, М.Ю. Волков // Сибирский онкологический журнал. 2015. N. 3. с. 51–54.
14. William Q.B. Inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision / Q.B. William. Ali Alktaifi, Fritz Eilber // Journal of vascular Surgery. May 2012. p. 1386–1393.
15. Щепотин И.Б., Лукашенко А.В., Колесник Е.А., и др. Современные технологии в онкохирургии сарком забрюшинного пространства. // Клиническая онкология, 2011 № 2 , с. 21-25
16. Vajtai Z, Korngold EK, Coakley FV. Retroperitoneal liposarcoma with intracaval tumor thrombus. Published 2014 in Clinical imaging DOI:10.1016/j.clinimag. 2013.08.016

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЛЕГКИХ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Ф. Х. Ибрагимова

Azərbaycan Tibb Universiteti Bakı ş.

FUNCTIONAL MORPHOLOGICAL FEATURES IN ACUTE DAMAGE OF LUNGS. (EXPERIMENTAL STUDIES)

F. H. Ibrahimova

In acute lung damage (APL) in the ultrastructural organization of the bronchiolar epithelium, there are a number of changes that affect both the ciliary epithelium apparatus and the structure of intracellular organelles of ciliated cells and Clara cells. The dystrophic and destructive changes found in electron microscopy appear to be the result of an intervention with an inflammatory inflammatory disease affecting not only the large bronchi but also the bronchioles

Key words: acute lung damage, endotoxin, alveoli, airgematic barrier.

Острое повреждение легкого (ОПЛ) остается значительным источником заболеваемости и смертности больных. Данная патология характеризуется определенной совокупностью клинических критериев - острое начало, двусторонние легочные инфильтраты с гипоксемией, но без признаков гидростатического отека легких. ОПЛ имеет высокую заболеваемость (200 000 в год в США), а общая смертность остается высокой (3). Потенциальные области будущих методов лечения включают статиную терапию и мезенхимальные стволовые клетки.

При острых патологиях брюшной полости, сепсисе, перитоните синдром острого легочного повреждения (СОЛП) возникает в 40-60% случаев, а его наиболее тяжелая форма – острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) диагностируется в 25-42% случаев [4]. Многие авторы отмечают, что первым органом, стоящим в цепи патологических повреждений при вышеуказанных патологиях, как правило, являются легкие, а функциональная несостоятельность других органов/систем в 83,7% случаев реализуется на фоне СОЛП [1, 2, 5]. Легочные осложнения и развитие дыхательной недостаточности при вышеуказанных патологиях значительно утяжеляют состояние больных и ухудшают прогноз заболевания, приводя к высокой летальности [1,6].

Ведущими факторами патогенеза нарушений аэрогематического барьера считаются повышение в крови уровня токсичных соединений, в том числе эндотоксина. Высокие концентрации эндотоксина, воздействуют на эндотелий, приводят к нарушению микроциркуляции, развитию синдрома острого повреждения легких и гипоксии, что подтверждается при исследовании динамики показателей газового,

кислотно-основного состояния крови и гистологическом исследовании легких.

Ведущими механизмами развития СОЛП при проникновении в организм патогенных микробов имодуляции их продуктов жизнедеятельности являются повышенная выработка медиаторов воспаления (цитокинов, оксид азота, свободных радикалов, молекул адгезии, эйкозаноидов и др), секвестрация нейтрофилов в легкие и образование микротромбов [2,3,6,]. К ключевым цитокинам, ответственным за развитие повреждения легких относят ИЛ-1 α и ФНО α [5]. Существует предположение, нуждающееся в подтверждении, о факте увеличения локальной продукции провоспалительных цитокинов вследствие перерастяжения и гипервентиляции легочной ткани и возможности их элиминирования в системный кровоток с развитием системных эффектов [2].

Структурные повреждения альвеол развиваются в течение часов и суток после действия первичного повреждающего фактора, поэтому имеет большое значение определение на стадии патофизиологических изменений развития острого повреждения легких на доклиническом этапе, дифференциации экссудативной и пролиферативной стадии СОЛП/ОРДС [3]. Клинических проявлений может не быть в течение 6-4-8 часов с момента острого повреждения легких. Это время, по-видимому, затрачивается на усиленное воздействие воспалительной реакции на проницаемость капилляров. Отек легких вследствие повышенной проницаемости представляет собой такое нарушение физиологии легких, которое может принять как незаметную, так и угрожающую жизни форму. Патоморфологические изменения легких у больных, погибших от перитонита, обусловлены развитием пневмонии и/или ОРДС. При этом только

в 28,3% они были диагностированы в клинике [6]. Трудность ранней диагностики СПОЛ обуславливает необходимость углубленного изучения его патогенеза.

Цель исследования – Установить в экспериментальных исследованиях морфологические особенности изменения клеточных структур при остром повреждении лёгких.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманного обращения с лабораторными животными, под нембуталовым наркозом на 20 крысах линии Wistar мужского пола. Животные разделены на 2 групп наблюдения (контрольная и группа сравнения). Контрольную группу составили 10 интактных животных, того же генотипа, пола. Группу сравнения составили 10 животных, которым моделировали процесс путем интраперитонеального введения эндотоксина. В течение эксперимента наблюдали за клинической картиной патологического процесса, проводили регистрацию изменений внешнего дыхания.

Все животные подвергались патологоанатомическому исследованию. О степени развития отека легких косвенно судили по увеличению легочного коэффициента. У животных вскрывали грудную клетку, трахею перевязывали, чтобы предотвратить потерю трансудата, затем осторожно извлекали легкие, при этом оценивали внешний вид легких (степень воздушности, присутствие кровоизлияний) и обращали внимание на наличие пенистых выделений. Для гистологического исследования брали кусочки легких фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Количественные данные обрабатывали статистически с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6,0 и возможностей Microsoft Excel 2007. Определяли p – достоверный уровень значимости, df – число степеней свободы, n – объем выборки, средние величины – M и ошибку средних величин – m . Средние величины при нормальном распределении выражались как $M \pm m$, значимость различий оценивали по коэффициенту Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При микроскопическом исследовании процесс характеризуется образованием в альвеолах и альвеолярных ходах гиалиновых мембран, состоящих из фибрина и других белков. Повреждение альвеолярного эпителия проявляется обширным некрозом альвеолоцитов I типа и обнажением базальной мембраны, что делает возможным выход жидкости и белков в полость альвеол. Повреждение эндотелия проявляется отеком эндотелиальных клеток и расширением межклеточных контактов. В сосудах обнаруживают тромбозмболы.

На периферии мелких бронхов обнаженная базальная мембрана покрывается кубическими альвеолоцитами II типа и плоским эпителием.

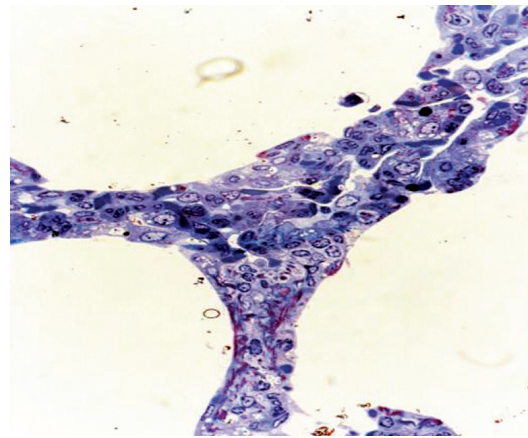


Рис 1. Полутонкий срез. Кубические альвеолоциты II типа и плоский эпителий.

Также в паренхиме легких микроскопически выявляются мелкие воздушные кисты, которые формируют сотовое легкое. Просвет альвеол и альвеолярные ходы подвержены фиброзу, в то время как мелкие бронхи расширены. В лимфатических сосудах, венах и мелких артериях мышечного типа идут фиброз и пролиферация интимы.

При гистологическом исследовании в микроциркуляторном русле легких наблюдали следующие изменения: полнокровие сосудов, переваскулярные очаговые скопления лимфоидных клеток, как в центральных, так и в периферических отделах легких, очаговый диапедез эритроцитов и их выход в полости альвеол и бронхов, дисателектаз. В области корня в переваскулярных тканях отмечался инфильтрат, состоящий преимущественно из мононуклеарных клеток и эозинофилов. Также в легких наблюдали полнокровие и отечность межальвеолярных перегородок.

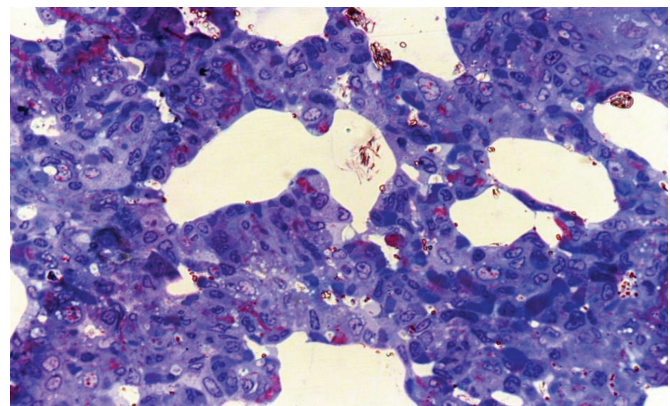


Рис 2. Полутонкий срез. Полнокровие и отечность межальвеолярных перегородок.

В венах отмечалось краевое стояние лейкоцитов, в периферических отделах легких наблюдались очаговые кровоизлияния по типу геморрагического

отека, диapedез эритроцитов, в расширенных лимфатических сосудах увеличение количества малых лимфоцитов, дисагектаз. В периваскулярных отделах корня легкого выявляли обильный интерстициальный отек, нейтрофильную инфильтрацию. В стенках бронхов отмечалась выраженная гиперемия, единичные нейтрофильные лейкоциты. В субплевральных отделах легких обнаруживали явления полнокровия, диapedезные кровоизлияния. Отек легких вследствие повышенной проницаемости вызывается острым обширным повреждением эндотелия легочных микрососудов.

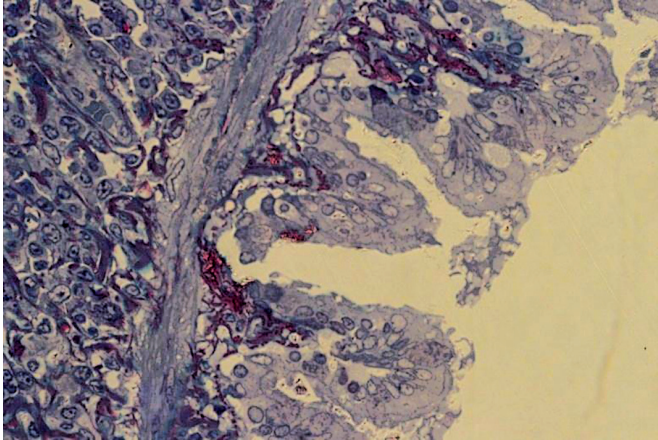


Рис 3. Полутолстый срез. Обильный интерстициальный отек, выраженная гиперемия.

Тяжелый отек легких является характерным ранним признаком острого респираторного дистресс-синдрома, который начинается с острого повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны. Это повреждение является следствием реакции легоч-

ного эндотелия на системный воспалительный процесс.

Выводы: 1. Нарушения проницаемости эндотелия, отек, полнокровие, расстройство микроциркуляции и СОПЛ, уменьшает доставку кислорода и питательных веществ к тканям, приводя к клеточной дисфункции и тяжелым метаболическим нарушениям, вызывая высокую летальность, что и наблюдается в нашем эксперименте. 2. Морфологические изменения в легких, соответствующие воспалительному неспецифическому процессу, снижали функции легких в отношении газообмена, приводя к прогрессированию гипоксии.

Ключевые слова: острое повреждение легких, эндотоксин, альвеолы, аэрогематический барьер.

Литература:

1. Johnson E., Matthay M. Acute lung injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment. // J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010, v.23, p.243-52.
2. Rubenfeld G., Caldwell E., Peabody E., Weaver J., Martin D., Neff M., Stern E. Hudson L. Incidence and outcomes of acute lung injury. // N Engl J Med. 2005, v.353, p.1685-1693.
3. Dowdy D., Eid M., Dennison C., Mendez-Tellez P., Herridge M., Guallar E., Pronovost P, Needham D. Quality of life after acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. // Intensive Care Med. 2006, v.32, p.1115-1124.
4. Goss C., Brower R, Hudson L., Rubenfeld G. Network A. Incidence of acute lung injury in the United States. // Crit Care Med. 2003, v.31, p.1607-1611.
5. Hudson L., Steinberg K. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. Chest. 1999, v.116, p.74-82.
6. Frutos-Vivar F, Ferguson N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. // Semin Respir Crit Care Med. 2006, v.27, p.327-36.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГУБЫ, ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ В ШЕКИ-ЗАГАТАЛЬСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ

Ф.А.Марданлы, А.Н.Мамедов
Национальный центр онкологии, г. Баку

MORBIDITY AND MORTALITY OF LIP, ORAL AND PHARYNGEAL CANCER IN SHEKI-ZAGATALA ECONOMIC REGION

F.Mardanli, A.Mamedov

Analysis of the incidence of the population of Sheki-Zagatala economic region of Azerbaijan Republic revealed that lip, oral and pharyngeal cancer occupies an insignificant place in malignant neoplasms nosology, the value of the extensive index of lip was 0,2% and oral and pharyngeal extensive index were 1,1%. Noting the significant variation in terms of intensive incidence rate (lip-0,3‰, oral and pharyngeal-1,5‰) and the index of prevalence (lip 1,0‰, oral and pharyngeal 7,8‰). Standardization of indicators by age revealed the highest incidence rate in the age group 60-69 years. Mortality rates are relatively high and amounted to the value of total mortality coefficient – lip-0,006‰, and oral and pharynx 0,02‰.

Key words: morbidity, mortality, lip cancer, oral cancer, pharyngeal cancer.

Актуальность. Заболеваемость и смертность от рака органов полости рта и глотки в последние годы имеет тенденцию к росту во всем мире и в структуре онкопатологии составляет 2,3 %. Для рака органов полости рта характерны следующие особенности: быстрый темп роста, раннее метастазирование, низкая эффективность лечения, высокая смертность, достигающая 60-70 % [1]. Агрессивность роста опухолей этой локализации, большая частота развития местных и отдаленных метастазов ведет к высоким показателям одногодичной летальности и низкой отдаленной выживаемости этой категории больных. Все это ставит данную проблему в ряд самых насущных вопросов современной онкологии. Отмечено, что общая пятилетняя выживаемость у больных раком слизистой оболочки полости рта и ротового отдела глотки в I-II стадии составляет до 45%, но уже при III стадии она достигает не более 30%. При IV стадии процесса практически очень мало шансов на длительное излечение от опухолевого процесса. Выживаемость при этой распространенности опухоли составляет всего около 5-11%. [2].

Эпидемиологические исследования выявили существенное различие заболеваемости населения раком полости рта и глотки в отдельных регионах мира. Так, число заболевших злокачественными опухолями полости рта в европейской части России на 100 тыс. населения составляет 1,3-2,7. В странах Средней Азии это число увеличивается до 4,3. В целом по РФ заболеваемость злокачественными опухолями полости рта составляет 2-4% от общего числа злокачественных опухолей человека. В Узбекистане она равняется 8,7%. В Индии злокачественные опу-

холи полости рта составляют 52% от общего числа злокачественных опухолей от всех локализаций. В США такие больные составляют 8% среди всех онкобольных [3].

Выявлено, что частота заболеваемости злокачественными опухолями полости рта связана с определёнными закономерностями: влиянием факторов внешней среды, бытовыми привычками, характером питания. Доказанными факторами риска являются курение, злоупотребление алкоголем, жевание бетеля, определённую опасность представляет постоянное травмирование слизистой оболочки коронкой зуба, пломбой или зубным протезом. Влияние характера питания на заболеваемость заключается в недостатке витамина А, употреблении слишком горячей и острой пищи. Кроме того, в группу риска входят люди, работающие на вредных производствах (воздействие вредных веществ, повышенных температур и др.) [4].

В связи с этим, изучение эпидемиологических аспектов при злокачественных новообразованиях губы, полости рта и глотки (заболеваемости и смертности) в Азербайджанской республике представляется актуальной задачей на пути выработки эффективной стратегии ранней диагностики, профилактики и лечения данной онкологической патологии. Исходя из этого, целью данного исследования явилось изучить распространенность злокачественных новообразований губы, полости рта и глотки и оценить динамику заболеваемости и смертности при данной патологии в Шеки-Загатаальском экономическом регионе в Азербайджанской республике.

Материал и методы исследования. Основой

для проведения настоящего исследования послужили данные статистической формы отчетности №7 «Отчет о злокачественных новообразованиях» МЗ Азербайджанской Республики за 2017 г. В качестве результирующих показателей, позволивших оценить эпидемиологическую ситуацию в изучаемом регионе, были использованы нижеследующие показатели: экстенсивный (%), интенсивный, показатель пораженности, смертность ($^{\circ}/_{0000}$), летальность (%), агрессивность. Данные статистические показатели были рассчитаны по методике, предложенной ВОЗ для количественной оценки состояния здоровья и болезни [5], а также по методикам, применяемым в онкологии [6,7].

Результаты и их обсуждение. Проведенный статистический анализ позволил установить, что в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в данном регионе рак губы занимает незначительное место и по величине экстенсивного показателя составляет у лиц мужского пола 0,5%, случаев заболеваемости данной нозологической формой у лиц женского пола не было отмечено. При этом следует отметить, что наиболее высокие уровни заболеваемости у лиц мужского пола были от-

ных злокачественными новообразованиями губы в изучаемом экономическом регионе, следует отметить относительно невысокий их уровень. Так, если в Шекинском и Гахском административных районах величина общего коэффициента смертности составила $0,01^{\circ}/_{0000}$ и $0,02^{\circ}/_{0000}$ соответственно, то в других районах не были отмечены случаи смертности. При этом величина общерегионального коэффициента смертности составила $0,006^{\circ}/_{0000}$.

Злокачественные новообразования полости рта и глотки в общей структуре заболеваемости также занимают относительно незначительное место, величина экстенсивного показателя которого составила в целом по региону у лиц мужского пола 1,4%, а у лиц женского пола – 0,7%. При этом, наиболее высокие уровни данного показателя как у лиц мужского, так и женского пола отмечены в Огузском административном районе ($6,2\%$ и $2,8\%$ соответственно). Показатель заболеваемости по величине интенсивного показателя также отмечен в Огузском административном районе как у лиц мужского пола, так и женского пола ($9,1^{\circ}/_{0000}$ и $4,6^{\circ}/_{0000}$ соответственно).

Показатели пораженности заболевания представлены на графике 1.

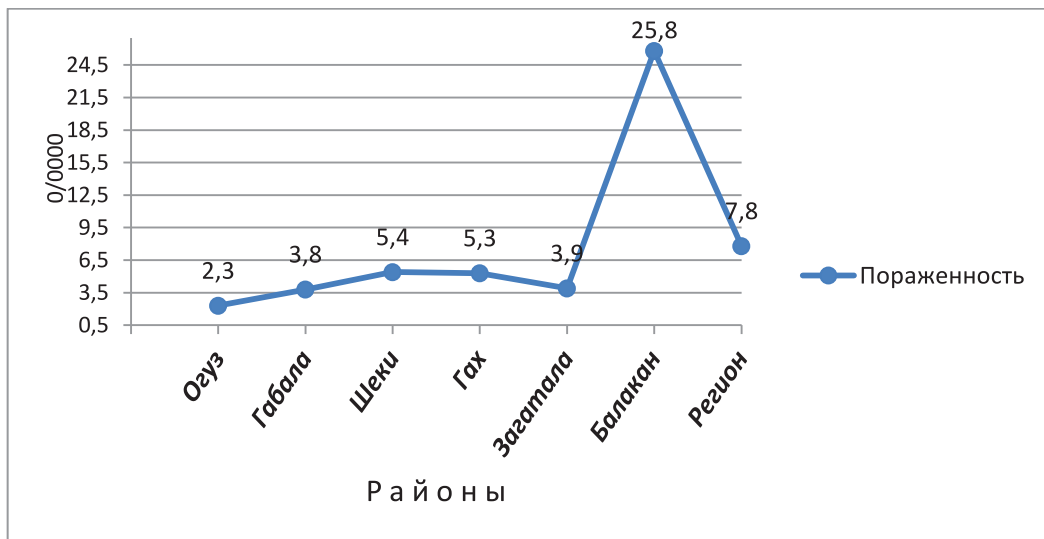


График 1. Показатель пораженности злокачественными новообразованиями полости рта и глотки в различных административно-территориальных районах Шеки-Загатальского экономического региона республики

мечены в Огузском административном районе. Так, величина экстенсивного показателя составила $3,1\%$ при величине интенсивного показателя $4,5^{\circ}/_{0000}$ и показателя пораженности $2,2^{\circ}/_{0000}$. Данные показатели превышали общерегиональные показатели более чем в 2 раза (экстенсивный показатель- $0,5\%$, интенсивный показатель- $0,6^{\circ}/_{0000}$, показатель пораженности- $1,0^{\circ}/_{0000}$).

Не были отмечены случаи заболеваемости раком губы в Габалинском, Загатальском и Балаканском административных районах, где показатель агрессивности составил $0,01$.

Анализируя данные о смертности среди боль-

Как видно из графика 1, наиболее высокие уровни показателя пораженности отмечены в Балаканском административном районе, величина которого превышала общерегиональный показатель более чем в 3 раза ($25,8^{\circ}/_{0000}$ против $7,8^{\circ}/_{0000}$ соответственно). Наиболее низкая величина показателя пораженности отмечена в Огузском административном районе ($2,3^{\circ}/_{0000}$).

Величина общего коэффициента смертности была относительно стабильна во всех административных районах и была равна $0,02^{\circ}/_{0000}$.

Следует отметить на достаточно высокий коэффициент летальности, общерегиональный показа-

тель которого составил 77,7%.

Показатель агрессивности как показатель активности проведенных скрининговых программ был достаточно низок и составил 0,01.

Расчет стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости выявил, что рак губы наиболее часто отмечается у лиц мужского пола в возрастной группе 70 лет и выше ($0,3^{0/0000}$), при общерегиональном показателе, независимо от возраста, $0,6^{0/0000}$.

При злокачественных новообразованиях полости рта и глотки наиболее высокие величины стандартизованного показателя заболеваемости как у лиц мужского, так и женского пола отмечены в возрастной группе 60-69 лет ($1,0^{0/0000}$ и $0,6^{0/0000}$ соответственно). Общерегionalный показатель, независимо от возраста, составил для лиц мужского пола $2,0^{0/0000}$, а для женского пола – $0,9^{0/0000}$.

Выводы:

1. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак губы, а также полости рта и глотки занимает незначительное место, величина экстенсивного показателя которых составляет 0,2% и 1,1%.

2. Величина заболеваемости относительно не высока и составила для рака губы по величине коэффициента интенсивности $0,3^{0/0000}$, по величине пораженности $1,0^{0/0000}$, а для полости рта и глотки $1,5^{0/0000}$ и $7,8^{0/0000}$.

3. Показатель смертности относительно не высок и составил для рака губы- $0,006^{0/0000}$, полости рта и глотки – $0,02^{0/0000}$.

4. Величина показателя агрессивности была не высока как для рака губы, так и рака полости рта и глотки и составила 0,01.

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, рак губы, рак полости рта и глотки.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Нистратов Г. П. Некоторые клинко-биологические особенности рака языка и дна полости рта /Автореферат дисс. на соискание учен. степ. канд. мед. наук, Ростов-на-Дону, 2015, 26 с.
2. Вихлянов И.В. Оптимизация комплексного лечения плоскоклеточного рака полости рта и ротового отдела глотки/ Дисс. на соискание учен. степ. канд. мед. наук, Барнаул, 2005, 288 с.
3. Жидовинов А.В., Михальченко Д.В. Ретроспективный анализ статистических данных заболеваемости злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой локализации / Современные проблемы науки и образования. 2016., № 6.; 9 с.
4. Гайворонская Т.В., Уварова А.Г., Тесленко Л.Г., Уваров И.Б. Заболеваемость и смертность при злокачественных новообразованиях полости рта и глотки в Краснодарском крае //ж. Кубанский научный медицинский вестник, 2013, № 6, с 55-59.
5. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. /Основы эпидемиологии. ВОЗ, Женева, 1994. с. 17-47.
6. Мерабишвили В.И. Индексные оценки деятельности онкологической службы / Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руковод. для врачей, ч.1, СПб, 2011, с.125-138.
7. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии (Методические рекомендации). М.: ФГБУ МНИОИ им.П.А.Герцена, Минздрава РФ., 2014, 40 с.

2013-2018-Cİ İLLƏRDƏ STEREOTAKTİK ŞÜA TERAPİYASI APARILMIŞ XƏSTƏLƏRİN MÜALİCƏ NƏTİCƏLƏRİNİN TƏHLİLİ

A.T.Əliyev, K.İ.Kazımov, R.R.Qaziyeva, G.R.Hacı
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

ANALYSIS OF RESULTS OF PATIENTS TREATED WITH STEREOTACTIC RADIATION THERAPY BETWEEN 2013 AND 2018 YEARS

A.Aliyev, K.Kazimov, R.Kaziyeva, G.Haji

The forms of stereotactic radiotherapy are the stereotactic radiosurgery (SRS) and hypofractionated stereotactic radiotherapy (HSRT). They are supply of delivering a high dose of radiation to the tumor volume and guaranty maximum protection of the surround normal tissues. Currently, researches in this area are being carried in the leading centers all over the world.

Key words: stereotactic radiation therapy, stereotactic radiosurgery, hypofractionated stereotactic radiotherapy, primary-inoperable solid tumors, oligometastasis.

Stereotaktik şüa müalicəsi (SŞM) metodları olan stereotaktik radiocərrahiyyə (SRC) və hipofraksiya olunmuş stereotaktik radioiterapiya (HSRT) yüksək konformal dozalı şüa terapiyasının aparılmasını təmin edən müalicə metodlarıdır (4, 14).

SŞM birincili qeyri- və ya hissəvi-operabel şişlərdə effektiv tətbiq edilməkdədir. Bu zaman xəstələrdə cərrahi əməliyyatın hansısa səbəbdən tam apara bilinməməsi, xəstənin könüllü olaraq cərrahi əməliyyatdan imtina etməsi və ya yanaşı gedən ağır xəstəliklər nəticəsində mümkün olmaması bu müalicə metodunun aparılması üçün göstəriş ola bilər (3,9,10,11,14).

Müxtəlif orqanların metastatik zədələnmələrində son zamanlar tətbiq edilən SŞM xəstələrin əhəmiyyətli dərəcədə həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırır və bəzi hallardahətta həyatı uzatmağa imkan verir. Bundan əlavə, müalicədən sonrakı dövrdə simptomatik dərman müalicəsinə olan ehtiyacı azaldır (5,6,7,13,15).

ABŞ-da aparıcı mərkəzlər tərəfindən RTOG-un (Radiation Therapy Oncology Group) təqdim etdiyi protokollar və tövsiyələr əsasında aparılan şüa müalicəsinin kliniki araşdırmaları aparılır. RTOG-un NRG-BR001 protokolu süd vəzi, ağ ciyər və ya prostat vəzi xərçəngləri zamanı yaranmış oliqometastazlarda tətbiq edilən SŞM-nin effektivliyini öyrənməyə fokuslanmışdır. Bu tədqiqatlar hal-hazırda birinci fazadadır (1,8).

2018-ci ildə EORTC və ESTRO-nun təşkil etdiyi və bir çox Avropa tədqiqat mərkəzlərində aparılması planlaşdırılan oliqometastatik xəstəliklərin müalicəsi üçün yeni metodların hazırlanması məqsədilə "Oligocare" proqramı başlanmışdır (12).

Tək və ya digər metodlarla müştərək aparılan SŞM-nin tətbiqi barədə randomizə olunmuş tədqiqatların sayının azlığı səbəbindən onkoloji xəstələrin müalicəsi ilə əlaqədar bir çox suallar cavablanmış qalır. Bundan

əlavə istifadə olunan müxtəlif SŞM-nindoza və fraksiyalasdırma rejimləri, müalicənin birbaşa təsiri, lokal kontrol, ümumi və residivsiz sağqalma, şüa müalicəsi sonrası yaranan ağırlaşmaların profilaktikası, erkən diaqnostikası və müalicəsi baxımından kifayət qədər öyrənilməmişdir (2,4).

Material və metodlar: Tədqiqata 2013-cü il may ayından 2018-ci ilin oktyabr ayına qədər SRC və HSRT metodları ilə stereotaktik şüa müalicəsi aparılmış 113 pasiyent daxil edilmişdir.

Birincili qeyri-operabel və ya hissəvi-operabel şişi diaqnozu olan pasientlərin sayı 28 olub. Bunlardan 11-i Grade I-III meningioma, 8 eşitmə sinirinin şvannoması, 4 - hipofizin adenoması, 1 - mərkəzi neyrositoma, 2 - kavernoz angioma, 1 - statoakustik sarkoma və 1 - Th12 fəqərənin osteoklastoması diaqnozlandır. 2-25 fraksiya rejimində aparılan şüa müalicəsinin birdəfəlik mənbə dozası 2-12 Qr, cəmi mənbə doza 20-50Qr təşkil etmişdir. Bu pasiyentlərdə terapevtik effekt müalicədən 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60ay sonra aparılan kontrol kliniki müayinələr (KT, MRT) əsasında təyin olunmuşdur.

Tədqiqat populyasiyasına daxil olan digər 85 xəstəyə isə müxtəlif lokalizasiyalı metastazlar səbəbi ilə SŞM aparılmışdır. 1-13 fraksiyada aparılan şüa müalicəsinin birdəfəlik mənbə dozası 3.5-24 Qr, cəmi mənbə doza 8-45 Qr təşkil etmişdir.

Pasiyentlər yaş qruplarına görə təsnif edilmişdir: a) 35 yaşa qədər – 11, b) 36-45 yaş – 14, c) 46-60 yaş – 45, d) 61-74 yaş – 41, e) 75-dən yuxarı – 2 nəfər.

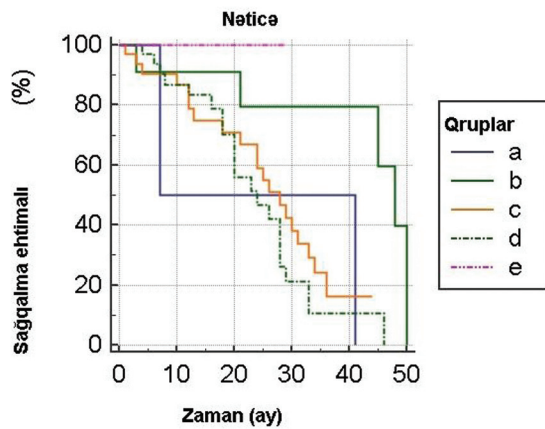
Nəticələr: Birincili qeyri- və ya hissəvi-operabel şişlərinin müalicəsinin təhlili nəticəsində gəlinən qənaət: bütün meningioma və şvannoma, mərkəzi neyrositoma, statoakustik sarkoma və Th12 fəqərənin osteoklastoması diaqnozlu xəstələrdə prosesin stabilizasiyası qeyd edilmişdir. Hipofiz adenoması və kavernoma diaqnozlu xəstələrdə hissəvi reqressiya qeyd edil-

mişdir. Bu qrupxəstələrin heç birindəşüa müalicəsi ilə əlaqədar qeydə alınan fəsad və ağırlaşmalar müşahidə edilməmişdir. Ən uzun müşahidə müddəti meningioma Grade I olan iki xəstədə qeyd olunmuş və 63 ay təşkil etmişdir.

Müşahidə müddətində akustik şvannoması olan bir xəstə yanaşı gedən ürək-qandamar sistemi xəstəliyi nəticəsində vəfat etmişdir. Digər xəstələr müşahidə altında qalmağa davam edirlər.

Metastatik zədələnmələrin müalicəsi məqsədilə aparılan SŞM-dən sonra müşahidə olunan pasiyentlərin sağqalma nəticələrinin statistik analizi aparılmışdır. Yaş qruplarına görə Kaplan-Meyer metodu ilə aparılan orta və median sağqalma göstəricilərinin statistik analizi aşağıda qeyd olunan nəticələri meydana gətirdi: 1) a qrupunda – orta və median sağqalma göstəricisi müvafiq olaraq 24 ay və 7 ay, 2) b qrupunda orta sağqalma göstəricisi 41.5 ay, median dəyər - 48 ay, 3) c qrupunda – müvafiq olaraq 25.8 və 28 ay, 4) d qrupunda – hər iki göstərici 24 ay, 5) e qrupunda –hər iki göstərici 29 ay təşkil etmişdir (şək. 1).

Bütün qruplar nəzərə alındıqda orta və median sağqalma göstəricisi müvafiq olaraq 28.2 və 28 ay olmuşdur.



Şəkil 1

Alınan nəticələrə əsasən ən yüksək sağqalma göstəriciləri ikinci, üçüncü və beşinci xəstə qrupunda qeyd olunmuşdur. Qruplar arasında sağqalma göstəriciləri fərqlərinin statistik dürüstlüyü təsdiq edilmişdir ($P=0,0241$). Daha etibarlı nəticələrin əldə olunması üçün geniş xəstə qrupunu əhatə edən tədqiqatların davam etdirilməsinə ehtiyac vardır.

Açar sözlər: stereotaktik şüa müalicəsi, stereotaktik radiocərrahiyyə, hipofraktsiyalaşdırılmış stereotaktik radioterapiya, birincili qeyri-operabel solid şişlər, oligometastazlar.

ƏDƏBİYYAT

1. Al-Hallaq H.A. et al., Benchmark Credentialing Results for NRG Oncology BR001: The First NCI-Sponsored Trial of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for the Treatment of Multiple Metastases. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017, V.97, p.155–163.
2. Broomfield J.A. et al., Utilization of stereotactic ablative radiotherapy in the management of oligometastatic disease. // Curr. Oncol., 2014, v.21, p.115-117.
3. Bui T.T. et al., Systematic Analysis of Clinical Outcomes Following Stereotactic Radiosurgery for Central Neurocytoma. // Brain Tumor Res. Treat., 2017, v.5, p.10-15.
4. Claudia S. et al., Technical Advances in Radiation Therapy for Brain Tumors // Anticancer Research, 2018, v. 38, p.6041-6045
5. Comito T. et al., Liver metastases and SBRT: A new paradigm? // Rep. Pract. Oncol. Radiother., 2015, Nov-Dec, v.20(6), p.464-471.
6. Habl G. et al., Oligometastases from prostate cancer: local treatment with stereotactic body radiotherapy (SBRT). // BMC Cancer., 2017, v.17, 361 p.
7. Hellman S., Weichselbaum R.R., Oligometastases. // J Clin Oncol. 1995, 13, p.8-10.
8. Kamran A. Ahmed, Javier F. Torres-Roca, Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Oligometastatic Disease, // Cancer Control, 2016, V.23, pp. 21-29.
9. Kim M. et al., Stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic disease in liver. // Biomed. Res. Int., 2014, p.340-478.
10. Koskela K et al., Hypofractionated stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer - first Nordic clinical experience. // Acta Oncol., 2017, v.56, p.978-983.
11. Leroy H. et al., Radiosurgery and fractionated radiotherapy for cavernous sinus meningioma: a systematic review and meta-analysis, // Acta Neurochir., 2018. pp 1–12
12. Nandita M. de Souza et al., Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. // Eur. J. Cancer. 2018, V.91, P. 153–163.
13. Sita T.L. et al., Radiotherapy for cranial and brain metastases from prostate cancer: a systematic review. // J. Neurooncol., 2017, v.25. p.100-110.
14. Tétreau R. et al., Evaluation of response after SBRT for liver tumors. // Rep. Pract. Oncol. Radiother., 2017, v.22, p.170-175.
15. Umberto R. et al., Clinical applications of stereotactic radiation therapy for oligometastatic cancer patients: a disease-oriented approach. // J. Radiat. Res., 2016, v.57, p.58–68.

QIRTLAQ XƏRÇƏNGİNİN ORQANSAXLAYICI CƏRRAHİ MÜALİCƏ METODLARI

*N.V. Kərimova, N.M. Əmirəliyev
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

THE ORGAN – PRESERVED OPERATION TREATMENT METHODS OF LARYNX CANCER

N. Karimova, N. Amiraliyev

The role and productivity of the operation treatment methods of larynx cancer in organ – preserved treatment have been studied in the article. Short history of development of organ – preserved operation of larynx cancer has been described. Life indexes for 5 years of the modern resection methods of the larynx, frequency of relapses and functional results have been researched depending on the localization and spread range of the oedema during the larynx cancer.

Key words: Larynx cancer, treatment, organ – preserved operation.

Qırtlaq xərçənginin funksional cərrahiyyəsinin tarixi 150 ildən çox bir vaxtı əhatə edir. Bu müddət ərzində aparılan çoxsaylı tədqiqat işləri vahid məqsəd və onun həyata keçirilməsinə xidmət edən iki əsas vəzifə - bədxassəli şişin radikal kəsilib götürülməsi və orqanın funksiyasının maksimal saxlanması daşımışdır (1,4,6). Qırtlağın bədxassəli şişinin larinqofissura vasitəsilə abastik kəsilib götürülməsi ilk dəfə 1863-cü ildə Sauns tərəfindən icra edilmişdir. Sonradan bu tipli əməliyyatlar Yıbb (1865), Balassa (1868), Langenbekte (1871), Voskresenskiy M.H. (1890), Maslov Q.A (1893) tərəfindən həyata keçirilmişdir. Qırtlaq xərçənginin müalicəsinin sonrakı mərhələsində şüa müalicəsi üsullarının işlənilməsi və təkmilləşdirilməsi səbəbindən onun orqansaxlayıcı cərrahiyyəsi arxa plana keçdi və yalnız XX əsrin 20-ci illərindən yeni inkişaf mərhələsinə qədəm qoydu. Belə ki, qırtlaq xərçəngi zamanı müxtəlif orqansaxlayıcı əməliyyatlar qırtlağın ön-yan, horizontal rezeksiyaları, hemilaringotomiya icra edildi; Kahler, 1929; Paudov İ.A və Harman M.L., 1930; Hautant, 1930; Zimont D.İ., 1949).

Hal hazırda bu tip əməliyyatlar ilkin variantında istifadə edilməsə də, onlar qırtlağın yan, ön-yan və horizontal rezeksiyalarının müasir variantları üçün bazis rolunu oynadılar. Qırtlaq xərçənginin funksional cərrahiyyəsinin coşğun inkişaf dövrü isə XX əsrin ikinci yarısına təsadüf edir (7,8).

Hal hazırda xərçəngə görə qırtlağın 30-dan çox rezeksiya variantı təklif edilmişdir ki, onlar da bir-birindən az fərqlənir və klassik tip əməliyyatlarının modifikasiyalarıdır.

Çoxsaylı ədəbiyyat məlumatlarına görə qırtlaq xərçənginin orqansaxlayıcı cərrahiyyə müalicəsi zamanı beşillik yaşama göstəricisi xəstəliyin birinci mərhələsində 85-99% (1,5,8,10), ikinci mərhələsində 80-90% (2,3,4,6,12) təşkil edir. Bu qrup xəstələrdə

cərrahi müalicənin onkoloji və funksional nəticələri şişin lokalizasiyası və yayılma dərəcəsi ilə əlaqəlidir.

Qırtlağın səs bağı şöbəsinin T1N0 M0 xərçəngi zamanı icra edilən cərrahi əməliyyatlar qırtlağın bütün funksiyalarının (səs, tənəffüs, ayırıcı) bərpa ilə xəstələrin 85-99%-də beşillik yaşama göstəricisini təmin edir. Qırtlağın səs bağları şöbəsinin T1N0 M0 xərçəngində orqansaxlayıcı cərrahi əməliyyatlardan sonra analoji beşillik yaşama göstəriciləri əldə edilir. Lakin bu mərhələdə aparılan funksional əməliyyatlardan sonra qırtlağın səs funksiyası əksər hallarda qənaətbəxş dərəcədə bərpa olunmur.

Məhdud qırtlaq xərçənginin (T1-T2) vestibulyar şöbəsinin xərçəngi zamanı orqansaxlayıcı cərrahiyyənin onkoloji və funksional nəticələri onun səs bağları şöbəsinə aşağı olub beşillik yaşama göstəricisi T1N0 M0 zamanı 70-85% ,

T2N0 M0 zamanı isə 60-80% (1,3,4,5,10,11) təşkil edir. Bu qrup xəstələrdə daha çox hallarda əməliyyatdan sonrakı ağırlaşmalar müşahidə olunur ki, bu da bir sıra hallarda qırtlağın funksiyalarının bərpa edilməsi müddətini uzadır və bir sıra hallarda xəstələrin kanyula gəzdirməsinə gətirib çıxarır.

Məhdud qırtlaq xərçəngi zamanı orqansaxlayıcı cərrahi əməliyyatların effektivliyinin vacib göstəricilərindən biri residivlərin tezliyidir. Çoxsaylı ədəbiyyat məlumatlarına görə səs bağı və vestibulyar lokalizasiyalı T1N0 M0 qırtlaq xərçəngi zamanı şişin residivi praktik olaraq müşahidə edilmir (2,4). Qırtlağın T2N0 M0 xərçəngi zamanı isə residivlərin rastgəlmə tezliyi səs bağları şöbəsinin xərçəngində 10-15%, vestibulyar şöbənin xərçəngində isə 12-25% təşkil edir (2,3,4,5,12).

Qırtlağın vestibulyar şöbəsinin T2N0 M0 xərçəngi zamanı müalicənin nəticələrinin yaxşılaşdırılması məqsədi ilə əməliyyatdan sonrakı

şüa müalicəsindən istifadə etməklə aparılan kombinə olunmuş müalicə metodu residivlərin sayını azaltmadı, müalicənin funksional nəticələri isə daha da pisləşdi. Bu qrup xəstələrdə orqansaxlayıcı əməliyyatlardan sonra şişin residivi daha çox hallarda şişin qırtlaq üstlüyü və vestibulyar büküş arasında lokalizasiyası zamanı (), şiş prosesinin qalxanabənzər qığırdağa invaziyasının düzgün qiymətləndirilməsi qalxanabənzər qığırdağın şiş prosesi ilə zədələnməsi və şiş prosesinin bağaltı şöbəyə sirayəti zamanı müşahidə edilir (4,5,9).

Beləliklə təqribən eyni beşillik yaşama göstəricilərinə baxmayaraq, məhdud qırtlaq xərçəngi (T1-T2) zamanı şişin residivi cərrahi müalicə metodu ilə müqayisədə şüa terapiyasında 2-3 dəfə çox müşahidə olunur. Ona görə də bir qrup mütəxəssislərin şişin lokalizasiyası və yayılma dərəcəsi zamanı asılı olmayaraq bütün xəstələrə radikal proqramla şüa müalicəsinin vacibliyi haqqında olan mövqeyi inandırıcı görünür. Belə ki, radikal proqramla aparılan şüa müalicəsindən sonra əmələ gələn residivlərin cərrahi müalicəsində orqansaxlayıcı əməliyyatların istifadə tezliyi aşağı düşür. Qırtlağın orqansaxlayıcı cərrahiyyəsinin bir istiqaməti də lazer və mikrocərrahi alətlərdən istifadə etməklə endolaringeal cərrahiyyədir (10,12,13). Son onillikdə kliniki praktika-yə əməliyyat mikroskopu, CO2 lazer və mikroalətlərdən istifadə etməklə qırtlağın endolaringeal əməliyyatlarının tətbiqi az invaziv funksionalqoruyucu əməliyyatların aparılmasına imkan vermişdir (10,12,13). Lakin qeyd etmək lazımdır ki, sərt laringoskoplar vasitəsilə bu tip əməliyyatların icrası qısa müddətli xəstələrdə, osteoxondrozda, trizmdə, böyük ölçülü dildə, burulmuş və ya bükülmüş qırtlaqüstlüyündə çətin olur və ya heç mümkün olmur. Digər tərəfdən xəstələrin müəyyən qismində dişlərin, dilin, udlağın arxa divarının, qırtlağın ön komissurasının travması, endolaringeal borunun alınması kimi yerli ağırlaşmalar müşahidə edilir (10,13). Digər tərəfdən, endolaringeal əməliyyatlar şişin ön komissurada və qırtlaqüstlüyünün fiksə olunmuş nahiyədə lokalizasiyası zamanı lazımi adekvatlığa malik deyildir. Digər tərəfdən qırtlağın səs bağının T1b xərçəngi zamanı endolaringeal lazer cərrahiyyəsi şiş prosesinin ön komissuraya yayılması səbəbindən yüksək mürəkkəb əməliyyat qrupuna aid olub, əməliyyatdan sonrakı dövrdə bitişmələrin və şiş residivlərinin əmələgəlmə riskinin çox olması ilə xarakterizə edilir (12). Xəstələrin bir qrupunda şikəstedici əməliyyata ehtiyac yaranır. Eyni zamanda qeyd etmək lazımdır ki, son illərdə qırtlaq xərçənginin orqansaxlayıcı cərrahiyyəsinə göstərişlər məhdud qırtlaq xərçənginə görə icra edilən şüa müalicəsindən sonra residiv şişi aşkar edilən xəstələr hesabına artmışdır.

Yerli yayılmış qırtlaq xərçəngi (T3 -T4) olan xəstələrin ənənəvi müalicə metodu cərrahi və şüa müalicəsindən istifadə etməklə aparılan kombinə olunmuş müalicə metodudur ki, bu zaman da cərrahi əməliyyatın həcmi qırtlağın tap çıxarılmasından (laringektomiya)

ibarət olur (3,6).

Qırtlaq xərçənginin orqansaxlayıcı cərrahiyyəsinin inkişafında onun şiş prosesinin III mərhələsindən istifadəsinin mümkünlüyünün əsaslandırılması irəliyə doğru böyük addım olmuşdur. Qeyd etmək lazımdır ki, III mərhələli qırtlaq xərçəngində icra edilən orqansaxlayıcı əməliyyatlar zamanı atipik, genişləndirilmiş vertikal və horizontal rezeksiyalar və qırtlağın subtotal rezeksiyası ön plana çıxır (3,4,5,8,9). Lakin qeyd etmək lazımdır ki, bu tip əməliyyatlardan sonra orqanın bir neçə mərhələli rekonstruksiyasına ehtiyac əmələ gəlir, əməliyyatın ablastikliyi risk altında olur, əməliyyatdan sonrakı yerli ağırlaşmaların tezliyi artır, qırtlağın səs, müdafiə və tənəffüs funksiyası ağır pozğunluqlara məruz qalır (13). Lakin bütün bu qeyd edilən çatışmazlıqlar yerli yayılmış qırtlaq xərçəngi zamanı orqansaxlayıcı cərrahi əməliyyatların rolunu inkar etmir və onu perspektiv müalicə metodu kimi xarakterizə etməyə imkan verir (1,4,6,7,8).

Açar sözlər: Qırtlaq xərçəngi, müalicə, orqansaxlayıcı əməliyyatlar.

ƏDƏBİYYAT:

1. Əmirəliyev N.M., Əmiraslanov A.Ə. /Baş-boyun şişləri. Bakı, 2012, 436 s.
2. Амралиев Н.М. О лечебной тактике при раке гортани I-II стадии. //Журнал и Врачебное дело. Киев, 2002, №2, с. 72-76
3. Canis M., Ihler F., Martin A. et. Al. Results of 226 patients with T3 laryngeal carcinoma after treatment with transoral laser microsurgery head Neck, 2014,v.36, p. 652-9.
4. Амралиев Н.М. /Рак гортани. Баку, 2002, 212 с.
5. Кицманюк З.Д., Чайзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Новикова В.А. Тактика лечения рака гортани на совершенном этапе. //Сибирский онкологический журнал, 2010, №2, с. 49-50.
6. Кожанов А.Л. Современные аспекты лечения и реабилитации больных при раке гортани. //Журнал "Опухоли головы и шеи", 2016, №2, с. 17-25.
7. Пачес А.И. /Опухоли головы и шеи. Москва, 2013, 478 с.
8. Фейгин Г.А. Функциональные задачи органосохраняющей хирургии при раке гортани. Вестник Оториноларингологии. 1975, №3, с. 87-91.
9. Prens S., Cramer K, Klussmann Y. et. al. Transoral laser surgery for laryngeal cancer. //Ewr J. Surg. Oncol., 2009, v.35, p. 235-240.
10. Alokso J. Functional surgery in cancer of the larynx : subtotal laryngectomy. //Ann Otolaryngol. 1997, v.2, p. 75-80.
11. Arlene A., Randal S., Andy T. Organ preservation for advanced larynx cancer: Issues and Outcomes. //J. Clin Oncol. 2015, v.29, p. 3262-3268.
12. Carlos M.C., Frank A.B., Alejandra O.V. et al. Complications in CO2 laser transoral microsurgery for larynx carcinomas.// İnt. Arch Otorhinolaryngol, 2016, v.2, p. 151-155.
13. Chung S.Y., Kim K.H., Keum K.C. et. al. Radiotherapy versus cordectomy in the management of early glottic cancer. //Cancer Res. Treat., 2018, v.1, p. 156-163.
14. Genden E.M., Ferlito A., Silver C.E. et. al. Evolution of the management of laryngeal cancer.// Oral Oncol., 2007, v.5, p. 431-439.
15. Pedregal M.D., Sanchez C.M., Lopez F. et. al. Oncological and functional outcomes of transoral laser surgery for laryngeal carcinoma. //Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 2018, v.8, p. 2071-2077.

KƏSKİN LEYKOZLU XƏSTƏLƏRDƏ HƏYAT KEYFİYYƏTİNİN TƏDQIQI XÜSUSİYYƏTLƏRİ

M.S.Mahmudov

B.Ə.Eyvazov adına E.T.Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutu, Bakı ş.

RESEARCH FEATURES OF QUALITY OF LIFE IN ACUTE LEUKEMIA PATIENTS

M. Mahmudov

Quality of life (QOL) is an integral characteristic of physical, social, mental and emotional activity of a person and is based on subjective feelings. In evaluation the effectiveness of treatment, QOL was the second most important predictive factor after the survival of patients. The study of quality of life is carried out with the help of specially developed questionnaires, which are directed to identify curious symptoms based on patient's functional parameters and general health status. The most widely used questionnaires are MOS SF-36 and MDASI. Obtaining accurate data on QOL indicators in patients may provide a reliable assessment of the quality of life at various times, and give opportunity to carry out numerous effective programs to improve prosperity and QOL of patients.

Key words: quality of life, acute leukemia, population, questionnaires, scales, symptoms

Tibb elmində progressiv inkişaf, xəstəliklərin strukturunun dəyişilməsi, yeni dərman preparatlarının və müalicə protokollarının tətbiq edilməsi tibbin digər sahələrində olduğu kimi onkohematoloji, xüsusən də, kəskin leykozlu (KL) xəstələrdə də həyat keyfiyyətinin (HK) öyrənilməsinə zəruri edir. Qəbul edilmiş postulyaya görə HK göstəriciləri müalicənin effektivliyinin qiymətləndirilməsində xəstələrin yaşama müddətindən sonra ikinci ən mühüm proqnostik faktordur. HK-insanın fiziki, sosial, psixi və emosional fəaliyyətinin inteqral xarakteristikasıdır və subyektiv duyğulara əsaslanır [21].

Müalicənin effektivliyinin qiymətləndirilməsi üçün aparılmış geniş laborator və instrumental göstəriciləri özündə əks etdirən tədqiqatların nəticələrindən belə bir fikrə gəlmək olar ki, bu əhəmiyyətli kriteriyalar xəstənin həyat fəaliyyətinin əsas sferalarına dair fiziki, psixoloji, ruh və sosial məlumatları əks etdirmir. Xəstənin verdiyi məlumatlar əsasında dəyərləndirilmiş HK isə kimyəvi terapiyanın başlanmasında, müalicənin müxtəlif mərhələlərində, həmçinin onun başa çatmasından sonrakı yaxın və uzaq dövrlərdə onun ümumi vəziyyətinin ən mühüm göstəricisidir desək yanlışdır. Həyat keyfiyyətinin dəyərləndirilməsinin müasir metodları həm klinik praktikada, həm də klinik tədqiqatlarda qanın bəd xassəli şişləri ilə olan xəstələrin həyat keyfiyyətinin parametrləri haqqında dürüst məlumatlar almağa imkan verir [1,4,18].

Sübut olunmuşdur ki, HK öyrənilməsilə xəstənin nisbi daxili mühiti barədə son dərəcə qiymətli və maraqlı məlumat almaq olur, xəstənin özü öz vəziyyətinin subyektiv qiymətini verir və beləliklə, həkim onun psixosomatik rifahını əks etdirən real mənzərəni təsvir etmiş olur [9,10,11,14].

Hal hazırda tədqiqatçılar onkoloji xəstələrin müalicəsinin aparılmasında həyat keyfiyyətinin qiymət-

ləndirilməsinin vacibliyini qeyd edirlər. HK kriteriyalarından tibbi proqramlarda müalicənin effektivliyinin təyində, dərmanların terapevtik təsiri zamanı eyni effektlər olduqda daha üstün müalicə metodlarının müəyyən edilməsində istifadə olunur. Başqa sözlə müalicədən sonra həyat keyfiyyətinin yaxşılaşdırılması daha dəqiq müalicə taktikasının seçilməsində optimal meyar rolunu oynayır [7,9,10,11].

HK öyrənilməsində tədqiqatın aparılmasına qədər tədqiqat protokolu işlənilib hazırlanmalıdır. HK tədqiqat protokolu tədqiqatın gedişində dəyişdirilməməlidir, onun tələbləri bütün iştirakçılar üçün məcburidir və ancaq tədqiqatın rəhbərinin razılığı ilə dəyişdirilə bilər. HK tədqiqat protokoluna aşağıdakılar daxil edilməlidir: tədqiqatın məqsəd və vəzifələrinin təyini; tədqiqatdan xəstələrin kənarlaşdırılması kriteriyaları; tədqiqat dizaynının hazırlanması; klinik kartların hazırlanması; tədqiqat vasitəsinin təsviri; monitorinqin tələblərinə cavab verən seçim həcmi əsaslandırılması, randomizə olunmuş metodların seçilməsi; cədvəllərdə məlumatların hesabatı; HK tədqiqatının aparılması üçün tövsiyələr.

Məqsəd və vəzifələr aparılacaq metodlara müvafiq tərtib edilməlidir, tədqiqat üçün nəzərdə tutulmuş müddət ərzində yerinə yetirilməlidir. Xəstələrin tədqiqatdan kənarlaşdırılması kriteriyalarının hazırlanması zamanı tədqiqatın məqsəd və vəzifələrinə, sorğu kartının tipinə müvafiq olaraq xəstələrin yaşına diqqət yetirilməlidir. Tədqiqatın nəticələrinə təsir göstərə bildiyindən ağır yanaşı xəstəlikləri olan xəstələri ümumi xəstələr qrupundan kənarlaşdırmaq lazımdır. Tədqiqatın dizaynının hazırlanmasında aşağıdakı bəndlər olmalıdır:

- müəyinə (anket) nöqtələri-tədqiqatın məqsəd və vəzifələrinə, seçilmiş sorğunun xüsusiyyətlərinə uyğun təyin edilməlidir;
- sorğunun doldurulması qaydaları göstərilməlidir

(xəstənin evdə sərbəst özünün doldurulması üçün verilə bilmə, poçt ilə göndərilə bilmə, yaxud da telefonla soruşularaq doldurulub).

Klinik kartlar xəstələrin demoqrafik və klinik xarakteristikasını əhatə etməlidir, məlumat bazasına daxil etmək üçün sadə və əlverişli olmalıdır.

Ədəbiyyatlarda HK qiymətləndirilməsinin müxtəlif metodları verilmişdir. Bu metodlar arasında ümumi qəbul edilmiş və geniş istifadə olunan sorğular vardır. Sorğularda aparılan tədqiqat işinə aid istiqaməti göstərmək, başqa sözlə, tədqiq olunan xüsusiyyətlər vurğulanmalıdır. W. Spidze və həmm. HK qiymətləndirilməsi metodikasının 10 zəruri şərtini vermişdir:

- sadəlik (qısa, aydın başa düşülən);
- həyat keyfiyyətinin daha geniş aspektlərini əhatə etməsi;
- metodikada göstərilən sualların real həyata uyğun gəlməsi;
- HK göstəricisinin miqdar qiyməti;
- həyat keyfiyyətinin onların yaşından, cinsindən, peşəsindən və xəstəliyindən aslı olmayaraq qiymətinin verilməsi;
- yeni yaradılmış metodların dəqiqliyinin müəyyən edilməsi;
- metodların həm xəstələr, həm də tədqiqatçılar üçün eyni dərəcədə əlverişli olması;
- metodikanın yüksək həssaslığı;
- həyat keyfiyyətinə aid məlumatların müayinə zamanı müxtəlif xəstələr qrupunda fərqli olması;
- xüsusi metodların köməkliyi ilə tədqiq olunan xəstələrin müayinəsinin nəticələri ilə həyat keyfiyyəti qiymətinin nəticələrinin korrelyasiyası.

HK tədqiqində seçim həcmının hesablanması mütləqdir. Məlumatların qeydiyyatının cədvəllərdə verilməsi işin planlı aparılmasına, müxtəlif mərhələlərdə yerinə yetirilənlərə nəzarət etməyə tədqiqatçıya köməklik edir.

Həyat keyfiyyətinin öyrənilməsi xüsusi hazırlanmış sorğu kartlarının köməkliyi ilə aparılır. Bu sorğu kartları xəstənin funksional parametrləri və onun ümumi sağlamlıq vəziyyətini ifadə edən maraqlı simptomların aşkar edilməsi əsasında hazırlanmışdır [15,20]. Sorğu kartı ümumi və xüsusi olur. Ümumi sorğu kartlarından əsasən xroniki xəstəliklər zamanı, xüsusi sorğu kartlarından isə konkret nozoloji qruplarda, əsasən də, onkoloji xəstəliklər zamanı istifadə olunur. Ən çox istifadə edilən sorğulara aiddir: MOS SF-36, MDASI, WHO-QoL-100, Sickness Impact Profile, Nottingham Health Profile, Quality of Life index, EUROQOL-EuroQoL qrup (5D), Child Health Questionnaire, PedsQL.

Xəstələrin həyat keyfiyyətinin qiymətləndirilməsi üçün daha geniş istifadə olunanı MOS SF-36 sorğu vərəqəsidir. Sorğu vərəqəsi SF-36 (The MOS-36 Short-Form Health Survey) ABŞ-ın Tibbi nəticələrin Tədqiqi Mərkəzində 1992-ci ildə John E. Ware və Cathy Donald Sherbourne tərəfindən hazırlanmışdır. Sorğu vərəqi 8

şkalada cəmləşdirilmiş 36 sualdan ibarətdir. Hər şkalada olan sualların sayı 2 və 10 arasında dəyişir və hər bir suala müxtəlif variantlarda cavablar verilmişdir. SF-36 sorğu vərəqəsində şkalanın daha yüksək balları HK-nın yüksək səviyyəsinə uyğundur.

Şkalalar 2 göstəriciyə görə qruplaşdırılmışdır: “sağlamlığın fiziki komponenti” və “sağlamlığın psixoloji komponenti”. Sağlamlığın fiziki komponentinə (Physical health-PH) aiddir: fiziki fəaliyyət, fiziki vəziyyətlə şərtlənən gündəlik fəaliyyət, ağrının intensivliyi, ümumi sağlamlıq vəziyyəti. Sağlamlığın psixoloji komponentinə (Mental Health-MH) isə aiddir: psixoloji sağlamlıq, emosional vəziyyətlə şərtlənən gündəlik fəaliyyət, sosial fəaliyyət, həyat aktivliyi. Hər bir şkaladakı ballar xüsusi düstürlərlə hesablanır.

Əsas simptomların qiymətləndirilməsinin MDASI sorğu vərəqəsi onkoloji xəstələrdə əsas simptomları qiymətləndirmək üçün hazırlanmışdır (Cleeland C. et al., 2000). MDASI sorğu vərəqəsi 13 simptomun intensivliyini və HK parametrlərinə onların təsirini qiymətləndirməyə imkan verir. Sorğu vərəqəsinə aşağıdakı simptomlar daxil edilmişdir: ağrı, zəiflik, ürəkbulanma, yuxu pozğunluğu, ruh düşkünlüyü, təngənəfəslik, yaddaş pozğunluğu, iştah pozğunluğu, yuxululuq, ağızda quruluq, qüssələnmə, qusma, keyimə/sancma.

Yuxarıda göstərilən sorğu vərəqələrinin bizim populyasiyanın etnolinqvistik xüsusiyyətlərini nəzərə almaqla Azərbaycan dilində ekvivalent orijinal variantı hazırlanmış, mədəni və dil adaptasiyası aparılmışdır.

Sorğu kartını xəstənin özü doldurur, bununla həyat keyfiyyəti haqqında tədqiqatçıya məlumat verir. Bundan müalicənin effektivliyini artırmaq və müalicə sxemlərinin korreksiyası üçün istifadə edilir. Bu göstərici terapiyanın müvəffəqiyyətli və adekvatlıq kriteriyası ola bilər [9,10, 14,16,19]. Göstərilən sorğu kartları xəstənin vəziyyətini kurs müalicəsi dövründə qiymətləndirmək üçün əvəzilməzdir, xəstənin əhvalının dəyişilməsini obyektiv qiymətləndirməyə imkan verir, həmçinin xəstəliyin klinik parametrlərindən aslı olaraq xəstənin psixosomatik statusunu müəyyənləşdirməyə imkan verir [2,5,17]. Fərdi monitorinq həm müalicə müddətində, həm də xəstənin reabilitasiyası dövründə aparılır [3,17,20].

Ədəbiyyatda bir sıra onkoloji xəstəliklərdə, məsələn süd vəz şişlərində, sümük və bağırsağ şişlərində və s. həyat keyfiyyətinin qiymətləndirilməsinə dair məlumatlara rast gəlinə də kəskin leykoz barəsində bu cür məlumatlar olduqca azdır. Hematoloji xəstələrdə HK göstəricilərinə dair tam məlumatların alınması dinamiki olaraq müalicənin müxtəlif dövrlərdə həyat keyfiyyətinin etibarlı qiymətini verməyə, xəstələrin rifahının və HK-nın yaxşılaşdırılmasına istiqamətlənmiş çoxsaylı effektiv proqramların hazırlanmasına imkan verəcəkdir.

Açar sözlər: həyat keyfiyyəti, kəskin leykoz, populyasiyalar, sorğu kartı, şkalalar, simptomlar.

ƏDƏBİYYAT

1. Грицай Л.Р. Качество жизни больных лимфомами и лейкозами: автореф. дис...канд.мед.наук. Новосибирск, 2007.
2. Лосева М.И., Поспелова Т.И., Солдатова Г.С. и др. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов / Ред. М.И.Лосева. Новосибирск, 2005, 347 с.
3. Новик А.А., Абдулкадыров К.М., Янов Ю.К., Иванова Т.И. современные подходы к исследованию качества жизни в онкологии и гематологии. //Проблемы гематологии и переливания крови. 1999, т.2, с. 45-51.
4. Новик А.А., Иванова Т.И. Исследование качество жизни в медицине. Учеб.пособие/ Под ред. Шевченко. М. ГОТАР-МЕД, 2004.
5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине (3-е изд., перераб. и доп.) / Ред. Ю.Л.Шевченко. М., 2012, 528 с.
6. Новик А.А., Ионова Т.И. Современные стандарты исследования качества жизни в онкогематологии. //Вестн. Межнационального центра исследования качества жизни 2008; т.11–12, 15–18.
7. Aaronson N.K. Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients //Cancer. – 1991, v.67, p.844-950.
8. Andrade V., Sawada N.O., Barichello E. Quality of life in hematologic oncology patients undergoing chemotherapy // Rev. Esc. Enferm. USP.2013, v. 47, p. 355-361.
9. Cancer Patient Survival Report #5, United States Department of Health Education and Welfare, Publ. 1976, No. (NIH) 77-992
10. Coast J., Peters T.J., Richards S.H. and Gunnell D.J.. Use of the EuroQOL among elderly acute care patients.// Quality of Life Research-N.7, 1998, v.1, p.1-10.
11. Detmar S.B., Aaronson N.K. Quality of life assessment in daily clinical oncology practice: a feasibility study // Eur. J. Cancer. 1998, v..34, p.1181-1186.
12. Fitzpatrick R., Fletcher A., Gore S., Jones D., Spiegelhalter D., Cox D. Quality of life measures in health care. I. Applications and issues in assessment // Br. Med. J. 1992, v.305, -№6861. – P.1074-1077.
13. Forth Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research:Abstracts // Quality of Life Research.-1997.-N7/8.-P.613-747.
14. Hicks J.E., Lampert M.H., gerber L.H., Glatstein E., Danoff J. Functional outcome update in patients with soft tissue sarcoma undergoing wide local excision and radiation.// Arch Phys Med Rehabil/-1985, v.66, p.542-543.
15. Julious S.A., George S., Campell M.J. Sample sizes for studies using the short form 36 (SF-36). //J.Epid. Community Health. 1995, v..49, p.642-645.
16. Llewellyn-Thomas H.A., Sutherland H.J., Tibshirani R., Ciampi A., Till j.E., Boyd N.F. Describing health states: Methodological issues in obtaining values for health states.-Med Care.-1984, v..22, p.543-552.
17. Michael M., Tannock I.F. Measuring health-related quality of life in clinical trials that evaluate the role of chemotherapy in cancer treatment // Can. Med. Assoc. J. 1998, v,158, p..1727-1734.
18. Rosenberg S.A. Soft tissue sarcoma of the extremities. In: Surrabaker PH, Nicholson TH, eds. /Atlas of extremity sarcoma surgery, Philadelphia: Lippincott, 1984, p. 1-17.
19. Sugarbaker P.H., Barofsky I., Rosenberg S.A., Gianola F.J. Quality of life assessment of patients in extremity sarcoma clinical trials.// Surgery. 1982, v.91, p.17-23.
20. Tennant A., Hillman M., Fear J., Pickering A. Chamberlain M.A. Are we making most of the Stanford Health Assessment Questionnaire // Br.J.Rheumatol.-1996, v.35,p.574-578.
21. Therasse P. A practical guide to EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) studies. EORTC Data Center, Brussels, - 1996.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ЯИЧНИКОВ В ГЯНДЖА-ГАЗАХСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ

Л.М.Ибишева

Национальный центр онкологии, г.Баку

MORBIDITY AND MORTALITY OF OVARIAN CANCER IN GANJA-GAZAKH ECONOMIC REGION

L.Ibisheva

The level of morbidity and mortality of ovarian cancer in the Ganja-Gazakh economic region was studied. Administrative regions with high and low incidence rate by the magnitude of the coefficients of extensiveness, intensity, prevalence, as well as mortality and lethality rates were identified.

The high level of the incidence of ovarian cancer was founded in the age group of 50-59 years, which was $3,6_0^{/0000}$.

Key words: morbidity, mortality, ovarian cancer

Актуальность. Высокие показатели летальности, отсутствие эффективных методов ранней диагностики и лечения делают рак яичников актуальной проблемой современной онкологии. Рак яичников составляет 4-6% в структуре общей женской заболеваемости злокачественными опухолями и занимает в ней 7 место, а среди гинекологических опухолей - третье после рака тела и шейки матки. За последние 10 лет прирост заболеваемости составил 8,5%, а смертности 8,7%, т.е. смертность растет практически параллельно заболеваемости. [1].

По данным Европейского регистра раковых заболеваний, независимо от методов лечения однолетняя выживаемость составляет 63%, 3-х летняя 41%, 5-и летняя 35%. К сожалению, несмотря на проведение целенаправленных, многоцентровых исследований, выявление больных в ранних стадиях остается низким. Более 60% больных в специализированное онкологическое учреждение поступают в III—IV стадиях[2].

Наивысшие показатели заболеваемости фиксируют в развитых странах Европы (страны Северной Европы, Великобритания) и США: в 1,9 раза выше, чем в развивающихся ($9,4_0^{/0000}$ и $5,0_0^{/0000}$ соответственно). [3].

Причина развития рака яичников, как и большинства злокачественных новообразований других локализаций, остается неизвестной. В то же время, в масштабных популяционных исследованиях были выявлены значимые факторы риска данного заболевания. Наиболее значимыми факторами риска развития рака яичников являются: раннее менархе и поздняя менопауза – риск повышается на 2-7% каждый дополнительный год овуляторной активности, нереализованная репродуктивная функция – женщины, не имеющие детей, имеют значительно более высо-

кий риск рака яичников по сравнению с рожавшими, бесплодие – риск рака яичников у женщин, которым не удалось зачать на протяжении пяти лет, существенно повышен относительно женщин, у которых желанная беременность наступала в течение года. Большое значение в развитии рака яичников в последние годы отводят наследственным факторам. Наиболее частыми генетическими нарушениями, ассоциированными с повышенным риском развития рака яичников являются мутации в гене BRCA 1 и BRCA 2, Риск развития рака яичников на протяжении жизни у носительниц мутации BRCA 1 составляет 59%, BRCA 2 – 16,5% Кроме того, причиной высокой смертности заболевших раком яичников является то, что большинство (75-80%) больных поступают на лечение в запущенных стадиях. Среди пролеченных в ранних стадиях заболевания пятилетняя выживаемость составляет 60-100%, а при третьей и четвертой она не превышает 10%. Все это способствует восприятию рака яичников врачами и больными как заболевания фатального. Между тем, рак яичников относится к заболеваниям высокочувствительным к химиотерапии, успешно поддается комплексному лечению даже в распространенных стадиях. Поэтому ускорение процесса диагностики развитых стадий рака яичников является очень важной задачей практической онкогинекологии. [4].

В этой связи, выявление предполагаемых факторов риска, а также определение теоретических возможностей профилактики данного заболевания является важной предпосылкой для дальнейшего изучения заболеваемости и смертности от рака яичников в Азербайджане.

Целью настоящего исследования явилось изучение эпидемиологической ситуации с заболеваемостью раком яичников в Гяндже-ГАЗАХСКОМ ЭКОНОМИ-

ческом регионе республики.

Материал и методы исследования. Основой для проведения настоящего исследования явились данные, полученные из Управления информатики и

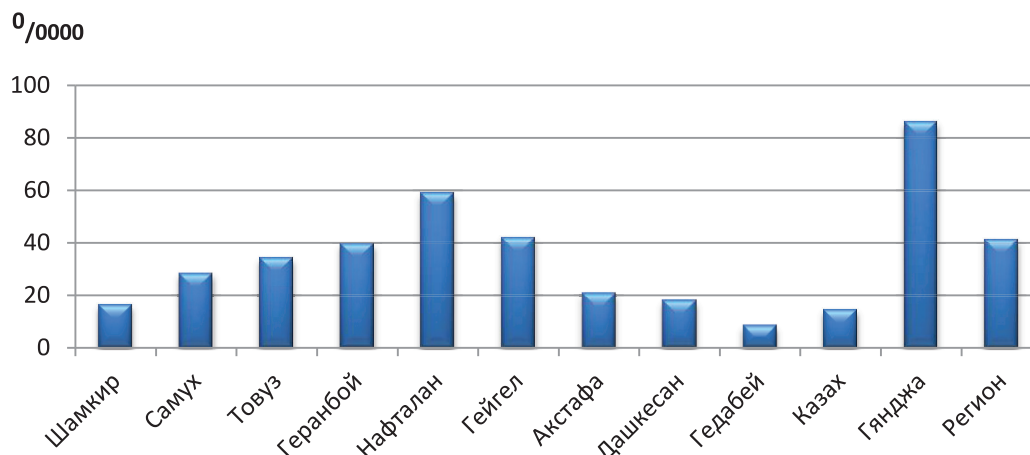


График 1. Показатель пораженности у больных раком яичников в Гянджа-Газахском экономическом регионе

статистики МЗ АР, а также архивные данные НЦО. Для оценки ситуации, позволяющей адекватно представить эпидемиологическую характеристику экономического региона, были использованы статистические показатели, предложенные ВОЗ [5], а также ряд показателей, применяемых в онкологии [6,7].

Результаты и их обсуждение. Проведенный статистический анализ позволил установить, что в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц женского пола рак яичников занимает 3-5 ранговое место, общерегиональный показатель которого составляет по величине экстенсивного показателя 7,7%. Следует отметить значительную вариацию в величинах между административными районами региона (более чем в 6 раз). Так, наиболее высокий показатель отмечен в г.Нафталан, а наиболее низкий – в Таузском административном районе (25,0% против 3,8% соответственно).

Аналогичная картина была отмечена и при изучении величин заболеваемости. Так, при расчете коэффициента интенсивности было установлено, что наиболее высокие величины были установлены в г.Нафталан – 58,8 ‰/0000, а наиболее низкие в Гейгельском административном районе – 3,2 ‰/0000, с разницей более чем в 18 раз.

Показатели заболеваемости ниже общерегионального показателя (9,50 ‰/0000) были отмечены в Таузском, Акстафинском и Газахском административных районах региона (4,7 ‰/0000, 6,8 ‰/0000 и 4,1 ‰/0000 соответственно).

Наряду с расчетом показателя интенсивности был рассчитан показатель пораженности. Известно, что исследование пораженности не дает возможности сделать обоснованные выводы и причинных связей, однако помогает при определении потребностей в медико-санитарной помощи и планировании

служб здравоохранения. Расчет показателя пораженности раком яичников в изучаемом регионе представлен в графике 1.

Как видно из графика 1, относительно высо-

кий показатель пораженности отмечен в г.Гянджа, г.Нафталан и Гейгельском административном районе (86,0 ‰/0000, 58,8 ‰/0000 и 42,8 ‰/0000 соответственно), превышающие общерегиональный показатель (40,8 ‰/0000).

Расчет стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости раком яичника представлен в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, с увеличением возраста больных отмечается увеличение показателя, максимальная величина которого приходится на возрастную группу 50-59 лет. Следует отметить, что в возрастной группе 0-17 лет не были отмечены случаи заболеваемости раком яичников в изучаемом экономическом регионе.

Установлены низкие уровни 5-летней выживаемости в Шамкирском и Таузском административных районах региона (5,9% и 6,9% соответственно), которые были ниже общерегионального показателя более чем в 6 раз (47,5%). Относительно высокие величины 5-летней выживаемости отмечены в Гейгельском административном районе и в г.Гянджа (69,2% и 64,4% соответственно).

Для оценки тенденции в изменении состояния здоровья и тяжести течения болезни нами были рассчитаны общий коэффициент смертности и летальности.

Проведенный статистический анализ позволил установить, что величина общего коэффициента смертности составила в целом по изучаемому региону 0,05 ‰/0000. При этом относительно высокий уровень был отмечен в Шамкирском, а относительно низкий – в Акстафинском административных районах (0,07 ‰/0000 и 0,02 ‰/0000 соответственно).

Общерегиональный коэффициент летальности был относительно невысок и составил 23,3%. Отно-

Таблица 1. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости локальными новообразованиями яичников в Гянджа-Газахском экономическом регионе

Возраст	Интенсивный показатель (‰/0000)	Средний стандарт	Стандарт. показатель (‰/0000)
0-17	-	24384,3	-
18-29	0,7	22698,2	0,1
30-39	1,1	14692,2	0,2
40-49	11,4	13770,9	1,6
50-59	28,4	12756,1	3,6
60-69	41,2	5743,7	2,4
70 и более	26,1	6044,6	1,6
Регион	9,5	100000	9,5

сительно высокие величины были отмечены в Гейгельском и Шамкирском административных районах (75,5% и 53,8% соответственно).

Для оценки показателя активности проведения скрининговых программ нами был рассчитан индекс агрессивности (индекс достоверности учета).

Проведенные исследования позволили установить, что изучаемый индекс находится на среднем уровне (0,5 – общерегиональная величина). Достаточно высокие величины были отмечены в Гейгельском и Таузском административных районах (1,9 и 1,1 соответственно), а низкий уровень – в Самухском административном районе (0,2).

Выводы:

1. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц женского пола рак яичников занимает 3-5 место, экстенсивный показатель которого составляет 7,7%.

2. Величина заболеваемости относительно не высока и составила по величине показателя интенсивности $9,5\text{‰}/_{0000}$, а по величине показателя пораженности $40,8\text{‰}/_{0000}$.

3. Показатель 5-летней выживаемости составляет 47,5%.

4. Уровни смертности относительно невысоки и составили по величине общего коэффициента смертности $0,05\text{‰}/_{0000}$, а по показателю коэффициента летальности – 23,3%.

5. Высокий уровень заболеваемости раком яич-

ников в возрастной группе 50-59 лет требует определенной онкологической настороженности у врачей первичного звена здравоохранения.

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, летальность, рак яичников.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Болдогоева И.М. Совершенствование инструментальных методов в диагностике рака яичников / Автореферат дисс. на соискание уч. степени канд.мед. наук. Уфа, 2007, 24 с.
2. Панаев М.С. Оптимизация комбинированного лечения местнораспространенных форм рака яичников. /Дисс.на соискание уч. степени канд.мед. наук.Ростов-на-Дону , 2008, 130 с.
3. Воробьева Л.И., Свищицкий В.С., Ткаля Ю.Г. Гормональный канцерогенез и обоснование применения гормональной терапии в лечении больных раком яичника (обзор литературы) // «Клиническая онкология» 2013, №1 , с.56-64.
4. Солопова А.Е., Чащин А. А., Солопова А. Г.,Макацария А.Д. Эпителиальный рак яичников. клиническая лекция // «Медицина и здравоохранение», ж.Гинекология, акушерство, репродукция. 2016,т.10,№3,с.53-66.
5. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. /Основы эпидемиологии. ВОЗ,Женева, 1994. с. 17-47.
6. Мерабишвили В.И. // Индексные оценки деятельности онкологической службы/Онкологическая статистика (традиционные методы,новые информационные технологии). Руковод. для врачей, ч.1,СПб, 2011,с.125-138.
7. Петрова Г.В., Грецова О.П.,Каприн А.Д.,Старинский В.В. / Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии (Методические рекомендации). М.: ФГБУ МНИОИ им.П.А.Герцена, Минздрава РФ.,2014, 40 с.

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASINDA 2017-Cİ İLDƏ ƏHALİNİN SÜMÜK VƏ YUMŞAQ TOXUMA SARKOMALARI İLƏ XƏSTƏLƏNMƏSİ

A.Y. Qaziyev, D.A. Zeynalli, F.A. Mərdanlı
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

INCIDENCE OF MALIGNANT TUMORS OF BONE AND SOFT TISSUE SARCOMA IN THE REPUBLIC OF AZERBAIJAN IN 2017

A.Gaziyev, D. Zeynalli, F. Mardanli

The analysis of the incidence of malignant bone tumors and soft tissue sarcoma revealed that this disease is not so common form of malignant tumors, where the value of the extensive index for males was 1,8% and 0,7%, and for females – 1,2% and 0,5%, respectively. The indicators of disease intensity were 2,0 ‰ (male) and 1,4 ‰ (females). Standardization of morbidity by age revealed the greatest increase in morbidity in males both in the case of malignant bone tumors and soft tissue sarcomas were the age group of 50-59 years, and in females, 50-59 and 60-69 years (malignant tumors of bones) and 30-39 and 60-69 years (soft tissue sarcoma). Histologic types of tumor were: for bone sarcomas – osteogen sarcoma 52,44 %, Ewing sarcoma 14,63%, chondrosarcoma 11,59%, patients with PNET tumors 4,88%, parostal sarcoma 3,66%, malignant lymphoma of bone 4,27%, malignant fibrous histiocytoma 5,49%, others 3,05% ; for soft tissue sarcomas - malignant fibrous histiocytoma 49,23%, liposarcoma 12,31%, synovial sarcoma 15,38%, rhabdomyosarcoma 10,77%, malignant mesenchymal tumors 9,23%, others 3,1%.

Key words: bone sarcomas, soft tissue sarcomas, rate of disease.

Sümük və yumşaq toxumaların bədxassəli şişlərinə nisbətən az hallarda rast gəlinir və bu patologiyalar bütün bədxassəli şişlərin 1-2%-ni təşkil edir. Göstərilən şişlərin morfoloji nöqtəyi-nəzərdən çoxmüxtəlifliyi, aqressiv klinik gedişi və müəyyən histoloji tiplərin tez-tez residivverməyə meyilli olması həm erkən, həm də gecikmiş mərhələlərdə xəstəliyin diaqnostikasında olan çətinliklərlə birgə müşahidə edilir. Göstərilən xüsusiyyətlərə görə, eləcə də diaqnostika və müalicə baxımından sümük və yumşaq toxuma sarkomaları klinik onkologiyanın aktual və mürəkkəb sahələrindəndir [1-4, 6, 7, 8, 11, 13]. İl ərzində sümük sarkomalarına düçar olmuş xəstələrin 32-34,5%-i birinci il ərzində ölür. Avropa ölkələrində 5-illik yaşama göstəriciləri 54,2% təşkil edir [9, 12]. Müxtəlif ölkələrdə bu xəstəliklərlə xəstələnmə göstəricilərinin təhlili sümük və yumşaq toxuma sarkomalarının yayılması üzrə epidemioloji vəziyyətin nisbətən qeyri-bərabər olduğunu göstərir. Müxtəlif illər üzrə qeydə alınan xəstələnmə səyyəsinin təhlili ayrı-ayrı illərdə xəstələnmə göstəricilərinin müəyyən qədər fərqləndiyini göstərir. Buna görə Azərbaycanda ayrı-ayrı bədxassəli şiş formaları, o cümlədən, sümük və yumşaq toxuma sarkomaları ilə xəstələnmənin öyrənilməsi və müxtəlif illərdə alınan göstəricilərin müqayisəli təhlili aktualıq kəsb edir.

Tədqiqatın məqsədi. Hazırkı tədqiqatın məqsədi Azərbaycan Respublikasında 2017-ci ildə əhalinin sümük və yumşaq toxuma sarkomaları ilə xəstələnməsinin öyrənilməsindən ibarət olmuşdur.

Material və metodlar. Azərbaycanda 2017-ci ildə əhalinin sümük və yumşaq toxuma sarkomaları ilə xəstələnməsinin öyrənmək məqsədilə həmin il

üçün Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Səhiyyənin İnformasiyalaşdırılması şöbəsindən götürülmüş məlumatların, o cümlədən, “Bədxassəli yenitörəmələr haqqında hesabat”dan (7 №-li forma), zəruri hallarda isə “Ambulator müşahidə kartı” və “Xəstəlik tarixi”ndən götürülmüş materialların elmi-statistik təhlili aparılmışdır. Ümümdünya Səhiyyə Təşkilatı tərəfindən tövsiyyə edilmiş və onkologiyada istifadə edilən tibbi-statistik göstəricilər əsasında xəstələnmə səviyyəsi qiymətləndirilmişdir [5, 10]. Bu zaman xəstələnmənin ekstensivlik (%), intensivlik (‰) və standartlaşdırılmış (‰) göstəriciləri hesablanmışdır.

Nəticələr və müzakirə. 2017-ci ildə Azərbaycanda bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin ümumi strukturunda sümük və yumşaq toxuma sarkomalarının payı aşağı rəqəmlərlə xarakterizə edilmişdir. Belə ki, bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin ümumi strukturunda sümük sarkomalarının payı 1,5%, yumşaq toxuma sarkomalarının payı isə 0,6% təşkil etmişdir. Qeyd edilən ekstensivlik göstəriciləri kişi cinsində qadın cinsinə nisbətən yüksək olmuş və sümük sarkomaları üçün müvafiq olaraq 1,8% və 1,2%, yumşaq toxuma sarkomaları üçün isə 0,7% və 0,5% təşkil etmişdir.

Qeyd edilən qanunauyğunluq intensivlik göstəricilərinin hesablanması zamanı da müşahidə edilmişdir. Belə ki, sümük sarkomaları ilə xəstələnmənin intensivlik göstəriciləri kişi cinsi üçün 2,0‰, qadın cinsi üçün 1,4‰ təşkil edərək kişi cinsində qadın cinsindən 1,4 dəfə yüksək olmuş, yumşaq toxuma sarkomaları ilə xəstələnmənin intensivlik göstəriciləri isə kişi cinsi üçün

0,8‰/10000 qadın cinsi üçün 0,5‰/10000 təşkil edərək kişi cinsində qadın cinsindən 1,6 dəfə yüksək olmuşdur (cədvəl 1).

Cədvəl 1. Azərbaycanca 2017-ci ildə sümük və yumşaq toxuma sarkomaları ilə xəstələnmə göstəriciləri

Yaş qrupları	Xəstələnmənin intensivlik göstəriciləri				Xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəriciləri			
	Sümük sarkomaları		Yumşaq toxuma sarkomaları		Sümük sarkomaları		Yumşaq toxuma sarkomaları	
	K	Q	K	Q	K	Q	K	Q
0-17	0,4	0,5	0,2	0,2	0,1	0,1	0,06	0,05
18-29	0,9	0,5	0,3	0,4	0,2	0,1	0,06	0,08
30-39	0,5	1,1	0,7	0,6	0,08	0,2	0,1	0,1
40-49	2,3	0,9	1,1	0,3	0,08	0,3	0,1	0,04
50-59	5,8	2,2	2,0	0,6	0,7	0,3	0,2	0,08
60-69	6,6	5,0	1,0	1,8	0,4	0,3	0,06	0,1
70 və daha artıq	5,2	4,5	2,6	1,8	0,2	0,2	0,08	0,08
Cəmi	2,0	1,4	0,8	0,5	2,0	1,3	0,7	0,5

Epidemioloji tədqiqat aparılarkən çox hallarda müəyyən bədxassəli şiş formaları ilə xəstələnmə göstəricilərini müxtəlif yaş tərkibinə malik olan əhali qrupları arasında müqayisə etmək zərurəti yaranır. Bu zaman intensivlik göstəricilərinin müqayisəsi müxtəlif yaş tərkibinə malik əhali arasında həqiqi vəziyyəti əks etdirmir. Belə ki, xəstələnmə səviyyəsi əhəlinin yaş təkbindən asılı olur. Buna görə real vəziyyəti əhəlinin yaş tərkibi ilə əlaqədar fərqi aradan qaldıran standartlaşdırılmış göstəricilərin müqayisəsi əsasında qiymətləndirmək olur. Bununla əlaqədar olaraq bizim tərəfimizdən sümük və yumşaq toxuma sarkomaları ilə xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəriciləri də hesablanmış və müqayisə edilmişdir (cədvəl 1). 1-ci cədvəldən göründüyü kimi sümük sarkomaları ilə xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəriciləri kişi cinsi üçün 2,0‰/10000, qadın cinsi üçün 1,3‰/10000 təşkil edərək kişi cinsində qadın cinsindən 1,5 dəfə yüksək olmuş, yumşaq toxuma sarkomaları ilə xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəriciləri kişi cinsi üçün 0,7‰/10000, qadın cinsi üçün 0,5‰/10000 təşkil edərək kişi cinsində qadın cinsindən 1,4 dəfə yüksək olmuşdur.

Xəstələnmənin yaş göstəriciləri (əhəlinin hər 100.000 nəfərinə) 1-ci cədvəldə təqdim edilmişdir. Müvafiq yaş qrupları üzrə kişi və qadın cinsləri üçün xəstələnmənin yaş göstəriciləri aşağıdakı kimi olmuşdur. Sümük sarkomaları üçün: 0-17 yaş – 0,1 və 0,1; 18-29 yaş – 0,2 və 0,1; 30-39 yaş – 0,08 və 0,2; 40-49 yaş – 0,08 və 0,3; 50-59 yaş – 0,7 və 0,3; 60-69 yaş – 0,4 və 0,3; 70 yaş və yuxarı 0,2 və 0,2. Yumşaq toxuma sarkomaları üçün: 0-17 yaş – 0,06 və 0,05; 18-29 yaş – 0,06 və 0,08; 30-39 yaş – 0,1 və 0,1; 40-49 yaş – 0,1 və 0,04; 50-59 yaş – 0,2 və 0,08; 60-69 yaş – 0,06 və 0,1; 70 yaş və yuxarı 0,08 və 0,08. Göründüyü kimi xəstələnmənin yüksək yaş göstəriciləri sümük sarkomaları zamanı kişi cinsində 50-59, qadın cinsində isə 50-59 və 60-69 yaş qruplarında qeydə alınmışdır. Xəstələnmənin yüksək yaş göstəriciləri yumşaq toxuma sarkomaları zamanı kişi cinsində 50-59, qadın cinsində isə 30-39 və 60-69 yaş qruplarında qeydə alınmışdır.

Şişin histoloji tipindən asılı olaraq sümük və yumşaq toxuma sarkomalı xəstələrin paylanması aşağıdakı kimi olmuşdur. Sümük sarkomaları üçün: osteogen sarkoma 52,44%, Yüngül sarkoması 14,63%, xondrosarkoma 11,59%, primitiv neyroektodermal şiş (PNET) 4,88%, parostal sarkoma 3,66%, sümüyün bədxassəli limfoması 4,27%, sümük

fibroz histiositoması 5,49%, digərləri 3,05%; yumşaq toxuma sarkomaları üçün – bədxassəli

fibroz histiositoma 49,23%, liposarkoma 12,31%, sinovial sarkoma 15,38%, rabdomiosarkoma 10,77%, bədxassəli mezenximal şişlər 9,23%, digərləri 3,1%.

Açar sözlər: Sümük sarkomaları, yumşaq toxuma sarkomaları, xəstələnmə göstəriciləri

ƏDƏBİYYAT

1. Əmiraslanov Ə.T., Qaziyev A.Y. Sümük şişləri. /Azərbaycan Ensiklopediyası Bakı, "Təbib", NPB, 1997, 480 s.
2. Əmiraslanov Ə.T., Qaziyev A.Y., Əmiraslanov A.Ə. Azərbaycanca əhəlinin sümük sarkomaları ilə xəstələnməsi // Azərbaycanca tibb elmi və praktik səhiyyənin müasir nailiyyətləri./ Elmi əsərlər toplusu, Bakı, 2003, I cild, s. 66-73
3. Qaziyev A.Y. Azərbaycanca bədxassəli şişlərin epidemiologiyası, tibbi, demoqrafik və sosial-iqtisadi aspektləri. /Tibb elmləri doktoru alimlik dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiya. Bakı, 2005, 412 s.
4. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000г. / В книге: М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000г. М.: РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, 2002, с. 85-218
5. Биглхол Р., Бонита Р., Къельстрем Т. / Основы эпидемиологии. ВОЗ, Женева, 1994. с. 17-42.
6. Н.Н. Трапезников, Е.М. Аксель. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения различных стран мира. /Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность), Москва, 2001, с. 284-289.
7. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых: /Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001, 640 с.
8. Махсон А.Н. Реконструктивная и пластическая хирургия в ортопедии и онкологии // Вестник травматологии, ортопедии, 1998, №1, с.17-20.
9. Мерабишвили В.И. Индексные оценки деятельности онкологической службы / Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руковод. для врачей, ч.1, СПб, 2011, с.125-138
10. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. /Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. ФГБУ МНИОИ им. П.Герцена МЗ РФ: Методические рекомендации, М., 2014, 40 с.
11. Поддубный И.В. /Онкология. М.: МЕДпресс-информ, 2009, 768 с.
12. С.З.Фрадкин, Э.А.Жаврид и др. Пути повышения эффективности лечения злокачественных опухолей костей./ Матер. I съезда онкологов стран СНГ, Москва, 1996, ч.2, с.417.
13. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель, /Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012г. под редакцией М., Издательская группа РОНЦ, 2014, 226 с.

SPORADİK SİNHRON BİLATERAL BÖYRƏKLƏRİN HƏCMLİ TÖRƏMƏLƏRİ: KLİNİK MÜŞAHİDƏLƏRİMİZ VƏ SEÇİLƏN MÜALİCƏ TAKTİKASI HAQQINDA

A. M. Bağırov

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

SYNCHRONOUS SPORADIC BILATERAL RENAL MASSES: OUR CLINICAL EXPERIENCE AND TREATMENT OPTIONS

A. Bağırov

If we exclude metastatic tumors of the kidney, the main forms of bilateral kidney tumors among benign are angiomyolipoma, and among the malignant are renal cell carcinoma of the kidney.

Bilateral renal angiomyolipoma is a rare entity, usually associated with tuberous sclerosis. We observed and performed simultaneously partial nephrectomy on both sides of a 58-years-old female patient with bilateral renal angiomyolipoma not associated with tuberous sclerosis. The patient had intratumoral hemorrhages from the side where the size of the tumor was above 7 cm and pain from the corresponding side. Synchronous renal cell cancer occupies about 0.3-2.6% of all malignant tumors of the kidney and often have a primary multifocal nature. Furthermore, many patients with synchronous bilateral RCC are treated with imperative nephron-sparing surgery to avoid the need for dialysis. We observed a patient with bilateral renal cell carcinoma of the kidney: a right-sided tumor larger than 15 cm and a tumor from the upper pole of the left kidney measuring 5.8 cm. The patient had severe type 2 diabetes mellitus and had a total profuse hematuria. Radical nephrectomy with transperitoneal access and polar resection of the upper pole of the left kidney using 12 minute ischemia and anti-ischemic protection with mannitol allowed us to avoid renal failure.

Key words: bilateral angiomyolipoma; bilateral renal carcinoma; partial nephrectomy

Kliniki praktikada nisbətən çox rastlanan hər iki böyrəyin eyni zamanda aşkar edilən həcmli törəmələrinə metastatik xərçəng, limfoproliferativ xəstəliklər, böyrəyin polikistik xəstəliyi, angiomyolipomalar, renal infarktlar və renal abseslər aid edilir. Daha az rastlanan bilateral renal törəmələr olaraq keçid hüceyrəli və böyrək hüceyrəli karsinoma, onkositoma və hematoma göstərilir (1). Metastatik böyrək xərçəngi son mərhələ ağciyər, süd vəzisi, mədə xərçənglərində, melanomada daha çox rast gəlinir və əksər hallarda bilateral, asimptomatik olur. Böyrəklər hemopoetik və retikuloendotelial sistemdən sonra limfomaların ən çox rastlanan lokalizasiyasıdır, renal tutulum non Hodkins limfomalar zamanı 30% rastlanır və daha çox bilateral olur (2). Leykozların son mərhələsində təqribən 52% hallarda ikitərəfli böyrəyin həcmli törəmələri şəklində metastazlar aşkar edilir (3).

Angiomyolipoma böyrəyin ən yayılmış mezenximal xoşxassəli törəməsidir və bütün renal neoplazmların təqribən 0.7-2%-ni təşkil edir. Angiomyolipomalar qan damarlarının, saya əzələ toxuması hüceyrələrinin və piy toxumasının müxtəlif nisbətdə qarışığından ibarət, təqribən 30% multipl, 15% bilateral və daha çox qadınlarda rastlanan törəmələrdir (4,5).

Renal hüceyrəli karsinoma (RHK) yetkin şəxslərdə rastlanan bədxassəli törəmələrin 2-3%-ni təşkil edir.

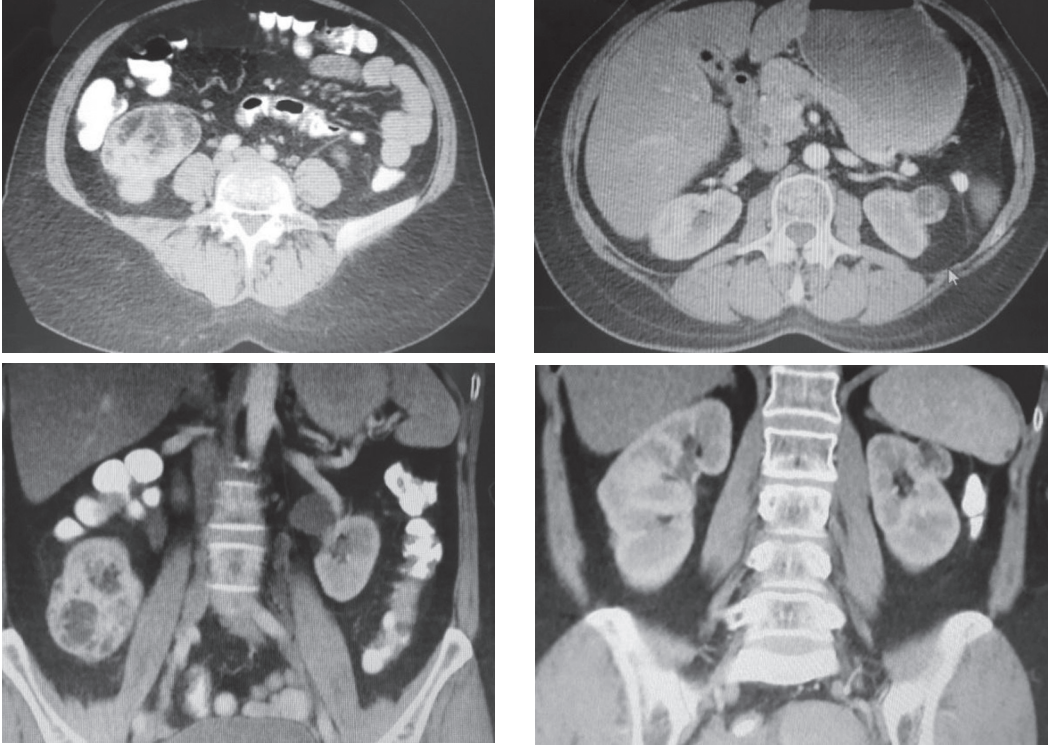
Əksər hallarda böyrək şişləri bir böyrəkdə inkişaf edir, lakin 0.3-2.6% hallarda bilateral renal hüceyrəli karsinoma aşkar edilir (6).

Klinik material: Bu məqalədə böyrəklərin bilateral həcmli törəmələrinə bağlı iki klinik müşahidəmizi: tuberoz skleroz olmayan xəstədə sporadik forma hər iki böyrəyin angiomyolipoması və hər iki böyrəyin sinxron renal hüceyrəli karsinoma diaqnozları ilə cərrahi müalicə alan 2 xəstəni müzakirə edirik.

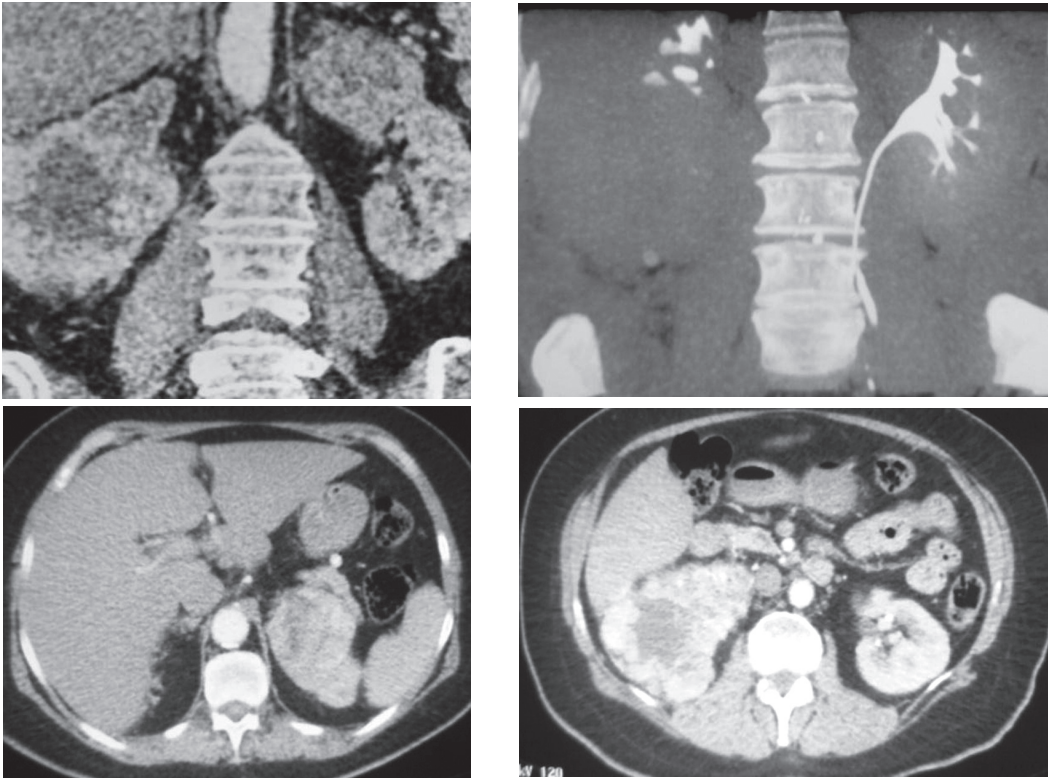
1. Xəstə-58 yaşlı qadın sağ bel nahiyəsində olan küt ağrı şikayəti ilə müraciət edib, ağrılar 1 həftə öncə qəflətən başlayıb və intensiv hal alıb. İnyeksiya şəklində ağrıkəsicilər təyin edilib. Qanın ümumi və biokimyəvi analizləri, laxtalanma və İNR göstəriciləri norma daxilindədir, 4 ildir II tip şəkərli diabet ilə xəstədir. Kompüter tomoqrafiya müayinəsində sağ böyrəyin alt qütbündən inkişaf edən 7.6 X 6.3 X 5.8 sm ölçülərə malik və sol böyrəyin üst qütbündə 3.8 X 3.5 X 2.4 sm ölçülü daxili dansitəsi -35 il +80 HU arasında dəyişən heterogen strukturalı törəmələr aşkar edilib. Yekun rəydə sağtərəfli intratumoral qansızma ilə bilateral renal angiomyolipoma diaqnozu qoyulmaqla bərabər, renal hüceyrəli karsinomanın istisna edilməsi tövsiyə edilmişdir. Xəstəyə ikitərəfli parsial nefrektomiya əməliyyatına qərar verilmişdir. Xəstəyə sağ böyrəyin alt qütbünün polyar parsial nefrektomiyası (işemiya müddəti 15

dəqiqə, 20%-li 200 ml mannitol ilə antiişemik qoruma) və sol böyrəyin üst qütündəki törəmənin damar ayaq-cığı sıxılmadan pazvari rezeksiyası əməliyyatı həyata keçirilmişdir. Əməliyyatdan sonrakı dövr fəsadsız keçmişdir. Patohistoloji müayinədə sağ böyrəyin daxili qansızmalara malik iri ölçülü (T2) angiomiylipoması və sol böyrəyin üst qütünün T1a angiomiylipoması təyin edilmişdir.

2. Xəstə 63 yaş, qadın sağ bel nahiyəsində küt ağrılar, total hematuriya şikayətləri ilə 2 həftə əvvəl Gürcüstan respublikası Tbilisi dövlət universitetinin klinikasına qəbul edilib. Qan analizlərində anemiya (Hb – 82 q/l), trombositoz ($450 \times 10^9/l$), minimal kreatininemiya (129 mkmol/l) aşkar edilib. Kompüter tomografiya müayinəsində sağ böyrəyin bütün toxumasına yayılmış, paranefral toxumaya və kasa-ləyən sistemə invaziya



Şəkil 1. Xəstə -58 yaş, bilateral renal angiomiylipoma



Şəkil 2. Bilateral RCC olan 62 yaşlı qadın xəstənin kompüter tomografiyası

etmiş ölçüləri 15.6 X 11.2 X 8.5 sm olan törəmə, sol böyrəyin üst qütbündən inkişaf edən 5.8 X 4.6 X 4.9 sm ölçülərə malik törəmə aşkar edilib. Xəstədə yanaşı olaraq ağır gedişə malik II tip şəkərli diabet (15 ildir) aşkarlanıb (qlükoza 450 mq/ml). Müalicə taktikasının seçilməsində yaranan çətinliklərlə bağlı xəstə 12 günlük simptomatik müalicə və müşahidədən sonra ölkəmizə geri dönərək klinikamıza müraciət edib. Xəstəyə sağ böyrəkdə kasa-ləyən sisteminə invaziya edərək hematuriya ilə ağırlaşmış hər iki böyrəyin renal hüceyrəli karsinoması, anemiya diaqnozu qoyulmuşdur. Xəstəyə sağtərəfli radikal nefrektomiya (transperitoneal Şevron kəsiyi ilə), sol böyrəyin üst qütbünün polyar parsial nefrektomiyası (işemiya müddəti 12 dəqiqə; böyrək ayaqçığı sıxılmadan həməən öncə 20%-li 200 ml mannitol, damar sıxıcısı açıldıandan həməən sonra 40 mg furosemid vena daxili yeritməklə antişemik qoruma) icra edilib. Peroperativ və postoperativ dövr ağırlaşmasız keçib. Patohistoloji diaqnoz: RCC, şəffaf hüceyrəli variant, Furhmann 3. sağ T2N0M0, sol T1bN0M0. Əməliyyatdan sonra renal funksiya adekvatdır (kreatinin 81 mkmol/l). Kafi vəziyyətdə müşahidə altındadır.

Klinik nəticələrin müzakirəsi: Renal angiomioliomalar əksər hallarda böyük ölçülərə çatana qədər asimptomatik gedişə malik olur, 4 sm-dən böyük ölçülərdə 13% hallarda intratumoral və ya peritonarxası hemorragiyalara bağlı ağrı ilə özünü biruzə edər. Angiomioliomalar ağır genetik xəstəliklər: Von Recklinghausen, Von Hippel Lindau sindromları, böyrəklərin autosomal dominant polikistik xəstəliklərində və Tuberos sclerososis zamanı rastlana bilər (4). Tuberos sclerososis zehni inkişafın geri qalması, epilepsiya, dəri hamartoması, dəri ləkələri, barmaqlarda dırnaq altında fibromalar ilə yanaşı 80% hallarda daha çox multipl və bilateral olmaqla böyrək angiomioliomaları ilə özünü göstərir.

Son dövrlərdə diaqnostikanın (USM, KT) yaxşılaşması ilə həm genetik, həm də sporadik forma angiomioliomalar daha sıx aşkar edilir (hər 10 000 yetkin şəxsə 13 angiomioliomalı xəstə). Xəstəlik ağrı, peritonarxası hemorragiya, hemorragik şok, hematuriya, hipertoniya, palpasiya edilən kütlə, anemiya, pielo-nefritin kəskinləşməsi, temperaturun yüksəlməsi kimi kliniki əlamətlər ilə özünü göstərə bilər. Bizim kliniki müşahidəmizdə intratumoral qansızmaya bağlı sağ bel nahiyəsində intensiv ağrılar xəstəliyin ilkin kliniki əlaməti olmuşdur.

Kompyuter tomoqrafiyada angimiolioma üçün xarakterik əlamət piy toxumasının olmasına bağlı törəmənin çox hissəsində toxuma sıxlığının aşağı olmasıdır (mənfəi Hounsfield vahidi). Kontrast yeridildikdən sonra törəmədə patoloji qan dövrəni aşkar edilir. Saya əzələ komponentinin olması hipersellulyarlıq, pleomorfizm, artmış mitotik aktivlik ilə üzə çıxar, bu da leyomiosarkoma diaqnozu ilə diferensiasiya zərurəti yaradır. Digər tərəfdən törəmənin ekstrarenal böyüməsi, renal

venaya invaziyası və intratumoral qansızma, əməliyyat zamanı spesifik sarı rəng renal hüceyrəli karsinoma şübhəsi yarada bilər(4). Digər tərəfdən angiomioliomalar ilə birlikdə eyni böyrəkdə və ya kontrateral tərəfdə renal hüceyrəli karsinoma olan klinik müşahidələr təsvir edilmişdir (5). Bizim müşahidəmizdə olan xəstədə KT müayinəsində müəyyən sahələrdə mənfəi HU ilə özünü göstərən piy elementləri aşkar edilməklə yanaşı renal hüceyrəli karsinomanı istisna edilmirdi.

Müalicə taktikasına gəldikdə hər iki böyrəkdə həcmli törəmənin olması və xəstədə şəkərli diabet olması, sağ böyrəkdə T2 törəmənin daha çox ekstrarenal böyümüş olması ikitərəfli nefronqoruyucu taktikanın seçilməsinə göstəriş olmuşdur.

Renal hüceyrəli karsinomanın eyni zamanda və ya ilk 6 ay ərzində hər iki böyrəkdə aşkar edilməsi sinxron RHK, 6 ay müddətindən sonra ikinci böyrəkdə aşkar edilməsi metaxron RHK olaraq dəyərləndirilir (7). İkitərəfli böyrək karsinomalarının təqribən yarısı sinxron, digər yarısı metaxron olaraq inkişaf edir. Digər tərəfdən renal karsinomanın yaranması ilə aşkar edilməsi arasında illərlə vaxt keçdiyinə görə və bizim xəstədə olduğu kimi mərhələsi, ölçüləri və invaziya dərəcəsinə görə müxtəlif illərdə yaranmağa başladığı aşkar olduğu hallarda bu törəmələrin sinxron adlandırılmasının nə qədər doğru olduğu müzakirə olunmalıdır.

Bilateral RHK-nın daha çox hallarda Von-Hippel Lindau sindromu olan xəstələrdə sindroma xas digər törəmələr və əlamətlər ilə birlikdə rastlandığı bilinir. Sporadik bilateral RHK nisbətən nadirdir, histoloji tipinə gəldikdə isə bilateral törəmələr arasında papilyar variant üstünlük təşkil edir. Eyni zamanda hər böyrəkdə rastlanan karsinomanın fərqli histoloji variantlara malik olması da nadir deyildir(5). Bilateral renal hüceyrəli karsinomanın monolaterala nisbətən daha çox hallarda multifokal olduğu təsbit edilmişdir ki, bu da nefron qoruyucu taktikanı çətinləşdirən amillərdən biri hesab edilməlidir. Törəmənin ilkin olaraq multifokal olması nefron qoruyucu taktika seçildiyində residiv riskini artırır və bu xəstələrin daha sıx təqibini zəruri edir. Ədəbiyyatda multifokallığın yaşama müddətinə təsirinin olmadığı haqqında məlumat olsa da (8), fikrimizcə multifokallıq istər şişdən azad yaşama müddətinə, istərsə də ümumi sağqalma müddətinə birbaşa təsir edəcək əsas faktorlardan biridir.

Müalicə taktikasına gəldikdə bilateral renal hüceyrəli karsinomada əsas məqsəd törəmənin rezeksiya edilərək xaric edilməsi ilə yanaşı imkan daxilində xəstənin böyrək toxumasının maksimum qorunmasından ibarətdir. Əməliyyatlar bir mərhələdə və ya xəstənin ümumi vəziyyəti imkan vermədiyində iki mərhələdə həyata keçirilə bilər. Blute ML və b. bu qrup xəstələrin 70%-də əməliyyatı bir mərhələdə həyata keçirmişlər və perioperativ ağırlaşmaların birtərəfli böyrək törəmələrinə görə əməliyyatlardan daha sıx rastlanmadığını bildirmişlər (8). Həmin müəlliflər bilateral böyrək

karsinomasına görə icra edilən əməliyyatlardan sonra hemodializə göstərişin 10% hallarda yarandığını qeyd edirlər.

Kliniki praktikada əksər hallarda bilateral törəmənin hər iki tərəfdə müxtəlif mərhələdə olduğu müşahidə edilir ki, bu da ikitərəfli nefron qoruyucu taktikanın seçilməsi imkanlarını məhdudlaşdırır. Xüsusi ilə törəmənin bir tərəfdən klinik əlamətlərin ön plana çıxdığı gecikmiş mərhələdə aşkar edilməsi seçiləcək müalicə taktikası cəhətdən ciddi əhəmiyyət kəsb edir. Bizim müşahidəmizdə sağ böyrək törəməsinin 15 sm-dən böyük ölçülərə çatmış olması, və şişin kasa-ləyən sisteminə invaziya edərək total profuz hematuriya səbəb olması həmin tərəfdən radikal nefrektomiya əməliyyatının seçilməsini zəruri edirdi. Sol böyrəyin üst qütbündən inkişaf edən T1b mərhələsində olan törəmənin qısa işemiya müddəti və antiişemik qoruma tətbiq edilərək rezeksiya edilməsi böyrəyin yaxın postoperativ dövrdə fəaliyyətini qorumağa imkan yaratmışdır. Bu cəhətlərdən təqdim etdiyimiz klinik müşahidə əhəmiyyətlidir və nəzərə alsaq ki, xəstəmiz II tip ağır gedişə malik şəkərli diabet xəstəsidir, böyrək çatışmazlığı yaratmadan cərrahi əməliyyatın yerinə yetirilmiş olması uğurlu bir nəticədir.

Nəticə etibarlı ilə, təqdim etdiyimiz böyrəyin sporadik sinxron bilateral neoplazması aşkar edilən 2 xəstəni əhatə edən klinik müşahidələrimiz nisbətən az rastlanan patolojiyaların gedişi, diaqnostikası, seçilən müalicə taktikaları, əldə edilən nəticələr cəhətdən gələcək kliniki praktikada nəzərə alınmalıdır.

Açar sözlər: bilateral renal angiomyolipoma, böyrəklərin bilateral həcmli törəmələri, qismən nefrektomiya

ƏDƏBİYYAT:

1. Anjali R, Ott Le, Silverman PM, Kundrab V. Common and uncommon bilateral adult renal masses. //Cancer Imaging. 2012, v12,p.205–211.
2. Kose F, Sakalli H, Mertsoylu H, et al. Primary renal lymphoma: report of four cases.// Onkologie. 2009,v.32,p.200–202.
3. Hilmes MA, Dillman JR, Mody RJ, Strouse PJ. Pediatric renal leukemia: spectrum of CT imaging findings. //Pediatr Radiol. 2008,v.38,p.424–430.
4. Blick C, Ravindranath N, Muneer A, and Jones A. Bilateral Renal Angiomyolipomas with Invasion of the Renal Vein: A Case Report. //The Scientific World Journal 2008,v.8, p.145–148.
5. Khallouk A, Ahallal Y, Doublali M, Tazi MF et al. Concurrent Bilateral Renal Angiomyolipoma and Renal Cell Carcinoma in a Patient With Tuberous Sclerosis Complex. //Rev Urol. 2009, v. 11,p. 216–218.
6. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size.// J Urol. 2003, v.170, p.2217–2220.
7. Klatte T, Wunderlich H, Patard J. Et al. Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience; //B J U International 2007, v100, p.21 – 25.
8. Blute ML, Itano NB, Cheville JC, Weaver AL, Lohse CM, Zincke H. The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renalcell carcinoma.// J Urol 2003,v.169, p.1276–81.

QIDA BORUSU XƏRÇƏNGİNİN AŞKARLANMASINDA QEYRİ-ŞÜA DİAQNOSTİK METODLARIN ROLU

*N.S Şahməmmədov, G.H Qəmbərova, İ.N Şahməmmədli.
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

THE ROLE OF NONE X-RAY METHODS IN THE REVEALING OF ESOPHAGEAL CANCER

N.Shahmamedov, G.Gambarova, I.Shahmamedli

Apart from instrumental methods of investigation ,morphological ,immunocytochemical methods enable to reveal esophageal cancer at the early stage.It contributes to defermine the level of development , course of cancer and individual algorithm of treatment.

Keys words: esophagus, cancer, X-ray methods, metastasis, biopsy morphological ,immunocytochemical methods.

Şüa diaqnostikası metodlarının istifadə edilməsi şişin maliqnezasiyasının erkən mərhələlərinin aşkar və təyin edilməsi, həmçinin qida borusunun histoloji törəmələrinin və ya şiş toxumasının tiplərinin ayırd edilməsi üçün nəzərdə tutulmamışdır. Bu konkret vəzifənin həlli məqsədilə biopsiya, molekulyar-bioloji və sitoloji diaqnostik metodlardan istifadə edilir ki, onların əksəriyyəti şiş hüceyrələrinin konkret bioloji xüsusiyyətlərini, onların proliferasiyasının spesifikliyini, sonradan metastazlaşma və invaziya qabiliyyətini səciyyələndirir [2].

Barrett qida borusunun diaqnostikasında müxtəlif immunohistokimyəvi metodların tətbiqi yüksək informativ metod sayılır, spesifik markerlərin istifadə olunması isə (xüsusilə də 7 və 20 sitokeratinlərin) 100% halda operativ şəkildə düzgün diaqnoz qoymağa imkan verir [1].

Son dövrlərdə tədqiqatçıların və onkoloqların diqqəti plazminogenin aktivləşməsi sisteminə və mürəkkəb proteolitik kaskada yönəlmişdir, sonuncu böyüyən bədxassəli şişi əhatə edən bazal membranın və hüceyrədənkənar matriksin dağılmasında iştirak edir. Proteolitik enzimlərin fəallaşması birincili şişin ilkin sərhəddindən şiş hüceyrələrinin çıxması və hüceyrə mexanizmləri (miqrasiya və metastazlar) sayəsində orqanizmin bir-birindən uzaq sahələrində limfa düyünlərinin formalaşmasına təkan verir [8]. Bu kaskadın əsas fermenti serin proteazası və ya urokinaza (uRA) tipli plazminogenin aktivatoru sayılır. Onun təsiri altında plazminogen plazminə qədər parçalanır, bunun nəticəsində hüceyrədənkənar matriks qlükoproteidlərin səviyyəsi kəskin azalır, bir sıra prometalloproteazalar fəallır ki, onlar da şiş hüceyrələrinin invaziyası və metastaz prosesləri həlledici rol oynayırlar. uRA-dan başqa, plazminin miqdarının artmasında toxuma tipli plazminogenin aktivatoru (tPA) da iştirak edə bilər [6]. Müəyyən edilmişdir ki, hər iki tip peptidlərin fəallığı iki

zülal inhibitorları – serpinlər ailəsinə mənsub olan PAI-1 və PAI-2 tərəfindən dəf olunur .

Şişin böyüməsinin ən mühüm biomarkerləri arasında angiotenzinin potensial tənzimləyiciləri ayırd olunur. Sonuncular birincili şişin böyüməsini, onun ətraf toxumalara invaziyasını və metastazlaşma prosesini təmin edir. Müasir dövrdə bu qrupa bir çox böyümə amillərini aid edirlər ki, onların arasında damarların endotelisinin böyümə amili (EGF) xüsusilə seçilir və bədxassəli şişlərdə neoangiogeneza mexanizmlərinin tənzimlənməsində həlledici rol oynayır [3,11].

İmmunofərment müayinə metodları vasitəsilə müəyyən edilmişdir ki, uPA və tPA dəyişilməmiş selikli qişada, həmçinin qida borusunun xərçəngi inkişaf etdikdə aşkar edilir. Məsələn, 87% halda PAI-1 qida borusunun dəyişilməmiş toxumasında, 100% halda isə şiş inkişaf etmiş xəstələrdə aşkar edilmişdir. uPA – nin miqdarı da həmçinin xəstəliyin dərəcəsi artdıqca progressiv şəkildə yüksəlir (cədvəl 1.2) (xüsusilə uzaq metastazlar yarandıqda və inkişaf etdikdə) , halbuki tPA-nın miqdarı əks istiqamətdə dəyişir [3].

Qida borusunun xərçəngi zamanı şiş toxumasında EGF –nin miqdarı xeyli yüksəlir. Məsələn, qida borusunun xərçənginin III mərhələsində EGF-nin miqdarı şiş toxumasında dəyişilməmiş selikli qişadakı səviyyəsiyəndən 9,9 dəfə çox olur. EGF-nin ifrazının güclənməsinə orqanın divarlarına bədxassəli hüceyrələrin invaziyasının dərinliyi, qida borusu boyunca şişin sirayət etməsi əhəmiyyətli təsir göstərir [3]. Beləliklə, qida borusunun xərçəngi olan xəstələrdə şiş toxumasında plazminogenin aktivləşməsi və EGF sisteminin komponentlərinin səviyyəsinin təyin olunması xəstələrdə şiş hüceyrələrinin metastazlaşmasının yüksək riskinin olması zamanı onun diaqnostikasında, cərrahi müdaxilə və əməliyyatdan sonra müalicə (o cümlədən plazminin və digər proteazaların əmələ gəlməsi və aktivləşməsi proseslərinə spesifik təsir edən uzun təsirli preparatların istifadəsi ilə aparılan

müalicə) metodlarının seçimində istifadə edilə bilər.

Şişələyhinə daha aktiv preparatların kombinə olunmuş şəkildə tətbiqi xəstələrin əksəriyyətində şişin qismən və ya tam reqressiyası nəticəsində şiş hüceyrələrinin böyük hissəsinin məhv olmasına və geriyə dönməyən biokimyəvi dəyişikliklərə gətirib çıxarır. Belə ki qida borusunun xərçəngi olan 18-20% xəstə 2 kurs qeyri-adyuvant kimyəvi terapiya (FLEP sxemi üzrə) aldıkları üçün proteazaların ekspressiya səviyyəsi çox vaxt qeyri-adyuvant terapiya almayan xəstələrdə yüksəkdir.

Məlumdur ki, xəstəliyin klinik mərhələsi qida borusunun xərçəngi zamanı çox vacib pronostik amildir, lakin xəstəliyin I-III mərhələləri inkişaf edən xəstələrin qrupları arasında plazminogenin aktivləşmə sisteminin komponentlərinin səviyyəsində dürüst fərqlər heç də həmişə aşkar edilmir. Bununla belə, IV mərhələdə xəstələrin şiş toxumasında uPA-nın şişdə səviyyəsi həmişə artır (cədvəl 1.2) [3]. Qida borusunun xərçənginin I-IIa mərhələləri olan xəstələrdə və qida borusunun selikli qişası dəyişilməmiş xəstələrdə plazminogenin aktivləşmə sisteminin molekulalarının – uPA və PAI-I müqayisəli öyrənilməsi zamanı dürüst fərqlər aşkar edilməmişdir, lakin xəstəliyin III mərhələsi bu markerlərin miqdarının 1,5 dəfə artması ilə müşayiət olunur, IV mərhələdə olan xəstələrdə markerlərin miqdarı kontrol qrupla müqayisədə artır: uPA – 11,1 dəfə, PAI –1 – 5,6 dəfə [3]. Deməli, qida borusunun xərçənginin gecikmiş mərhələlərində şiş toxumasında plazminogenin urokinaza tipi üzrə çevrilməsi proseslərinin aktivliyi xeyli yüksəlir. Bu zaman qida borusunun xərçəngi olan xəstələrin selikli qişasında xəstəliyin II b mərhələsindən başlayaraq toxuma tip aktivatorun səviyyəsinin artması meyilliyi nəzərə çarpır.

Beyin kötüyünün limfa düyünlərinə metastazlar 16% xəstədə aşkar edilir (IV mərhələ) ki, bu da şişdə PAI-nin miqdarının eyni vaxtda artması və tPA-nın miqdarının azalması ilə müşayiət olunur.

Bədxassəli şişin başlanğıc toxuma ilə oxşarlıqlarının və fərqlərinin təyin olunmasına yönəldilmiş morfoloji müayinələr onların diferensiasiya dərəcəsini qiymətləndirməyə imkan verir və digər diaqnostik metodların birgə istifadəsi zamanı xəstəliyin gedişinin və nəticələnmənin mühüm proqnostik meyarı sayılır.

Qida borusunun xərçənginin növbəti mühüm diaqnostik markeri EGF hesab edilir (cədvəl 1.2). Xəstəliyin I-IIa və IIb mərhələsində olan xəstələrdə qida borusunun dəyişilməmiş selikli qişasında şişdə EGF-nin miqdarının və səviyyəsinin öyrənilməsi zamanı dürüst fərqlər aşkar edilməmişdir. Lakin qida borusunda xərçəng xəstəliyinin III inkişaf mərhələsi olan xəstələrdə EGF-nin miqdarı 10 dəfə artır, xəstəliyin III və IV mərhələlərində şiş hüceyrələrində EGF-nin ekspressiyasının kəskin artması meyli aşkar edilir ki, bu da müəlliflərin fikrincə, qida borusunun xərçəngi zamanı toxumanın diffuz qidalanmasının çatışmazlığı və xəstəliyin III mərhələsindən başlayaraq şiş angiogenezinin kəskin güclənməsi ilə

əlaqədardır. Bununla yanaşı, xəstələrin şiş toxumasında EGF-nin miqdarı və onun qida borusunun divarına invaziyasının dərinliyi arasında sıx əlaqənin olması üzə çıxmışdır. Belə ki, müəyyən edilmişdir ki, adventisial qatın şişlə invaziyası zamanı şişdə EGF-nin səviyyəsi qida borusunun əzələ qişasının invaziyasına nisbətən yüksək olmuşdur. EGF-nin daha çox artması qida borusunu əhatə edən toxumalara invaziya edən şişlərdə aşkar edilmişdir. Bundan başqa, şişin toxumalarında EGF-nin səviyyəsi şişin ölçüsü ilə korrelyasiya edir və qida borusunun 8,0 sm-dən çox uzunluğu boyunca böyüməsi zamanı xərçəng toxunmasının hüceyrələrində EGF-nin göstəricilərinin artması nəzərə çarpır [3]. Deməli, EGF qida borusunun xərçənginin şiddətlənməsi zamanı neoangiogenezin aktivləşməsində əsas rol oynayaraq xəstəliyin proqnozunda böyük əhəmiyyət daşıyır. Böyümə amilinin yüksək səviyyəsi həm erkən diaqnostika zamanı, həm də qida borusunun yayılmış forması aşkar edildikdə xəstəliyin qeyri-qənaətbəxş proqnozundan xəbər verir. Bu məsələ qida borusunun xərçənginin proqnozunda damar endotelisinin böyümə amilinin və digər markerlərinin rolunun daha dərinləndirilməsi üçün zərurətini yaradır. Bu problemin ümumilikdə mühüm aspekti sitokinlərin təsiri altında determinə olunmuş bədxassəli şiş hüceyrələrində müxtəlif proseslərin tənzimlənməsi proseslərini normallaşdırmağa imkan verən və qida borusunun xərçənginin patogenetik baxımdan əsaslandırılmış müalicə metodlarının işlənilməsi hazırlanmasıdır.

Hüceyrəarası və hüceyrə-matriks adheziyası prosesləri ilə assosiasiya edən molekulyar komponentlər şişlərin inkişafında mühüm rol oynayır, belə ki, onların normal fəaliyyətinin pozulması hüceyrələrin invaziya və metastaz vermək qabiliyyətinə əhəmiyyətli təsir göstərir. Şiş hüceyrələrinin membranında E-kadqerinin ekspresiyasının olmamasına (hansı ki, qida borusunun normal selikli qişasının epitelisinin yekun hüceyrə formaları üçün səciyyəvi deyildir) qida borusunun xərçəngi olan xəstələrdən alınmış biopstatların müayinəsi zamanı tez-tez rast gəlinir (54,2%). Şiş hüceyrələrinin membranında E-kadqerinin ekspresiyasının aşağı səviyyəsi limfogen metastaz prosesində və onkoloji xəstəliyin daha gec mərhələsində (IV) də təyin olunur ki, bu da limfa damarlarına aktiv şiş invaziyası və infiltrativ xarakterli böyümə prosesləri ilə açıq-aydın korrelyasiya edir [5].

Şiş hüceyrələrinin membranlarında CD44v6, EGFR, HER-2 və β -kateninin ekspressiya səviyyəsinin artması xəstəliyin inkişafının daha gec mərhələlərində (III-IV), şiş hüceyrələrinin qan damarlarına invaziyası ilə assosiasiya edir, xərçəng hüceyrələrinin sitoplazmasında bəzi markerlərin yüksək ekspressiyası şişin böyüməsinin infiltrativ xarakterindən xəbər verir (cədvəl 1.2).

Regionar limfa düyünlərində invaziyanın dərinliyi və ya dərəcəsi və metastazların aşkar edilməsi də böyük proqnostik əhəmiyyət kəsb edir. Lakin göstərilmişdir ki,

xəstəliyin oxşar mərhələsi olan xəstələrdə fərdi proqnoz güclü variasiya edir [13], yəni şiş prosesinin inkişafının, gedişinin və nəticəsinin fərdi proqnozlaşdırılması problemi əvvəlki kimi olduqca aktual məsələ olaraq qalır. Xəstələrdə qida borusunun xərçənginin proqnozlaşdırılmasının təkmil olmaması onkoloji problemin əhəmiyyətini, proqnozlaşdırmanın mövcud sxemlərinin gələcəkdə təkmilləşdirilməsini, innovasiya sistemlərinin işlənilib hazırlanmasını və nəhayət bu problemin həllini təmin etməyə qadir olan parametrlərin axtarılmasını ön plana çıxarır.

Qida borusunun xərçənginin diaqnostikası metodlarının bir qrupunu xəstələrin qanında şiş markerlərinin səviyyəsinin xüsusi müasir laborator üsullarla təyin edilməsi təşkil edir. Qida borusunun xərçəngi zamanı bir sıra belə spesifik və patoloji markerlər aşkar edilmişdir –CYFRA 21-1, TPA, SCC, onların səviyyəsi, təəssüf ki, yalnız qida borusunun xərçəngi olan xəstələrin 40%-nin qanında artır. Bundan başqa, göstərilən biomarkerlərin səviyyəsinin artması xəstəliyin əsasən ağırlaşmış mərhələlərində müşahidə olunur, bu zaman onkoloji prosesin çoxlu sayda simptomlarının olması mühüm rol oynayır. Beləliklə, yuxarıda adları çəkilən biomarkerlər xəstəliyin erkən, yəni simptomuz inkişaf mərhələlərində qida borusunun xərçənginin aşkar edilməsi üçün yararsız sayılır ki, bu da alimlərin qarşısında onkoloji prosesin erkən inkişaf mərhələlərinin biomarkerlərinin öyrənilməsi məsələsini qoyur.

Cədvəl 1.2. Qida borusunun xərçənginin inkişafı zamanı sitokimyəvi markerlər

Qida borusunun xərçənginin mərhələsi	Qida borusunun xərçənginin markerləri								
	uPA	tPA	PAI-I	EGF	E-kadqerin	CD44v6	EGFR	HER-2	β-kate-nin
I	+	+	+	+	-	-	+/-	+/-	+/-
II	+	+	+	+	+/2+	-	+	+	+
III	1,5+	1,5+	1,5+	10+	2+	+	3+	3+	3+
IV	11+	+	5+	10+		+	3+	3+	3+

Qida borusunun xərçənginin yayılmasının başlıca diaqnostik meyarları arasında bir parametr – xərçəng hüceyrələri tərəfindən zədələnmiş limfa düyünlərinin sayı və onkoloji prosesin limfatik zonalar üzrə yayılması da öyrənilir [10]. Müəlliflər “zədələnmiş limfa düyünlərinin kritik sayını” xüsusi vurğulayırlar, onun miqdarca artması əməliyyatın yerinə yetirilməsinin məqsədəuyğun olduğunu, yəni şərti radikallığını təsdiq edir. Müxtəlif müəlliflərin məlumatlarına əsasən, zədələnmiş limfa düyünlərinin kritik sayı 2-3-dən 8-ə qədər [10] təşkil edir. Əlavə olaraq onkoloqlar əməliyyat zamanı kənar edilmiş zədəli limfa düyünlərinin faizlə miqdarını da nəzərə alırlar [6,12], halbuki qida borusunun xərçəngi ilə əlaqədar aparılan geniş əməliyyatlar zamanı müxtəlif qrup limfa düyünlərinin kənar edilməsinin

proqnostik əhəmiyyəti axıra qədər aşkar edilməmişdir. Uzun müddət limfa düyünlərinin vəziyyətinin qiymətləndirilməsində onların metastatik zədələnməsi və ya zədələnməməsi əsas parametr sayılırdı, lakin son illər limfa düyününün kapsulasının zədələnməsinin və perinodal şiş invaziyasının (PŞİ) qida borusunun xərçənginin gedişinin proqnozlaşdırılmasında aparıcı amil kimi əhəmiyyətinə dair məlumatlar verilməyə başladı [14]. Məsələn, göstərilmişdir ki, qida borusunun xərçəngi olan xəstələrdə PŞİ radikal əməliyyatların yerinə yetirilməsi zamanı mühüm proqnostik amil hesab edilir, bu zaman onkoloqlar divardaxili (intramural) metastazların olmasına xüsusi fikir verirlər [9]. Həmçinin bu göstərici və xəstəliyin residivlərinin tezliyi ilə qeyri-qənaətbəxş proqnoz arasında korrelyasiya asılılığı aşkar edilmişdir [4].

Qida borusunun xərçənginin yayılmasının müxtəlif meyarlarının təyin edilməsi zamanı bir sıra diaqnostik əhəmiyyətli məqamlar hələ də axıradək müəyyən olunmamışdır. Qida borusunun xərçəngi olan xəstələrdə videolaparoskopiya və videotorakoskopiya metodları kifayət qədər əsaslandırılmadan istifadə edilmişdir, USM, KT, VL və VT-nin nəticələrinin müqayisəli informativliyi və obyektivliyi məsələləri də öyrənilməmişdir. Ona görə də qida borusunun xərçəngi ilə xəstələrin diaqnostikasının və deməli müalicəsinin effektivliyinin artırılması probleminin həllinə yönəldilmiş elmi-tədqiqat işləri olduqca aktualdır ki, bu da dissertantın seçdiyi

tədqiqat işinin mövzusunə yaranan marağı izah edir.

Deyilənləri yekunlaşdıraraq aşağıdakı nəticələrə gəlmək olar. Qida borusunun xərçənginin şüa və morfoloji diaqnostikası metodlarının istifadəsinə dair verilən məlumatların sayı durmadan artır. Xərçəngin mərhələlərinin diaqnostikası məsələsi endoskopik müayinə və müxtəlif müalicə növlərinin aparılması zamanı namizədlərin düzgün seçilməsində çox mühüm rol oynayır. Müzakirə etdiyimiz diaqnostika üsulları arasında xüsusi ədəbiyyatda endoskopik, USM və KT metodlarına daha çox diqqət ayrılmışdır, halbuki morfoloji (xüsusilə də biopsiya) müayinələr spesifik immunitokimyəvi müayinələrin məlumatları əsasında effektiv və vaxtında təsdiq olunur. Bundan başqa, erkən hematoloji diaqnostika, xüsusilə də qida boru-

sunun xərçənginin biomarkerlərinin aşkarlanması metodları işlənib hazırlanır. Yəni onkoloji prosesin inkişafının və gedişinin xarakterini və xəstəliyin nəticəsini qiymətləndirməyə imkan verən metodlar kompleksinin istifadə olunması qida borusunun xərçənginin effektiv standartlaşdırılmış müalicəsi zamanı çox vacibdir. Qida borusunun xərçəngi ilə xəstənin fərdi müalicə alqoritminin işlənib hazırlanması zamanı bədxassəli şişin inkişaf dərəcəsini və xarakterini bilmək vacibdir.

Açar sözlər: qida borusu, xərçəng, immunsitokimyəvi müayinələr, morfolojiya, biopsiya, metastaz, şüa metodları.

ƏDƏBİYYAT:

1. Бурмистров М.В.,. Диагностика и лечение доброкачественной патологии пищевода /Дисс... к.м.н .-М., 2005, 206 с.
2. Герш тейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Молекулярные маркеры прогноза в лекарственной чувствительности рака молочной железы. В кн.; "Новое в терапии рака молочной железы" под ред. Н.И.Переводчиковой , М.,1988,С. 19-24
3. Гончаров Д.Ю., Компоненты системы активации плазминогена и фактор роста эндотелия сосудов при раке пищевода/Дисс...к.м.н .: 14.00.14: Онкология -М., 2003,93 с.
4. Годжаманов Я.К., Современные факторы прогноза при хирургическом лечении больных раком грудного отдела пищевода / Дисс...к.м.н .: 14.00.14: Онкология -М., 2003 ,183 с.
5. Делекторская В.В.,Чемерис Г.Ю., Завалищина Л.Э.,Рязанцева А.А., Гри горчук А.Ю., Кононец П.В.,Давыдов М.И.. Плоскоклеточный рак пищевода:определение статуса рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR и HER -2) методами иммуногистохимии и IN Situ гибридизации.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2010, Т. 149, с .549-554.
6. Collard J.M., Ronagnoli I.R,Consette I.E.,Gutschow C.Whole stomach with antro –pyloric nerve preservation as an esophageal substitute: an original technique //Dis.esophagus .-2004, v.17, p.164-167.
6. Damjanovich L., Turzo C.,Adany R.Factors involved in the plasminogen activation system in human breast tumours.// Thromb.Hemost.-1994, v.71, p. 684 -691.
8. Ellis V., Beyrendit N,Dano K.Plasminogen activation by receptorbound urokinase.//J Biol chem.-1991, v. 266,p.12752-12758
9. Mannel A. Carcinoma of the esophagus.//Current Probl.of Surgery,1982,v. 10, p. 553-226
10. Nakayama K, Orihaia M.,Yamagishi K.Surgical treatment combined with preoperative concertrated irradiation for esophageal cancer.// 1967/. v 20, p.778-788;
11. Tokunaga et.al.Clinical significance of epidermal growth factor (EGF),EGF receptor,abd c-erB in human gastric cancer.//Cancer .1995, v.75, p.1418-1425
12. Tachibana M., Tabara H, Kotoh T, Kinugasa S,Dhar D.K Hishikawa Y,Masugana R,Kubota H,NAgasue N.Prognostic significance of perioperitave blood transfusions in resectable thoracic esophageal cancer.//Am J Gastroenterol.1999, v .94, p.757-765
13. Wobst A., Audisio R.A,Clleoni M,Geragghty JG.Oesophageal cancer treatment^studies, strategies and facts.//Arm ONC.1998, v .9, p. 951
14. Zhang RG,Cheng Gy,Zhang DW,Wang LJ.,Surgical management of esophageal cancer (Meeting abstract).Non-serial Cancer Confreence 12 th Asia Pacific, Singapore ,1995,October 17-20. p.233.

ПАМЯТИ ВАГИФА АЛИ-ЗАДЕ



26 ноября 2018 г. отечественная онкология понесла тяжелую утрату - после продолжительной болезни скончался известный азербайджанский ученый-морфолог, доктор медицинских наук Вагиф Ага-Мирза оглы Али-заде, бывший руководитель лаборатории патоморфологии Национального центра онкологии (НЦО), член Ученого совета НЦО и член редакционной коллегии «Азербайджанского журнала онкологии»

В.А.Али-заде родился 31 сентября 1940 г. в г. Баку. 1958 г. окончил медицинское училище №2, а в 1961 г. поступил и в 1967 г. окончил санитарно-гигиенический факультет Азербайджанского медицинского института им. Н.Нариманова. Закончив институт, он год работал врачом онкологом в Медсанчасти № 3, а с 1968 г. до 1973 г. врачом-цитологом в Городской онкологической больнице в г. Баку.

В 1973 г. под руководством профессора А.Т.Аббасова защитил диссертацию на тему «Цитологическая диагностика опухолей мягких тканей» и вскоре получил степень кандидата медицинских наук

С 1974 г. по 1979 г. он был заведующим патоморфологическим отделением городской онкологической больницы. В 1979 г. он был избран младшим научным сотрудником, а в 1981 г. – старшим научным сотрудником лаборатории патоморфологии в НИИ клинической и экспериментальной медицины. С 1984 г. он на протяжении многих лет руководил лабораторией патоморфологии в НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии (с 1995 г.-НЦО). В 1986-1988 гг. он находился в докторантуре во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР в г. Москве. В 1989 г. в г.Москве защитил докторскую диссертацию на тему «Опухоли яичников (клинико-морфологические параллели и прогноз)» и вернулся в Баку.

Работал в НЦО, В.А.Али-заде занимался научными исследованиями в области совершенствования цитологической и гистологической диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей человека и заслужил репутацию превосходного онколога-морфолога. Результаты его научных изысканий составил основу более сотни опубликованных статей, докладов и ряда методических рекомендаций, а также двух кандидатских диссертаций его учеников. Кроме того, он вел большую практическую работу по диагностике у больных, находившихся как в НЦО, так и в других учреждениях Азербайджана.

Немало сил, от тратил на воспитание молодых специалистов и был их наставником, который делился с ними своими знаниями и профессиональным опытом. Коллеги, с многими из которых он поддерживал тесные дружеские отношения, ценили его человеческие качества и прислушивались к его советам. Не удивительно, что его друзья, коллеги и ученики навсегда сохранят память об этом замечательном человеке.

Редакционная коллегия

“AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA JURNALI”NA QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR”

2' 2018

AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA JURNALI

Azərbaycan onkologiya jurnalı”nda kliniki, eksperimental, nəzəri onkologiyanın və tibbi radiologiyanın aktual məsələlərinə həsr olunmuş azərbaycan, rus və ingilis dillərində orijinal məqalələr, qısa məlumatlar dərc olunur. Bundan başqa, jurnalda onkologiya məsələlərinə aid elmi icmalar (redaksiya heyətinin sifarişi ilə) dərc olunur. Məqalələrin və qısa məlumatların əlyazmaları A4 formatlı kağızda 1 nüsxədə aşağıdakı şərtləri nəzərə alaraq çap olunmalıdır:

1) İnterval -1,0; vərəqin sol tərəfində -3,2 sm, vərəqin sağ tərəfində -1,8 sm, vərəqin aşağı tərəfində -2,8 sm, vərəqin yuxarı tərəfində -2,3 sm boş sahə saxlanılır.

2) Hər səhifədə sətirlərin sayı 55-dən artıq olmamalıdır. Əlyazmaların həcmi ədəbiyyat siyahısı ilə birgə orijinal məqalələr üçün 8 səh., qısa məlumatlar üçün- 3 səh. artıq olmamalıdır.

3) Məqalənin birinci səhifəsində məqalənin adı (böyük hərflərlə), müəlliflərin inisialı və soyadı, müəssisə və nazirliyin adı, şəhər göstərilir.

4) İfadə dəqiq, uzun girişlərsiz və təkrarlarsız olmalıdır. Mətni giriş və işin məqsədi, material və metodlar, nəticələr və müzakirə, xülasə və ədəbiyyat siyahısı rubrikalarına bölmək məsləhətdir. Ədəbiyyata istinadlar mətndə ədəbiyyat siyahısındakı verilən rəqəmlərə uyğun ərəb rəqəmləri ilə kvadrat mötərizədə verilir. Bütün ixtisar və şərhlər mətndə girdə mötərizədə verilir. Formullar ya çap, ya da əlyazma şəklində olmalıdır.

5) İşlənən rəqəm materialını 3 kiçik cədvəl şəklində (həcmi ümumi sahəsi 200x160 mm-dan çox olmamaqla) vermək olar. İllüstrasiyaların (qrafik, diaqramma, foto və şəkil) ümumi həcmi 160x160 mm ölçülü kvadrat sahədən artıq olmamalıdır.

6) Ədəbiyyat siyahısı məqalənin mətnindən dərhal sonra verilir. Mənbələr mətndə qeyd olunan ardıcılığa əsasən müəllifin soy adını tam gösrərməklə çap olunur. Ancaq birinci üç müəllifin inisialı və soyadı göstərilir (müəlliflərin sayı üçdən çox olduğu halda onlar “və b.” ya “et al.” işarələrilə əvəz olunur). Jurnalda dərc olunan məqalələrin adı tam göstərilir. Sonra mənbələrin adı (jurnal, monoqrafiya, topla və s.), onların buraxılış məlumatları, birici və sonuncu səhifələri göstərilir.

7) Redaksiya heyətinə əlyazmanın 2 nüsxəsi, kompyuter diski (material Windows operasion sistemində Times New Roman şrifti ilə- rus, ingilis və azərbaycan variantları üçün; şriftin ölçüləri: mətn üçün-11, ədəbiyyat üçün-

8) və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. Ayrı vərəqdə Azərbaycan və ya rus dilində yazılmış iş üçün ingilis dilində qısa xülasə (10 sətər qədər) göstərilir. Redaksiya heyətinə göndərilən əlyazma bütün müəlliflər tərəfindən imzalanmalıdır. Ayrı vərəqdə verilən bütün müəlliflərin adı, atasının adı və soyadı, elmi dərəcələri və elmi adları, vəzifələri barədə məlumat redaksiyaya təqdim edilən məqaləyə əlavə olunmalıdır. Burada dəqiq ünvan və müəlliflərin biri ilə əlaqə saxlamaq üçün onun telefon nömrəsi də göstərməlidir. Redaksiya heyətinin çap olunan materialı, onun həcmindən asılı olmayaraq, qısaltmağa və onun üzərində düzəlişlər aparmağa səlahiyyəti var. Jurnalda qəbul olunmayan əlyazmalar müəllifə ancaq onun xahişi ilə qaytarıla bilər. Jurnal müəlliflər tərəfindən elektron variantda təqdim olunan versiyalar əsasında hazırlanır. Redaksiya heyəti müəlliflər tərəfindən yol verən orfoqrafik səhvlərə və texniki hazırlanmasına məsuliyyət daşımır. Əlyazma AZ 1012, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş., H.Zardabi küçəsi, 79B, Milli Onkologiya Mərkəzinə göndərməlidir.

ONKOLOGİYADA VENADAXİLİ DƏMİR: MÜALİCƏNİN EVOLYUSİYASI

Anemiya, onkoloji xəstəliklərin ən çox yayılmış ağırlaşmalarından biri olub, xəstələrin həyat keyfiyyətini və sağalma ehtimallarını azaldır. Onkoloji xəstələrdə anemiyanın (hemoqlobinin 12 q/l-dən aşağı enməsi) səbəbləri müxtəlifdir. Belə xəstələrdə anemiya müstəqil olaraq – onkoloji prosesin nəticəsində, ya da şüa və kimya terapiyası nəticəsində yarana bilər. ECAS (European Cancer Anemia Survey) tədqiqatının nəticələrinə görə H. Ludwig və dig. verdiyi məlumatlara əsasən limfoma və leykemiya xəstələrin 53 %-də, digər növ xərçəngli xəstələrin 25 %-də anemiya müşahidə olunur. Dəmir defisitli anemiya sitostatik müalicə almayan onkoloji xəstələrin 40 %-də rast gəlinirsə, kimya terapiyası alanlarda bu faiz 75%-dək artır.

Prof. Matti S. Aapro (Jenolye Onkologiya İnstitutunun Klinikası, İsveçrə) hesabatında göstərmişdir ki, sitostatik terapiya alan xəstələrdə eritropoez pozulur. Sürətlə artan anemiya xəstələrin həyat keyfiyyətini azaltmaqla yanaşı, immun sistem zəifləyir, xəstələrdə ikincil infeksiyon proseslər yaranır, eyni zamanda onkoterapiyanın effekti də azalır.

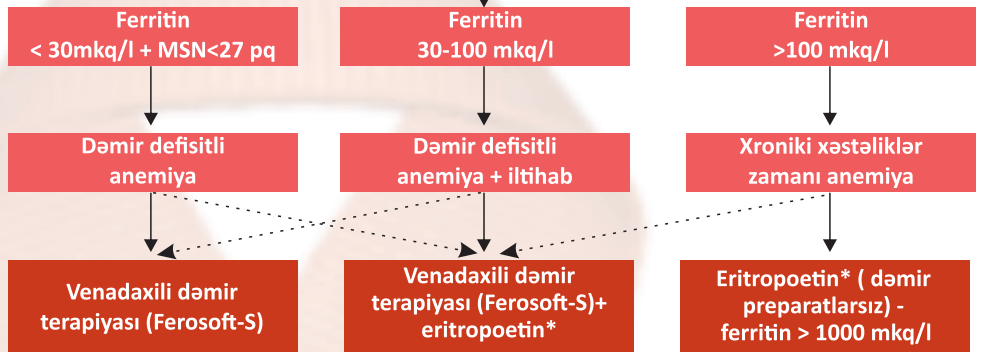
J. Crawford və dig. tədqiqatında 1052 xərçəngli xəstənin 46%-də dəmir defisiti, 33%-də dəmir defisitli anemiya aşkar olunmuşdur.

Anemiyanın patogenetik korreksiyası eritropoetinnə aparılır. Lakin eritropoetinnə birgə dəmir preparatlarının istifadəsi müalicənin effektivliyini 25-33 %-dən 68-87%-dək artırır. Əvvəllər istifadə olunan hemotransfuziyalar DAHANCA (Danish Head and Neck Cancer Group) tədqiqatının hesabatından sonra protokollardan çıxarıldı. Çünki həm Hb-nin səviyyəsini stabil artırmadığı, həm də xəstələrin sağalma ehtimalını azaltdığı sübut olundu.

Avropa Tibbi Onkologiya Cəmiyyətinin (European Society for Medical Oncology, ESMO 2012) son tövsiyələrində hemotransfuziyalara məhdudiyət qoyulmuş və anemiyanın müalicəsində venadaxili dəmir preparatlarından monoterapiyada və ya eritropoetinnə kombinasiyada istifadə etmək məsləhət görülmüşdür.

HB < 120 q/l (qadınlar) və ya Hb < 130 q/l (kişilər)

Transferrinin dəmiri birləşdirmə xüsusiyyəti < 20%



1. Anemiyalarda diaqnostika-müalicə alqoritmi

* Rekombinant insan eritropoetini yalnız kimya terapiyası alan xəstələrdə icazə verilir

Venadaxili DP-rı dekstran, karboksimaltozat və saxaroz komplekslər şəklində istifadə olunur.

FDA-nın 5-illik hesabatına görə bu preparatlar arasında ən az yan təsirləri olan və ən təhlükəsiz kompleks – dəmir-saxaroz kompleksidir.

Uzun illərdir həkimlərin tanıdığı və effektivdən razı qaldıqları **FEROSOFT-S** dəmir defisitini və DDA-nı qısa müddətdə aradan qaldıraraq, xəstələrin həyat keyfiyyətini və müalicənin nəticələrini yaxşılaşdırır. **FEROSOFT-S** vena daxilinə 2 üsulla yeridilə bilər. Şırıncqa üsulu - 1 ampul 5 dəqiqədən tez olmayaraq inyeksiya şəklində venaya yeridilir. Damcı üsulu - 1-2 ampul 1:20 nisbətində NaCl və ya 5%-li qlükoza məhlulu ilə qatılaraq 30 dəqiqədən tez olmayaraq infuziya şəklində venaya köçürülür.

• **FEROSOFT-S** dəmir ehtiyatlarını və Hb-ni tez və effektiv bərpa edir

• İmmun sistemi zəif olan onkoloji xəstələrdə heç bir yan və əlavə təsirlər vermir

• Anemiya onkoloji xəstələrdə ölüm riskini 65%-dən 39%-dək azaldır (ECAS - European Cancer Anemia Survey)

• Hüceyrələri hipoksik vəziyyətdən çıxaraq, apoptozu azaldır, kimya və şüa terapiyasına tabe olmanı yüksəldir

Onkoloji xəstəliklərin artması və xəstəliklərin gedişinin modifikasiyaya uğraması bu xəstəliklərin müalicəsini və ağırlaşmaların aradan qaldırılmasını çətinləşdirir. Müalicə dövründə xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşması da aktual problemlərdən biridir. Onko xəstələrdə anemiya problemini aradan qaldırmağa Siza **FEROSOFT-S tez və effektiv şəkildə yardım edəcək. **FEROSOFT-S** istifadə etməklə xəstələrinizdə tez yüksələn və uzun müddət stabil qalan Hb səviyyəsi əldə etməklə yanaşı, heç bir yan təsirlə də rastlaşmayacaqsınız.**

FEROSOFT-S – EFFEKTİVLİK VƏ TƏHLÜKƏSİZLİK HARMONİYASIDIR!

Ədəbiyyat:

1. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // Eur. J. Cancer. 2004. Vol. 40. № 15. P. 2293-2306. 2. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy // Cancer. 2002. Vol. 95. № 4. P. 888-895. 3. Muldur E., Endler G. et al. High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status // Haematologica. 2011. Vol. 96. Suppl. 2. Abstract 982.

Ferosoft-S
Dəmir (III) hidrosid saxaroz kompleks

1-2 ampul həftədə 2-3 dəfə vena daxilinə damcı və ya şırıncqa ilə.