

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 elmləri doktoru, professor*

A.R.Əliyev, *tibb elmləri doktoru, dosent*

İ.H.İsayev, *tibb elmləri doktoru, professor*

Ə.X.Kərimov, *tibb elmləri doktoru, professor*

S.R.Qiyasbəyli, *tibb elmləri doktoru, dosent*

F.Ə.Mərdanlı, *tibb elmləri doktoru, professor*

Ə.Ə.Soltanov, *tibb elmləri 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.Mərdanlı, *professor, Ph.D., Sc.D.*

A.A.Soltanov, *Ph.D., Sc.D.*

R.A.Hüseynova, *Ph.D.*

R.S.Zeynalov, *Ph.D.*

Executive secretary of the journal

K.K.Nurubayli

JURNAL 1995-Cİ İLDƏ YARADILIB

ISSN 2413-0044

Redaksiyanın ünvanı:

370011, Bakı şəh.,
H.Zərdabi küç., 79 B.

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

Dizayner:

K.Ə.Məcidov

Jurnalın elektron versiyası Milli Onkologiya
Mərkəzinin rəsmi saytında yerləşdirilib:

www.mom.gov.az

2'21

Çapa imzalanmışdır 24.11.2021.

Kağız formatı 60x84 1/8. Fiziki ç.v. 8

Sifariş № 458. Tiraj 100



mətbəəsində çap edilmişdir.

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

İCMALLAR

- Дж.А.Алиев, Э.Ш.Халилов, Ф.А.Гулиев*
4 **Роль лимфодиссекции регионарных лимфоузлов при радикальной нефрэктомии у больных раком почки высокого риска**
- М.К.Мамедов*
9 **Современная дефиниция злокачественных опухолей, как идеологическая основа для создания новых методов терапии онкологических заболеваний**

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR

- Т.Н. Мусаев, Ф.А. Гулиев*
16 **Стриктуры уретеро-интестинального и резервуаро-уретрального анастомозов после радикальной цистэктомии с тонкокишечной деривацией мочи**
- М.К.Мамедов, С.Н.Джавадзаде*
21 **О важнейших аспектах изучения новой коронавирусной инфекции у онкологических больных**
- К.İ. Kazımov, R.R.Qaziyeva, E.H.Quliyev, İ.H.İsayev*
26 **Bədxassəli şişlərin müalicəsində stereotaktik şüa müalicəsi**
- И.Ф.Солтанова, Н.И.Мехдиева, Г.И.Каримова*
32 **Молекулярно-биологические параметры (PD-L1- и COX-2-рецепторы) и прогноз РШМ**

QISA MƏLUMATLAR

- G.R.Nacı*
36 **Sağ süd vəzi xərçəngində tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında nəfəstutma metodu ilə aparılan adyuvant radioterapiyanın effekti**
- N.B.Məcidova*
40 **Uşaqlıq boynu fon, xərçəngönü xəstəliklərində sadə herpes virusunun rolu**
- V.T.Məmmədov, N.E.İsmayılova, S.N.Cavadzadə*
43 **Onkoloji xəstələrdə xəstəxanadaxili infeksiya törədicilərinin mikrobioloji müayinəsinin nəticələri**
- K.M.Абдуллаев, Г.М.Мамедов*
45 **Полувековой путь развития рентгеновской компьютерной томографии**
- Ş.R.Əliyeva*
47 **Lənkəran iqtisadi regionunda “triple-negative” süd vəzi xərçənginin epidemioloji xüsusiyyətləri**
- Ф.А.Марданлы, Ш.Ш.Алиева, Е.Р.Джафарова*
50 **Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Шеки-Загатальском экономическом регионе**
- L.Z.Ağabəyli, Ə.Z.İbrahimov, F.Z.İsmayılova, R.M.Əhmədli, Ə.A.Ağabəyli*
52 **Metastatik böyrək xərçəngi zamanı radioloji əlamətlər: Kliniki nümunə**
- Y.Jeon, J.S Park, S Moon, J.Yeo*
54 **Laparoskopik kolektomiyadan sonra morfin istifadəsi və postoperativ ağrı zamanı yüksək dozada venadaxili vit C-nin təsiri: Randomizə olunmuş kontrol tədqiqat**
- C.A.Гусейнова, Л.Т.Расулова, Б.А.Бабаева*
58 **Дифференцированный подход к ведению детей, страдающих запорами**

REVIEWS

- J.Aliyev, E.Khalilov, F.Guliyev*
4 The role of regional lymph node dissection in radical nephrectomy in high-risk kidney cancer patients

- M.Mamedov*
9 Modern definition of malignant tumours as a ideological basis for creation of novel methodsfor treatment of oncological diseases

ORIGINAL ARTICLES

- T.Musayev, F.Guliyev*
16 The ureterointestinal and neovesical-urethral anastomotic strictures after radical cystectomy with ileal urinary derivations
- M.Mamedov, S.Javadzadeh*
21 Most important aspects of study of new coronaroviral infection among oncological patients
- K.Kazimov, R.Qaziyeva, E.Guliyev, I.Isayev.*
26 Stereotactic radiation therapy in the treatment of malignant tumors
- I.Soltanova, N.Mehdiyeva., G.Karimova*
32 Molecular biological parameters (PD-L1 and COX-2 receptors) and prognosis of cervical cancer

BRIEF COMMUNICATIONS

- G.Haji*
36 The effectiveness of the dibh technique in patients with right-sided breast cancer
- N.Majidova*
40 Herpes simplex in cervical background, pre-cancer diseases the role of the virus
- V.Mammadov, N.Ismayilova, S.Cavadzade*
43 Results of microbiological examination of nosocomial infections in patients with cancer
- K.Abdullayev, G.Mamedov*
45 Semicentured pathway of X-RAY computerised tomography development
- Sh.Aliyeva*
47 Epidemiological features of triple-negative breast cancer in the lancaran economic region
- F.Mardanly , Sh.Alieva, Y.Jafarova*
50 Epidemiological aspects of pediatric oncological diseases in the Sheki-Zagatala economic region of the Republic of Azerbaijan
- L.Aghabayli, A. İbrahimov, F. İsmayilova, R.Ahmadli, A.Aghabayli*
52 Radiological symptoms of metastatic kidney cancer: Case report
- Y.Jeon, JS. Park, S. Moon, J.Yeo*
54 Effect of intravenous high dose vitamin C on postoperative pain and morphine use after laparoscopic colectomy: A randomized controlled trial
- S.Huseynova, L.Rasulova, B.Babayeva*
58 Differential approach to the treatment of children with constipation

РОЛЬ ЛИМФОДИССЕКЦИИ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ НЕФРЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ ВЫСОКОГО РИСКА

*Дж.А.Алиев, Э.Ш.Халилов, Ф.А.Гулиев,
Национальный центр онкологии, г. Баку*

THE ROLE OF REGIONAL LYMPH NODE DISSECTION IN RADICAL NEPHRECTOMY IN HIGH-RISK KIDNEY CANCER PATIENTS

J.Aliyev, E.Khalilov, F.Guliyev

We conducted an analysis of the literature data on preoperative and postoperative predictors that predicted the risk of metastasis of regional lymph nodes after radical nephrectomy in patients with high-risk kidney cancer

Key words: renal cell cancer, radical nephrectomy, nomograms, prognosis

Выполнение лимфаденэктомии является обще-принятой процедурой при многих злокачественных новообразований, но ее роль при раке почки (РП) менее ясна.

Начало изучения роли лимфодиссекции регионарных лимфоузлов (ЛРЛ) при радикальной нефрэктомии (РН) было поставлено Robson С.Д. и коллегами [1] начиная с 1969 г., где сообщается о необходимости выполнения данной процедуры у пациентов РП. Дальнейшее исследование в области онкоурологии привело к отказу многими врачами проведения ЛРЛ в связи с: (1) отсутствием доказанной пользы данной процедуры в улучшении онкологических результатов; (2) распространением случаев нефрэктомии с применением лапароскопического доступа, при котором выполнение ЛРЛ технически усложняется и требует более длительного времени; (3) невысоким процентом выявления метастазов в лимфоузлах, особенно у пациентов РП низкого риска (менее 4% при выполнении стандартной ЛРЛ) [2].

В то время как, Руководство Европейской ассоциации урологов (EAU) рекомендует рассматривать ЛРЛ у пациентов с неблагоприятными клиническими характеристиками и при наличии клинически положительных лимфатических узлов [3], Американская урологическая ассоциация (AUA) подчеркивалось, что ЛРЛ следует проводить в основном для правильной оценки распространенности опухолевого процесса, и рекомендует не выполнять рутинную ЛРЛ у пациентов с клинически отрицательными регионарными узлами [4,5].

Рекомендации EAU были сформированы на результатах недавнего исследования EORTC (протокол 30881), где только у 3,3% из 772 отрицательных по клиническим признакам пациентов выявлены патологические лимфоузлы [2]. Тем не менее в исследовании вошло малое число пациентов РП высо-

кого риска, что не позволяет оценить роль ЛРЛ для данной когорты больных [6]. Кроме того, оценка распространенности опухолевого процесса определялось с применением классификации TNM системы 1978 года, что сильно отличается от нынешней классификации.

Рентгенологические методы визуализации лимфатических узлов обладают относительно низкой прогностической способностью. Чувствительность и специфичность компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в визуализации патологических лимфоузлов составляет 60–100% (в среднем 83%) и 75–98,1% (в среднем 88,5%) соответственно [7]. Основным критерием, используемым для идентификации положительных лимфоузлов, является размер узла (диаметр более 1 см), что не позволяет дифференцировать увеличенные узлы на фоне реактивного воспаления от метастатических при размере узлов менее 1 см [8]. Верхнее предельное значение лимфоузла равное 1 см приводит в 10% случаях к ложноотрицательным результатам из-за присутствия микрометастазов [9] и до 58% к ложноположительным результатам из-за увеличения узлов вследствие реактивного воспалительного процесса, особенно у пациентов с инвазией почечной вены и наличием некроза опухоли [10]. В исследовании Caritania U. и коллег был проведен статистический анализ оценки предоперационного КТ в предсказании патологического статуса регионарных лимфоузлов. Из 424 пациентов РП, перенесших РН, несмотря на предоперационную оценку узлов как cN1, только у 122 пациентов (28,8%) патоморфологически были выявлены метастазы, что подтверждает низкую эффективность метода в оценке статуса регионарных лимфоузлов [11].

Кроме того, применяемые в настоящее время предоперационные модели прогнозирования риска

метастазирования в регионарные лимфоузлы имеют относительно низкую прогностическую способность. Ограниченное число исследований установило связь между предоперационными факторами и риском метастазирования в лимфоузлы. Наиболее точной предоперационной моделью прогнозирования, обладающей высокой валидацией - 89%, считается номограмма Babaijan K. Наличие увеличенных регионарных лимфоузлов при рентгенологическом исследовании, шкала оценки общего состояния онкологического больного, разработанной Восточной онкологической группой (ECOG), наличие клинических симптомов и высокий уровень лактатдегидрогеназы в крови пациента были установлены значимыми предикторами статуса лимфатических узлов [12]. Однако, в исследование вошло малое количество пациентов высокого риска РП, что ограничивает применение номограммы для данной категории пациентов.

Сравнительно высокой способностью предсказывать статус регионарных узлов у пациентов высокого риска обладает номограмма Hutterer G. [13]. Математическая модель, разработанная основываясь на возрасте, клинических симптомах и размере первичной опухоли, была подтверждена внешне и показала точность валидации в 78,4% [14]. Однако объем лимфаденэктомии в исследовании включало удаление только узлов ворот почки, тогда как высока вероятность поражение лимфоузлов в области аортокавальных и паракавальных лимфоузлов без вовлечения узлов ворот почки, что приводит к значительному количеству ложноотрицательных результатов.

Учитывая, что метастатическое поражение регионарных лимфоузлов достигает 30% у пациентов РП высокого риска с клинически не увеличенными лимфоузлами, знание предоперационных переменных недостаточно для точной идентификации статуса лимфоузлов.

Патоморфологические факторы позволяют с более высокой точностью определить прогноз пациентов. С целью оценки распространения опухолевого процесса в регионарные лимфоузлы у пациентов РП высокого риска на основании послеоперационных переменных, Blute M.L. и коллеги проанализированы результаты 1652 пациентов, перенесших РН. Установлены 5 предикторов метастазирования РП включающих: клиническую стадию (сТ3-Т4), размер первичной опухоли (>10 см), низкую дифференциацию опухоли (Furhman 3-4), наличие саркоматоидной дифференцировки и некроза в опухоли. Автор рекомендует выполнение ЛРЛ при наличии хотя бы одного из факторов. Знание этих данных позволяет прогнозировать пациентов с наибольшим риском поражения регионарных лимфатических узлов при РН [15]. В исследовании

Crispen P.L. и коллег, при распределении пациентов на группы риска с применением прогностической модели Blute M.L., установлен высокий риск метастазирования в лимфатические узлы (38%) у пациентов высокого риска при наличии двух или более негативных прогностических факторов [16].

Патологический статус лимфоузлов является одним из наиболее сильных предикторов прогноза у пациентов РП [17]. Наличие метастазов в лимфоузлах ассоциируется с плохим прогнозом. Так, анализ реестра SEER установил 5-летнюю раково-специфичную выживаемость пациентов с pN0 и pN1 статусом узлов, равной 84% и 38% соответственно [18]. Важно отметить, что наиболее низкой выживаемостью обладали пациенты с высокой степенью злокачественности опухоли. В другом исследовании, включающих данные 138 пациентов, получавших лечение в клинике Мейо, 10-летняя раково-специфическая выживаемость составило всего 21%, при этом медиана времени от оперативного вмешательства до развития метастазов составило менее 4 месяцев [19]. Исследование установило, что только у двух пациентов при дальнейшем наблюдении определяются метастазы в регионарных узлах и отсутствуют отдаленные метастазы, что подтверждает мнение о том, что подавляющее большинство пациентов без клинически отдаленных метастазов на самом деле имеют системную болезнь.

В настоящее время роль ЛРЛ при местно-распространенном заболевании и/или при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах остается дискуссионным. Многие данные оказались противоречивыми. В исследовании Gershman B. и коллег по оценке влияния ЛРЛ на выживаемость после РН при наличии метастатической болезни – pN1, не установлены преимущества выполнения данной процедуры [20]. Аналогичные результаты были получены при анализе результатов исследования ASSURE у пациентов РП высокого риска (pT1bG3-4N0/Nx, pT2-4N0/N1 или pT1-4N+) [21]. Однако, Herrlinger A. и коллеги [22] сообщили, что пациенты с клинически Т3а распространенностью первичной опухоли получают преимущества в общей выживаемости при выполнении ЛРЛ по сравнению с пациентами Т1-Т2 опухолью. Кроме того, недавний анализ исследования EORTC, в котором участвовали только пациенты с заболеванием сТ3, показал выигрыш общей выживаемости у пациентов, которым выполнено ЛРЛ по сравнению с пациентами которым ЛРЛ не выполнялось [23]. Поскольку риск поражения лимфатических узлов повышается с увеличением размера первичной опухоли (1.1, 4.5 и 12.3% при Т1, Т2 и Т3 первичной опухоли, соответственно), пациенты с местно-распространенным ПКР (Т3-Т4) могут получить выгоду от проведения диссекции регионарных лимфатических узлов, особенно с ограниченных

числом пораженных узлов, что чаще приводит к более длительному периоду выживаемости [24]. Установлено, что при метастатическом поражении одного лимфоузла (при удалении минимум 10 лимфатических узлов), выполнение ЛРЛ связано с абсолютным увеличением раково-специфической выживаемости на 10% ($P=0,004$) [25]. Кроме того, недавнее исследование с включением только пациентов клинически сТ3 РП установило значения удаления как минимум 5-ти лимфоузлов на удовлетворительные результаты общей выживаемости, особенно у пациентов с опухолью большого диаметра (10 см против 6,8 см, $p = 0,0004$) [26]. Таким образом, выполнение ЛРЛ при РН у пациентов РП высокого риска позволяет более точно прогнозировать отдаленные результаты хирургического лечения за счет точного стадирования опухолевого процесса. Кроме того, ЛРЛ позволяет у части пациентов снизить риск локального рецидивирования, а также увеличивает частоту выживаемости у пациентов с минимальным поражением регионарных лимфоузлов, особенно при отсутствие отдаленных метастазов [17,27].

Роль объема выполняемой при РН лимфодиссекции исход заболевания у пациентов РП высокого риска является одним из неразрешенных вопросов в онкоурологии. Исследование Schafhauser W. и коллег, установило, что пациенты перенесших РН с расширенной ЛРЛ имеют более высокую 5-ти и 10-ти летнюю раково-специфическую выживаемость по сравнению с пациентами, которым ЛРЛ не проводилось (70 и 58% против 65 и 44% соответственно) [28].

Хотя отсутствуют рандомизированные исследования по оценке влияния объема ЛРЛ на выживаемость, в некоторых проспективных отчетах высказывается предположение, что расширенная ЛРЛ может влиять на конечные результаты хирургического лечения у пациентов при раке высокого риска [25,29,30]. В исследовании Whitson J. и коллег, сообщается об улучшении результатов раково-специфической выживаемости при расширенной ЛРЛ у пациентов с pN1, тогда как в группе пациентов с pN0 статистической разницы не наблюдалось [25]. Аналогичные результаты получены в исследовании Capitanio U. и коллег, где сообщается, что пациенты pT2–pT4 и саркоматоидной дифференциацией опухоли имеют более высокую раково-специфическую выживаемость после расширенной ЛРЛ [31]. Эти данные согласуются с гипотезой о том, что пациенты высокого риска метастазирования с наибольшей вероятностью получают выгоду от расширенной ЛРЛ.

Противоречивые результаты влияния расширенной ЛРЛ на отдаленные результаты хирургического лечения РП получены в исследовании Marchioni M. и коллег, где сообщается о необходимости выполнения данной процедуры в группе пациентов с патоморфологическим размером опухоли pT2, однако эффек-

тивность у пациентов pT3 не установлено [32].

Количество удаленных лимфоузлов также считается важным предиктором в идентификации пораженных лимфоузлов. Пациенты, перенесшие расширенную ЛРЛ с удалением ≥ 13 лимфоузлов, имеют более чем в 2 раза более высокую вероятность обнаружения метастазов в лимфоузлах, чем при удалении менее 13 узлов [33]. Исследование Capitanio U. и коллег установило необходимость удаление как минимум 15 лимфоузлов при выполнении ЛРЛ, что осуществляется при выполнении расширенной ЛРЛ и позволяет обнаружить пораженные лимфоузлы с 90% вероятностью [31]. Авторы определили преимущества в раково-специфической выживаемости при выполнении расширенной ЛРЛ у пациентов в группе pT2.

Противоположные результаты получены в исследовании Russo P. и коллег при распределении общей когорты пациентов на 3 группы в зависимости от количества удаленных узлов при ЛРЛ (0-3, 4-7 и ≥ 8). Авторы не установили статистическую разницу между числом удаленных узлов и выживаемостью [34]. Кроме того, отсутствие эффективности расширенной ЛРЛ на отдаленные результаты хирургического лечения, при среднем удалении количества лимфоузлов равной 13, установлено в исследовании Leibovich V. и коллег [35].

Таким образом, количество удаленных лимфоузлов при проведении ЛРЛ сильно варьируется в исследованиях и зависит от опыта хирурга, выполняемым процедуры, что затрудняет стандартизацию данной процедуры.

Знание путей метастазирования РП в зависимости от локализации опухоли играет важную роль в идентификации метастатических узлов и позволяет определить объем стандартной и расширенной лимфодиссекции при РН (рис. 1).

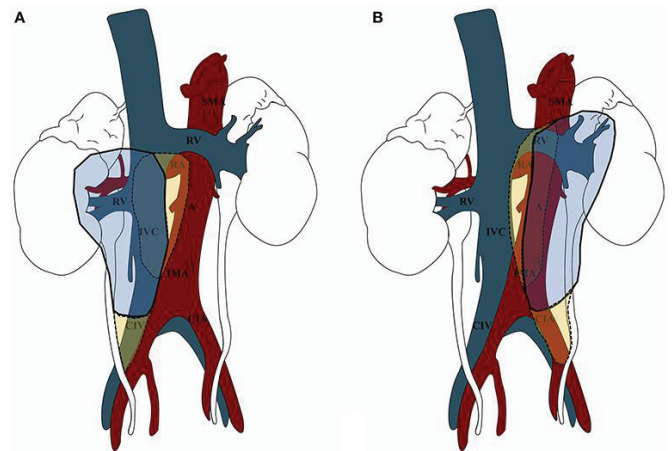


Рисунок 1. Объем лимфодиссекции регионарных лимфоузлов при радикальной нефрэктомии у пациентов РП в зависимости от расположения опухоли:
А. Опухоль правой почки; В. Опухоль левой почки.

Объем стандартной ЛРЛ (сплошная линия) при раке правой почки включает: пре- и паракавальные, а также лимфоузлы ворот почки и ipsilateralной стороны, начиная от ножки диафрагмы и заканчивая бифуркацией аорты (изображено синим цветом), тогда как расширенная ЛРЛ (пунктирная линия) включает удаление также межаортокавальных, ретрокавальных и правых общих подвздошных лимфоузлов (желтым цветом) [36,37].

При левосторонних опухолях, ЛРЛ включает удаление ipsilateralных лимфоузлов ворот почки, а также пре- и парааортальных, начиная от ножки диафрагмы и заканчивая бифуркацией аорты (синим цветом), тогда как расширенная ЛРЛ (пунктирная линия) включает удаление также межаортокавальных и ретроаортальных и левых общих подвздошных узлов (желтым цветом) [31,38].

Очевидно, что знание границ лимфодиссекции при выполнении РН позволит оптимизировать стандарты хирургического лечения больных ПКР, а выполнение расширенной лимфодиссекции, вероятнее всего даст возможность выявить метастатически пораженных лимфатических узлов за пределами границ ограниченной лимфодиссекции [39].

Изучение путей лимфодренирования почки с использованием биопсии сторожевых лимфоузлов определил непредсказуемую изменчивость дренирования и неоднородность лимфатических метастазов при РП. Лимфоотток из почки осуществляется через поясничные лимфоколлекторы, расположенные между первым и пятым поясничными позвонками и протекающих в грудной проток [40]. Установлено, что опухоли правой почки преимущественно дренируются в межаортокавальные и ретрокавальные сторожевые узлы, в то время как дренаж из левосторонних опухолей в основном в парааортальные лимфоузлы. Только у незначительной части больных, сторожевые лимфоузлы располагались в области ворот почки.

Nini A. и коллеги оценили частоту и пути метастазирования РП при расширенной ЛРЛ включающие удаление воротных, пре/паракавальных и межаортокавальных лимфоузлов. Авторы обнаружили, что при расположении опухоли в правой почки, частота положительных лимфоузлов составляет 16, 44 и 40% соответственно, тогда как при левосторонних опухолях, частота поражения пре/парааортальных, аортокавальных и околоворотных лимфоузлов встречается в 67, 9 и 24% случаях [41]. В другом ретроспективном исследовании Crispen и коллеги сообщили, что, несмотря на наличие метастазов в ipsilateralных лимфоузлах у 45% пациентов, ни в одном случае не было обнаружено поражения лимфоузлов вокруг ворот почки и ни у одного пациента с опухолью правой почки не было вовлечения парааортальных лимфоузлов [16].

Таким образом, отсутствие консенсуса по показаниям и значению ЛРЛ связаны с противоречивыми данными о его конечном влиянии на онкологические результаты РП как у неметастатических, так и у метастатических пациентов [20,25,31]. Кроме того, недостаточное знание анатомии лимфодренажа почки, который непредсказуем из-за широкой разнородности лимфатических сосудов вокруг опухоли [40,44,45] и высокий потенциал гематогенного метастазирования минуя регионарные лимфоузлы усложняет точность идентификации пораженных лимфоузлов и требует дальнейшего изучения границы и объема лимфаденэктомии [2,25,40].

ВЫВОДЫ: Хотя ЛРЛ в настоящее время считается наиболее точной и надежной процедурой для выявления метастазов в лимфатические узлы, ее терапевтическое преимущество при РП все еще остается спорным. На сегодняшний день имеющиеся данные свидетельствуют о том, что расширенная ЛРЛ может быть полезным у пациентов с местно-распространенным заболеванием (T3-T4) и/или неблагоприятными клиническими и патологическими характеристиками (высокая степень по Фурману, более крупные опухоли, наличие саркоматоидных признаков и / или коагуляционный некроз опухоли). Знание статуса регионарных лимфоузлов позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания, что дает возможность индивидуализировать интенсивность контрольного обследования и оптимизировать показания к адьювантной терапии после нефрэктомии.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, радикальная нефрэктомия, номограммы, прогноз

ЛИТЕРАТУРА

1. Robson C.J., et al. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. // J. Urol. 2017, v.101, P.297-301.
2. Blom J.H., van Poppel H., Maréchal J.M. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. // Eur. Urol., 2009, v.55, p.28-34.
3. Lyunberg B., Albiges L., Bensalah K. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Edn. Presented at the EAU Annual Congress. Copenhagen (2018). Available online at: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>.
4. Campbell S., Uzzo R.G., Allaf M.E. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. // J. Urol. 2017, v.198, p.520-529.
5. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N. Kidney cancer, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. // J. Natl Compr Canc Netw. 2017, v.15, p.804-834.
6. Studer U.E., Birkhauser F.D. Lymphadenectomy combined with radical nephrectomy: to do or not to do? // Eur. Urol., 2009, v.55, p.35-37.
7. Spahn M., Portillo F.J., Michel M.S. Color Duplex Sonography vs. Computed Tomography: Accuracy in the Preoperative Evaluation of Renal Cell Carcinoma. // Eur. Urol., 2001, v.40, p.337-342.
8. Malayeri A.A., Pattanayak P, Apolo AB. Imaging muscle-invasive and metastatic urothelial carcinoma. // Curr Opin Urol.,

- 2015, v.25, p.441-448.
9. Van Poppel H. Lymph node dissection is not obsolete in clinically node-negative renal cell carcinoma patients.// *Eur Urol.* 2011, v.59, p.24–25.
 10. Studer U.E, Scherz S., Scheidegger J. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases.// *J Urol.*, 1990, v.144, p.243–245.
 11. Capitanio U., Deho F., Dell'Oglio P. Lymphadenopathies in patients with renal cell carcinoma: clinical and pathological predictors of pathologically confirmed lymph node invasion.// *World J Urol.*, 2016, v.34, p.1139–1145.
 12. Babaian K.N., Kim D.Y., Kenney P.A. Preoperative predictors of pathological lymph node metastasis in patients with renal cell carcinoma undergoing retroperitoneal lymph node dissection. // *J Urol.*, 2015, v.193, p.1101-1107.
 13. Hutterer G.C., Patard J.J., Perrotte P. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram.// *Int J Cancer*, 2007, v.121, p.2556–2561.
 14. Hutterer G.C., Patard J.J., Jeldres C. Patients with distant metastases from renal cell carcinoma can be accurately identified: external validation of a new nomogram.// *BJU Int.*, 2008, v.101, p.39-43.
 15. Blute M.L., Leibovich B.C., Cheville J.C. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma.// *J Urol.*, 2004, v.172, p.465-469.
 16. Crispin PL, Breau RH, BluteML. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. // *Eur Urol.*, 2011, v.59, p.18-23.
 17. Karakiewicz P.I., Trinh Q.D., Bhojani N. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival.// *Eur Urol.*, 2007, v. 51, p.1616–1624.
 18. Sun M, Bianchi M, Hansen J. Nodal involvement at nephrectomy is associated with worse survival: a stage-for-stage and grade-for-grade analysis.// *Int J Urol.*, 2013, v.20, p.372–380.
 19. Gershman B., Moreira D.M., Thompson R.H. Renal cell carcinoma with isolated lymph node involvement: long-term natural history and predictors of oncologic outcomes following surgical resection.// *Eur Urol.*, 2017, v.72, p.300–306.
 20. Gershman B., Thompson R.H., Moreira D.M. Radical Nephrectomy With or Without Lymph Node Dissection for Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score-based Analysis.// *Eur Urol.*, 2017, v.71, p.560-567.
 21. Ristau B.T., Manola J., Haas N.B. Retroperitoneal Lymphadenectomy for High Risk, Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: An Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN 2805) Adjuvant Trial.// *J Urol.*, 2018, v.199, p.53-59.
 22. Herrlinger A., Schrott K.M., Schott G. What are the Benefits of Extended Dissection of the Regional Renal Lymph Nodes in the Therapy of Renal Cell Carcinoma?// *J Urol.*, 1991, v.146, p.1224-1227.
 23. Bekema H.J., MacLennan S., Imamura M. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma.// *Eur Urol.*, 2013, v.64, p.799-810.
 24. Capitanio U., Jeldres C., Patard J. Stage-specific effect of nodal metastases on survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.// *BJU Int.*, 2009, v.103, p.33–37.
 25. Whitson J.M., Harris C.R., Reese A.C. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases.// *J Urol.*, 2011, v.185, p.1615– 1620.
 26. Pin Li, Cheng P. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for pT3 Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score-based Analysis.// *J Cancer*, 2019, v.10, p.2369-2375.
 27. Delacroix SE., Chapin B.F., Chen J.J. Can a durable disease-free survival be achieved with surgical resection in patients with pathological node positive renal cell carcinoma?// *J Urol.*, 2011, v.186, p.1236–1241.
 28. Schafhauser W., Ebert A., Brod J. Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy.// *Anticancer Res.*, 1999, v.19, p.1573– 1578.
 29. Capitanio U., Matloob R., Suardi N. The extent of lymphadenectomy does affect cancer specific survival in pathologically confirmed T4 renal cell carcinoma.// *Urologia*, 2012, v.79, p.109– 115.
 30. Pantuck A.J., Zisman A., Dorey F. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy.// *Cancer*, 2003, v.97, p.2995– 3002.
 31. Capitanio U., Suardi N., Matloob R. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC).// *BJU Int.*, 2014, v.114, p.210–215.
 32. Marchioni M., Bandini M., Pompe R.S. The impact of lymph node dissection and positive lymph nodes on cancer-specific mortality in contemporary pT 2-3 non-metastatic renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy.// *BJU Int.*, 2018, v.121, p.383-392.
 33. Terrone C., Guercio S., De Luca S. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma.// *BJU Int.*, 2003, v.91, p.37–40.
 34. Russo P. Multi-modal treatment for metastatic renal cancer: the role of surgery. *World J Urol.*// 2010, v.28, p.295-301.
 35. Leibovich B.C., Lohse C.M., Cheville J.C. Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma After Surgery.// *Eur Urol.*, 2018, v.73, p.772-780.
 36. Bex A., Vermeeren L., Meinhardt W. Intraoperative sentinel node identification and sampling in clinically node-negative renal cell carcinoma: initial experience in 20 patients.// *World J Urol.*, 2011, v.29, p.793–799.
 37. Sherif A.M., Eriksson E., Thorn M. Sentinel node detection in renal cell carcinoma: a feasibility study for detection of tumour-draining lymph nodes.// *BJU Int.*, 2012, v.109, p.1134–1139.
 38. Bhindi B., Wallis C., Boorjian S.A. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis.// *BJU Int.*, 2018, v.121, p.684–698.
 39. Giuliani L., Giberti C., Martorana G. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors.// *J Urol.*, 1990, v.143, p.468-473.
 40. Karmali R.J., Suami H., Wood C.G. Lymphatic drainage in renal cell carcinoma: back to the basics.// *BJU Int.*, 2014, v.114, p.806–817.
 41. Nini A., Larcher A., Cianflone F. The effect of anatomical location of lymph node metastases on cancer specific survival in patients with clear cell renal cell carcinoma.// *Front Surg.*, 2018, v.5, p.26.
 42. Crispin P.L., Breau R.H., Allmer C. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates.// *Eur Urol.*, 2011, v.59, p.18–23.
 43. Feuerstein M.A., Kent M., Bernstein M. Lymph node dissection during cytoreductive nephrectomy: a retrospective analysis.// *Int J Urol.*, 2014, v.21, p.874–879.
 44. Parker A. Studies on the main posterior lymph channels of the abdomen and their connections with the lymphatics of the genitourinary system.// *Am J Anat.*, 1935, v.56, p.409–443.
 45. Moschini M., Dell'Oglio P., Larcher A. Lymph node dissection for renal carcinoma: what are we missing?// *Curr Opin Urol.*, 2016, v.26, p.424–431.

СОВРЕМЕННАЯ ДЕФИНИЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ, КАК ИДЕОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

MODERN DEFINITION OF MALIGNANT TUMOURS AS A IDEOLOGICAL BASIS FOR CREATION OF NOVEL METHODS FOR TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

M.Mamedov

The review is dedicated to problem connected with difficulties in forming unified characteristic of biological specificity of malignant tumours and its neoplastic cells.

The paper summarizes most important information about mechanisms of cell division regulation and its role in control of cell proliferation in whole organism. In the same the paper contains basic the information about main properties of neoplastic cells and mechanisms of their occurrence. The author presents modern list of hallmarks of cancer and noted that the list indicates new approaches to target therapy of oncological diseases.

Key words: malignant tumours, hallmarks of cancer, cell division

Термин “злокачественная опухоль” (ЗО), начиная с Гиппократа и на протяжении многих столетий обычно трактовался как феноменологическая категория, обозначающая некую пространственно дискретную структуру, образовавшуюся в результате локального разрастания тканей и способную увеличиваться в объеме и распространяться за пределы того места, где она возникла и сформировалась.

С середины XIX в эта трактовка перестала удовлетворять медиков и ее сменили описания различных опухолей, составленные на основе их детального микроскопического исследования. В итоге, за сто лет были детально изучены ткани множества разных ЗО, а гистологически удалось идентифицировать более двухсот типов ЗО, оказавшихся основой различных онкологических заболеваний. Тем не менее, несмотря на многочисленные попытки, сформулировать четкое, исчерпывающее и обобщающее определение биологической сущности понятия ЗО до середины XX в так и не удалось [1].

Это было связано с тем, что все приписываемые ЗО качественные характеристики не были универсальными и, сами по себе, не отражали всего своеобразия сущности данного феномена. Отсутствие же общей дефиниции ЗО, как и четкого разграничения ЗО от доброкачественных опухолей, не позволяло рассматривать все опухоли с единых идеологических позиций, что препятствовало постижению сущности биологического феномена опухолевого роста, вообще.

Такое положение объяснялось тем, что имевшаяся тогда методическая база, пригодная для углублен-

ного изучения клеточной биологии и, в частности, механизмов регуляции проявлений жизнедеятельности клеток (и их деления), еще не была создана. Более того, даже многие детали структуры самой клетки (эндоплазматическая сеть, рибосомы, лизосомы и др.) были открыты лишь к середине 50-х гг XX в. При этом, если сам процесс деления клеток, еще в XIX в названный “митозом” был детально описан, то какие-либо данные о регуляции этого процесса со стороны организма вообще отсутствовали. Ясно, что в подобной ситуации говорить о взаимоотношениях ЗО и организма не приходилось [2].

Объективными предпосылками для создания методической базы, позволявшей решать вопросы, связанные с регуляцией клеточного деления стало несколько событий, ознаменовавших в середине XX в важный этап прогресса в биологии, в целом. Среди них важнейшими можно признать: 1) открытие стадийности биохимических процессов при делении клеток и описание клеточного цикла и его стадий и 2) открытие кейлонов и изучение механизма их воздействия на клетки.

Клеточный цикл, как биологический феномен, был описан в 1953 г радиобиологом Альмой Говард (А.Howard), приехавшей в Лондон из Канады и английским физиком Стивеном Пелком (S.Pelc). Изучая радиоизотопным методом процесс синтеза ДНК в клетках кончика корешков лука, в лаборатории Хаммерсмитского госпиталя они установили, что клетки синтезируют ДНК лишь на определенных стадиях своего жизненного цикла [3]. Его они назвали “клеточным циклом” (cell cycle) и выделили

в нем 4 фазы: предложенные ими обозначения этих фаз - M, G1, S и G2 - сегодня есть в любом учебнике по биологии [3].

В 1960 г профессор лондонского университета Уильям Буллоу (W.Bullough) назвал “кейлонами” (от греч. chalon - ослабители) открытые в 1956 г шведским ученым Г.Сетреном особые белки, вырабатываемые “незрелыми” клетками и способные оказывать кратковременное тканеспецифическое подавляющее действие на деление зрелых клеток и, соответственно, на пролиферацию.

Уже в 1965 г У.Буллоу, О.Иверсен (O.Iversen) и другие ученые предположили, что кейлоны контролируют клеточное деление, играя роль реализатора отрицательной обратной связи между делящимися и покоящимися клетками (при этом, предполагалось, что стимуляторами пролиферации могут быть некоторые гормоны, обладающие анаболической активностью). Во всяком случае, эти ученые полагали, что нарушение кейлонного механизма регуляции клеточного деления может приводить к возникновению ЗО [4].

Открытие кейлонов оказалось первым, хотя и частичным, подтверждением обоснованности прежних концепций о гуморальной регуляции клеточного деления - таковыми были развитая еще в 1936 г гипотезы Дж.Мерфи (J.Murphy) и выдвинутая в 1957 г П.Вейс и Дж.Кавано (P.Weiss and J.Kavanau) теория, по которой регуляция размножения клеток осуществляется гуморальным путем на основе принципа отрицательной обратной связи путем взаимного уравнивания процессов пролиферации и дифференцировки [5].

Наконец, в 1968 г были идентифицированы первые функциональные антагонисты кейлонов, которые первоначально называли “антикейлонами”. Тогда была предложена теория о том, что основой ЗО является “пролиферация низкодифференцированных клеток, происходящая в условиях дисбаланса между кейлонами и антикейлонами”. Однако, в 70-е гг выяснилось, что антикейлоны являются различными регуляторными белками, которые позже были объединены под названием “факторов роста” (ФР). К концу 70-х гг была обнаружена целая группа различных по действию ФР [6].

Далее развитию представлений о механизмах регуляции клеточного деления способствовали: 1) успехи в исследовании механизмов воздействия гормонов на клетки и открытие рецепторов пептидных гормонов и 2) открытие роли циклического АМФ и других молекул с функциями “вторичных мессенджеров”, обеспечивающих внутриклеточную передачу регуляторных сигналов от ФР к ядру клеток [7].

Еще к середине 70-х гг ХХ в было установлено, что ФР представлены особыми белками, сходными

по действию с медиаторами иммунной системы. Для обозначения последних в 1974 г был предложен термин “цитокины”(от греч. цито - клетки, кинез - движение”), обозначавший группу белков, осуществляющих коммуникацию не только между иммунными, но и клетками, в самом широком смысле [8].

Более того, выяснилось, что действие всех пептидных гормонов и цитокинов на эффекторные клетки осуществляется только через особые рецепторы, расположенные на клеточных мембранах. Эти рецепторы называли “рецепторами ФР” (РФР). Оказалось, что белки, формирующие РФР обладают особой ферментативной активностью и способны инициировать активность внутриклеточных мессенджеров, обеспечивающих передачу сигналов от рецепторов к ядру клетки.

Обобщение результатов этих исследований уже к середине 80-х гг заложило основу современной концепции о дистантной гуморальной регуляции процесса клеточного деления. Сложилось и представление о механизмах регуляции клеточной пролиферации. На этой же основе стали успешно развиваться концепции о роли нарушений этих механизмов в патогенезе воспаления, репарации и даже опухолевого роста.

Здесь же уместно отметить и то, что к этому же моменту многочисленными подтверждениями получила и молекулярно-генетическая концепция о генетической детерминации жизнедеятельности и деления не только нормальных клеток (НК), но и опухолевых клеток (ОК), из которых сформированы ЗО. Согласно этой концепции определяющую роль в регуляции деления НК, а также в процессе “превращения” НК в ОК и, в итоге, возникновения ЗО, играют особые группы генов - протоонкогены и гены-супрессоры [9]. Это определяется теми функциями, которые выполняют белки-продукты экспрессии этих генов: протоонкобелки (ПОБ) и онкобелки (ОБ).

Протоонкогены (ПОГ) - это клеточные гены, принимающие участие в регуляции деления НК. Однако, гиперэкспрессия или амплификация ПОГ может вызвать их “активацию” и “переход” их в “онкогены” (ОГ) - видоизмененные ПОГ, при функционировании которых НК могут “превращаться” в ОК, формирующие ЗО.

Гены-супрессоры или антионкогены (АОГ) - это гены, функциональная инактивация которых резко увеличивает риск “превращения” НК в ОК и, соответственно риск возникновения ЗО и, наоборот, восстановление активности АОГ может восстановить НК и подавить рост ЗО.

Даже очень кратко характеризуя современные взгляды на механизмы регуляции деления НК, нельзя не отметить, что сегодня выделяют два механизма регуляции клеточного деления: внутреннюю (авторегуляцию) и внешнюю.

Внешняя регуляция деления осуществляется организмом и реализуется посредством гуморального механизма, при участии веществ, “переносящих” митогенные сигналы (МС), побуждающие клетки к делению. При отсутствии внешних МС клетка “выходит” из клеточного цикла и остается вне его неопределенно долго.

Внешний механизм регуляции деления НК подобен механизму действия пептидных гормонов и основан на участии 3 элементов: 1) клеток-продуцентов; 2) трансмиттера МС (вещества-переносчика МС) и 3) клеток-мишеней, имеющих специфическую чувствительность к носителю МС.

Роль веществ-переносчиков МС, вырабатываемых одними НК и воспринимаемых другими НК, играют уже упоминавшиеся ФР и некоторые гормоны.

Чувствительность НК к ФР и гормонам, а также ее степень определяется наличием на их поверхности и числом имеющихся на цитомембране особых белковых комплексов - РФР и “рецепторов гормонов”: их утрата приводит к утрате клеткой “чувствительности” к МС и, напротив, увеличение их числа на клетке ведет к патологическому увеличению такой “чувствительности”.

РФР и рецепторы гормонов, будучи интегральной частью цитомембраны, способны специфически связывать ФР и гормоны и преобразовывать МС в метаболические импульсы, направленные к ядру клетки. При связывании ФР и гормонов с их рецепторами, последние обретают ферментативную активность и “запускают” каскад эстафетных ферментативных реакций фосфорилирования белков, играющих роль внутриклеточных переносчиков МС к ядру (трансмиттеров).

В ответ на такой МС, в ядре происходит “перепрограммирование” генома на начало деления НК: синтезируются особые белки (факторы транскрипции) и активируются гены, ответственных за деление НК (включая ПОГ) и, как результат этих процессов, клетка вступает в митоз [10]. При этом, важно помнить два момента.

Во-первых, все белки, входящие в состав ФР, РФР и рецепторов гормонов и внутриклеточных трансмиттеров митогенных сигналов являются продуктами экспрессии клеточных генов и, в том числе, ПОГ и, во-вторых, наряду ПОГ, отвечающими за стимуляцию митоза, функционируют АОГ, ответственные за продолжение клеточного деления. Поэтому вступление или не вступление НК в митоз зависит от баланса активности экспрессии этих генов [9].

Описанные выше процессы обеспечивают организму возможность регулировать деление НК. В то же время, очевидно, что блокирование любого из этапов передачи МС может привести к нарушению регуляции деления в виде его замедления или даже

полной остановки и, наоборот, активация любого из этих звеньев приводит к ускорению и стимуляции деления. Именно последний тип нарушения непосредственно связан с выходом клетки из-под контроля организма и, соответственно, с опухолевым ростом.

Внутренняя (локальная) регуляция клеточного деления связана с существованием НК в составе клеточной популяции и, также, осуществляется гуморальным путем. Особенность его состоит в том, что он связан с продукцией ФР либо соседними клетками (паракринный тип регуляции) либо самой НК (аутокринный тип регуляции), когда одна и та же клетка является и продуцентом ФР, и его “мишенью”.

При первом типе секреции одни клетки вырабатывают ФР, а другие, соседние, чувствительные к ним, определенным образом реагируют на эти ФР и, в частности, начинают деление. Значит, “одни клетки регулируют деление других”.

Второй тип секреции обеспечивает клетку механизмом саморегуляции ее деления. Такая “авторегуляция” функционирует, в основном, лишь на этапе эмбриогенеза. В физиологических условиях локальная регуляция деления НК выступает лишь как один из механизмов, с помощью которого организм осуществляет внешнюю регуляцию пролиферации НК.

Для инициации деления НК необходима определенная концентрация ФР и гормонов во внеклеточной жидкости. Напротив, ОК, побуждаемые к делению внутренними стимулами, способны к неограниченной пролиферации при крайне малом содержании ФР во внеклеточной жидкости. А поскольку взаимодействия, интегрирующие клетки для реализации нормальной работы тканей и органов как эффекторов функций, во многом, осуществляются через регуляторные влияния ФР, независимость деления ОК от влияния ФР, находящихся во внеклеточном пространстве, лишает ОК свойств элемента ткани или органа.

Итак, независимость деления ОК от ФР, вероятно, и есть та самая основа, на которой возникают ЗО. С этих позиций, опухолевый рост представляется типовым патологическим процессом дискоординации и, даже, дезинтеграции системы и восприятия клетками локальных, регионарных и отдаленных митогенных сигналов, когда автономные клетки утрачивают качества структурно-функциональных единиц ткани и всего организма [5, 11].

Теоретически независимость пролиферации ОК от ФР может возникнуть в 5 основных ситуациях: связанных с разными функциями, которые могут ПОБ и/или ОБ: 1) если они играют роль ФР, автономно, по аутокринному типу, побуждающими НК к делению, она, перманентно образуя ФР, сама стимулирует свое собственное деление и становится полностью независимой от внешних МС; 2) если

они играют роль РФР, то это ведет к повышению содержания РФР на поверхности НК и, значит, повышают их чувствительность к действию на нее ФР, даже при их нормальном уровне во внеклеточной жидкости; 3) если они выполняют функцию белков-трансммиттеров у МС от РФР к ядру, то их постоянное присутствие в клетке приводит к “хроническому” поступлению в ядро “ложных” МС с ее уровня, имитируя непрерывную импульсацию от внешнего “фантомного” источника. Такое самоподдерживающееся возбуждение, в итоге, выводит клетку из-под регуляторного влияния организма; 4) если они, играя роль факторов транскрипции, инициируют пролиферацию безо всякого внешнего МС (независимо от ФР), поступающего извне и 5) если они блокируют действие ингибиторов передачи МС. Очевидно, что данный механизм по конечному результату идентичен первому из рассмотренных выше.

Очевидно, что все эти механизмы сводятся к развитию постоянного митогенного “самовозбуждения” клетки, приводящего к ее независимости от регуляторных сигналов организма и ее нерегулируемому размножению. Экспрессия ОГ и появление ОБ, или гиперэкспрессия ПОГ и синтез необычно высоких количеств ПОБ, имеющих отношение к переносу МС, так или иначе, ведут к тому, что одно или несколько звеньев в цепи передачи МС (от ФР до факторов транскрипции) спонтанно становятся сверхактивными. С этого звена по направлению к ядру поступают имитационные МС, которые и побуждают клетку к ускоренной пролиферации [1].

Изложенные выше сведения объясняют как формируется нарушение контроля пролиферации НК и относятся лишь к делящимся клеткам и к клеткам, находящимся в стадии покоя, но способным вернуться в цикл деления; НК, находящиеся в стадии окончательной дифференцировки и полностью утратившие способность делиться, трансформироваться не могут, хотя бы теоретически.

Итак, приняв во внимание изложенные выше сведения, можно было бы полагать, что еще к началу 90-х гг XX в, когда основные принципы регуляции клеточного деления были выяснены, а большинство биологических свойств ЗО и их клеток уже известны, можно было говорить и об окончательном

раскрытии “тайны” рака, в целом.

Однако, в действительности оказалось, что несмотря на обширность накопленных данных не только о регуляции деления клеток, но и об основополагающих биологических свойствах ЗО и ОК, дать единую исчерпывающую характеристику своеобразия как ЗО, так и ОК, не удается [11, 12, 13, 14, 15]. Это оказалось связанным с тем, что целый ряд их свойств имеет критериальную значимость и должно быть включено в такую характеристику - последняя обязательно должна отражать целый ряд таких свойств или особенностей опухолей.

По всей вероятности, именно это обстоятельство побудило двух известных американских ученых, занимавшихся молекулярной онкологией, проведя анализ значительного по объему материала обо всех известных в то время биологических особенностях ЗО, сформулировать перечень важнейших свойств, присущих только ЗО и ОК и кардинально отличающих их от нормальных тканей и НК.

Этими учеными были Дуглас Ханахан (D. Hanahan), профессор Института экспериментальной онкологии в г.Лозанне и Роберт Вайнберг (R. Weinberg), профессор Массачусетского технологического института. В январе 2000 г в журнале “Cell” была опубликована их совместная статья - “Hallmarks of cancer”, которую не совсем корректно перевели на русский язык как “Признаки рака” [16].

Между тем, авторы статьи включили именно слово “hallmark”, используемое ювелирами для обозначения “пробы (клеймо) чистоты” драгоценных металлов. Поэтому следует иметь ввиду, что ее название статьи правильнее трактовать как “Отличительные признаки рака”, а ее содержание касается лишь главных критериальных свойств ЗО и/или ОК, отражающих кардинальные отличия именно этих биологических объектов.

Во всяком случае, в этой статье Ханахан и Вайнберг охарактеризовали лишь восемь кардинальных свойств, отличающих ЗО. Однако, в 2010 г Ханахан предложил выделить еще несколько важных особенностей ЗО. Наконец, осенью 2011 г в этом же журнале “Cell” появилась вторая статья Ханахана и Вайнберга “Hallmarks of cancer. Next

Таблица №1. Отличительные свойства злокачественных опухолей

N	ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА И СПОСОБНОСТИ ЗО ИЛИ ЕЕ КЛЕТОК:
1	способны самостоятельно стимулировать деление своих ОК
2	не чувствительны к внешним сигналам, тормозящим деление
3	отличаются угнетенностью и замедленностью апоптоза
4	характеризуются неограниченным репликативным потенциалом
5	способны модифицировать и адаптировать окружающую среду
6	способны стимулировать неоангиогенез в прилежащих тканях
7	способны к инвазии в окружающие ткани и метастазированию
8	характеризуются нестабильностью генома
9	способны уклоняться от иммунологического надзора
10	способны инициировать и поддерживать развитие воспаления

generation” [17]. В этой статье число отличительных признаков ЗО возросло до десяти.

Учитывая, что эти признаки сегодня уже рассматриваются в целом ряде литературных источников [18-21] и, некоторые из них даже, упоминаются в учебной литературе [22], ниже мы приводим таблицу, в которой представлены все эти отличительные свойства ЗО и далее ограничиваемся лишь краткими комментариями лишь по поводу феноменологии каждого из этих свойств.

1. Способность самостоятельно стимулировать деление собственных ОК может реализовываться посредством нескольких механизмов: путем продукции (автопродукции за счет паракринного и аутокринного механизмов) ФР, РФР, гормонов или других веществ, участвующих в формировании и поддержании непрерывного потока (от периферии клетки к ядру) митогенных сигналов, стимулирующих митоз и поддерживающих пролиферацию. Это означает, что клетки ЗО, вне зависимости от подаваемых организмом внешних сигналов, сами стимулируют пролиферацию, способствуя увеличению числа ОК.

2. Утрата чувствительности ОК к тормозящим митоз сигналам может происходить из-за активации молекулярных механизмов контроля пролиферации, призванных тормозить клеточное деление. ОК, в отличие от НК, перестают адекватно воспринимать внешние сигналы, тормозящие пролиферацию. Более того, ОК, в отличие от НК, лишены контактного ингибирования пролиферации [23]. Поэтому даже полностью заполнив те пространства, в которых они находятся, продолжают свое деление не зависимо от их окружения.

3. Угнетенность и замедленность апоптоза - наследственной программы самоуничтожения является важным свойством ОК. В отличие от НК, способностью к апоптозу при появлении риска генетического закрепления в дочерних клетках опасных для популяции молекулярных повреждений, ОК обладают способностью выключать, с одной стороны, генетические механизмы, распознающие повреждения генома, а с другой стороны, биохимические механизмы, “включающие” апоптоз [24]. Это обстоятельство обеспечивает увеличение выживаемости ОК и, в итоге, способствует опухолевому росту и его генерализации.

4. Безграничный (очень высокий) потенциал репликации отнесен к отличающим признакам ОК потому, что все НК обладают ограниченным потенциалом репликации и после определенного числа делений (порядка 50-70) НК исчерпывают свой репликативный потенциал и погибают. Этот процесс именуют “репликативным старением” [25]. Между тем, ОК способны к неопределенному долгому росту и делению, что отражает их “бессмертие” (иммортализацию). Очевидно, что это свойство ОК

позволяет им сохранять жизнеспособность своей популяции в процессе роста и метастазирования не только в условиях контроля со стороны организма, но и после терапевтических воздействий, уничтожающих значительное число этих клеток.

5. Способность ЗО целенаправленно модифицировать свою строму (ранее считавшуюся лишь пассивным каркасом опухоли) и окружающие нормальные ткани, является одной из важных особенностей ЗО - адаптируя их применительно к своим интересам, ЗО может вызывать в них ряд реакций, усиливающих прогрессивный рост ЗО. Так, она с целью улучшения ее выживания и ускорения распространения ОК может переставать окружающие ткани и даже межклеточное вещество. Более того, ЗО могут в своих интересах “рекрутировать” находящиеся в их окружении НК и перестраивать их жизнедеятельность. Известным примером этому является выработка ею гистолитических веществ, “разрыхляющих” окружающие ткани и облегчающих миграцию ОК. Она может индуцировать и изменения, ведущие к нарушению образования межклеточных контактов и т.д. Добавить и то, что характерной модификацией микроокружения ЗО является привлечение в опухоль макрофагов и других клеток воспаления.

6. Стимуляция ангиогенеза (неоангиогенеза) в ЗО и прилежащих тканях - одно из важных проявлений вышеупомянутой способности ЗО целенаправленно модифицировать окружающие ее ткани. Этим путем ЗО оптимизирует условия для роста (за счет улучшения васкуляризации) и распространения по организму (за счет миграции в кровяном русле). Этот процесс обусловлен увеличением содержания в окружающих ЗО ткани ангиогенных цитокинов, которые секретируются ОК и стимулируют размножение и миграцию эндотелиоцитов, участвующих в построении трубчатых структур, являющихся основой сосудистой системы, обеспечивающей ЗО необходимыми веществами [26].

7. Способность к инвазии и метастазированию составляет основу “асоциального” поведения ОК, которое в начале проявляется в “инвазивном” росте ЗО, когда они, бесконтрольно размножаясь, форсированно проникают в толщу окружающих их НК. Помимо быстрой пролиферации, эта способность детерминирована нарушениями нормальных морфогенетических реакций (отвечающих за формирование многоклеточных тканевых структур), обусловленными изменениями морфологических и локомоторных свойств ОК. Здесь же можно вновь упомянуть и способность ЗО вызывать деструкцию окружающих ее тканей. В процессе инвазии ОК обретают изменения, обеспечивающие им способность к метастазированию - многостадийному процессу, завершающемуся генерализацией опухолево-

го процесса.

8. Генетическая нестабильность ОК связана с дисфункцией ПОГ, АОГ и других генов, контролирующих систему репарации повреждений генома и течение клеточного цикла, т.е. она связана со сбоями в работе систем, поддерживающих целостность генома [27].

При этом резко повышается риск возникновения в НК нескольких мутаций, способствующих развитию из нее ЗО. Поэтому, генетическая нестабильность является неотъемлемым условием опухолевой прогрессии [28]. При этом, именно нестабильность генома, вместе с постоянно идущим отбором, обеспечивает накопление в одной ОК сразу нескольких онкогенных мутаций.

9. Способность уклоняться от иммунологического надзора обусловлена особыми свойствами ОК и способностью ЗО оказывать угнетающее системное действие на иммунную систему [29]. Важным обстоятельством является и недостаточно выраженная иммуногенность самих ОК. Кроме того, ОК могут вырабатывать иммуносупрессивные вещества, подавляющие активность иммунцитов и функции антигенпрезентирующих клеток иммунной системы - в итоге ОК и их структуры не распознаются и не "атакуются" иммунной системой [30].

Наконец, в ходе прогрессии постоянно, из-за генетической нестабильности, происходит "иммуноредктирование" ЗО, направленное на ее "ускользание" от иммунного ответа - возникают все новые генетические варианты ОК с пониженной иммуногенностью или обладающих иммуносупрессивной активностью [31].

10. Способность ОК инициировать и поддерживать воспаление, как отличительный признак ЗО, рассматривается недавно, хотя воспаление, еще со времен Р.Вирхова считалось одним из важных факторов канцерогенеза вообще и даже патогенеза онкологических заболеваний [32]. Эта способность ОК состоит в том, что в процессах как канцерогенеза, так и воспаления, часто задействованы одни и те же структурно-функциональные элементы. Это свойство ЗО уже упоминалось при описании способности ЗО адаптировать окружающие ткани.

Материальной основой такой взаимосвязи является экспрессия нормальными эпителиоцитами, с одной стороны, рецепторов к цитокинам и ФР, а с другой стороны, экспрессия этими же клетками иммуноактивных веществ. Медиаторы воспаления могут выступать как мощный промотор канцерогенеза, стимулирующий как пролиферацию, так и миграцию ОК и их инвазивную активность. Все это не только стимулирует канцерогенез, но и способствует прогрессии ЗО.

Перечислив и кратко охарактеризовав важнейшие отличительные свойства эти ЗО, нельзя не отметить,

что эти свойства даже сегодня не могут считаться абсолютными, поскольку многие из них присущи не только ЗО, но и доброкачественным опухолям [21].

Можно не сомневаться в том, что по мере расширения и углубления знаний не только об опухолевом росте, но и в области клеточной биологии, в целом, перечень этих свойств ЗО наверняка изменится и, скорее всего, в дальнейшем будет постоянно дополняться.

Вместе с тем, номинация этих свойств ЗО, сама по себе, в то время имела важное идеологическое значение и, надо признать, что даже ныне существующий перечень критериальных признаков ЗО уже сегодня играет роль инструмента, заметно облегчающего дальнейшее изучение молекулярных механизмов развития и даже патогенеза онкологических заболеваний [33].

Более того, перечень отличительных свойств ЗО уже сегодня, по существу, является указателем принципиально новых и возможно достаточно перспективных молекулярных мишеней для таргетной терапии онкологических заболеваний [34].

Действительно, хотя некоторые из таргетных противоопухолевых препаратов были созданы еще до номинации списка отличительных признаков ЗО (герцептин и мабтера), сегодня легко найти совпадение пунктов этого списка и механизмов действия вновь созданных лекарственных препаратов, уже вносящих свой вклад в развитие современной таргетной терапии ЗО [35]. Эти обстоятельства позволяют полагать, что современная дефиниция ЗО действительно способна служить идеологической основой для поиска и разработки новых методов и средств для лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: злокачественные опухоли; отличительные признаки рака, деление клеток

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К. Современные представления о сущности опухолей и особенностях опухолевого роста. // Азерб. Ж. онкологии, 2002, N.1, с.134-144;
2. История биологии: с начала XX в до наших дней. Под ред. Л.Я.Бляхера. М.: Наука, 1975, 659;
3. Howard A., Pelc S. Synthesis of DNA in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage. // Heredity, 1953, v.6S, p.261-273;
4. Мамедов М.К. Роль кейлонной концепции в развитии взглядов на механизмы регуляции клеточного деления. // Биомедицина, 2006, N.4, с.36-39;
5. Черезов А.Е. Общая теория рака. Тканевой подход. М: Изд-во МГУ, 1997, с.123-137;
6. Герштейн Е.С., Кушлинский А.Е. Факторы роста, их рецепторы и нижележащие сигнальные белки в опухолях человека - роль в прогнозе и оценке гормональной и лекарственной чувствительности. // Лабораторная служба, 2014, N.1, с.4-13
7. Гафиятуллина Г.Ш. К истории открытия общего механизма действия гормонов (к 45 летию присуждения Нобелевской премии). // Ж. фундаментальной медицины и биологии, 2016, N.1, с.69-70

8. Мамедов М.К. Цитокины как эфферентные элементы единой системы гуморальной регуляции жизнедеятельности клеток. // Биомедицина, 2010, N.4, с.32-39;
9. Мамедов М.К. О роли протоонкогенов, онкогенов и генов-супрессоров в регуляции жизнедеятельности клетки и в процессе канцерогенеза и развития злокачественных опухолей. // Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.1, с.90-99;
10. Мамедов М.К. На пути к единой концепции происхождения опухолей. // Биомедицина, 2003, N.3, с.3-11;
11. Мамедов М.К. Канцерогенез: разные механизмы, но один результат. // Азерб. Ж. онкологии, 2006, N.1, с.140-150;
12. Мамедов М.К. Об эволюции представлений об этиологии злокачественных опухолей. // Азерб. Ж. онкологии, 2000, N.1, с.94-104;
13. Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты). СПб.: ПраймЕврознак, 2004, с.22-51;
14. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. В.М.Моисеенко, Е.Н.Имянитов, К.М.Пожариский. СПб.: Н-Л, 2004, 701 с
15. Копнин Б.П. Молекулярные механизмы канцерогенеза. //Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И.Давыдова. М.: Изд-во РЛС, 2004: 34-53.
16. Hanahan D., Weinberg R. Hallmarks of cancer. //Cell, 2000, v.100, p.57-71;
17. Hanahan D., Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. // Cell, 2011, v.144, p.646-674.
18. Имянитов Е.Н., Ханссон К.П. Молекулярная онкология: Клинические аспекты. СПб.: Изд МАПОБ 2007, 211 с.
19. Киселев Ф.Л., Имянитов Е.Н., Киселева Н.П., Левина Е.С. Молекулярная онкология: от вирусной теории к лечению. М.: Геос, 2013, 151 с.;
20. Weinberg R.A. The biology of cancer. NY, Oxford: Garland Science, 2007.
21. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста. // Онкогематология, 2012, N.3, с.165-185;
22. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология, Учебник. М.: Геотар- Медиа, 2010, с.104-112
23. Мамедов М.К. О молекулярно-тканевой концепции канцерогенеза. // Азерб. Ж. онкологии, 2008, N.1, с.121-130;
24. Мамедов М.К. Апоптоз: роль в обеспечении гомеостаза и значение в патологии. // Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.2, с.135-145;
25. Мамедов М.К. Репликативное старение клеток: итоги полувекowego изучения. // Биомедицина, 2010, N.3, с.34-38;
26. Мамедов М.К. Воздействие на неоангиогенез в опухолях: сорокалетний путь от гипотезы до реализации в клинической онкологии // Биомедицина, 2010, N.2, с.34-36;
27. Мамедов М.К., А.Э.Дадашева А.Э. Структурный гомеостаз и его уровни и механизмы. // Здоровье (Баку), 2001, N.6, с.6-10;
28. Мамедов М.К. Злокачественные опухоли как болезни генетической нестабильности. // Современные достижения азерб. медицины, 2010, N.5, с.9-18;
29. Мамедов М.К., Оруджли Р.Н., Гиясбеги С.Р. Воздействие злокачественной опухоли на организм: современные представления. // Азерб. Ж. онкологии, 2000, N.1, с.10-17;
30. Мамедов М.К. О молекулярно-биохимических механизмах формирования системной иммунодепрессии у онкологических больных. // Биомедицина, 2009, N.2, с.3-8.;
31. Мамедов М.К. О молекулярно-биохимических механизмах иммунологической резистентности злокачественных опухолей. // Биомедицина, 2010, N.1, с.3-7;
32. Мамедов М.К. Современные представления о патогенезе онкологических заболеваний. // Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.2, с.163- 173;
33. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Современные аспекты изучения онкологических заболеваний - на пути раскрытия молекулярных механизмов. // Азерб. Ж. онкологии, 2009, N.1, с.3-8
34. Мамедов М.К., Бахшалиева Н.А. О развитии подходов к лекарственному лечению онкологических заболеваний. // Современные достижения азерб. медицины, 2010, N.3, с.31-37;
35. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С. Консервативное лечение онкологических заболеваний: полувековой путь от эмпирической до таргетной терапии. // Азерб. Ж. онкологии, 2010, N.1, с.3-9.

СТРИКТУРЫ УРЕТЕРО-ИНТЕСТИНАЛЬНОГО И РЕЗЕРВУАРО-УРЕТРАЛЬНОГО АНАСТОМОЗОВ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ С ТОНКОКИШЕЧНОЙ ДЕРИВАЦИЕЙ МОЧИ

Т.Н. Мусаев, Ф.А. Гулиев
Национальный центр онкологии, г.Баку

THE URETEROINTESTINAL AND NEOVESICAL-URETHRAL ANASTOMOTIC STRICTURES AFTER RADICAL CYSTECTOMY WITH ILEAL URINARY DERIVATIONS

T.Musayev, F.Guliyev

The most common complication in the long term after radical cystectomy is the ureterointestinal and neovesical-urethral anastomotic stricture. The search for modern methods of prevention and treatment of ureterointestinal and neovesical-urethral anastomotic stricture is an actual problem.

The aim of the work is to study the frequency and causes of the development of ureterointestinal and neovesical-urethral anastomotic strictures.

Materials and methods. The study included 179 patients who underwent radical cystectomy with ileal urinary derivation at the National Center of Oncology from 2008 to 2017. The median age was 58 (37 - 75) years. There were 171 men (95.5%), women - 8 (4.5%). The Hautmann ileal neobladder was performed in 121 (67.6%) patients, Bricker ileal conduit - in 58 (32.4%) patients.

Results. The follow-up period was 2 years. A total of 14 (7.8%) cases of strictures were registered. In the group of patients with heterotopic urinary derivation, irrespective of the methods of formation of anastomosis, ureterointestinal strictures were registered in 4 (2.2%) patients. In the group of patients with orthotopic urinary derivation, neovesical-urethral strictures were observed in 5 (2.8%) patients. The frequency of neovesical-urethral strictures after orthotopic reconstruction was 2.8% (n = 5). The main predictors of the development of the ureterointestinal stricture is a high BMI, and for neovesical-urethral stricture is the neovesical-urethral anastomotic leakage in the early postoperative period.

Conclusions. The main predictors of the development of ureterointestinal and neovesical-urethral anastomotic strictures are high BMI and the experience of the surgeon. Patients with high BMI should be operated on by surgeons with experience in performing more than 75 radical cystectomies. The data obtained on the frequency of the development of ureterointestinal and neovesical-urethral anastomotic strictures after radical cystectomy with ileal urinary derivation in our study correspond to the data presented in the literature. Despite the small number of studies devoted to this problem, their number continues to increase, however, there are no clear guidelines for the prevention of stricture development and the choice of the optimal correction of these complications, and a decision for each specific case should be made individually.

Keywords: bladder cancer, radical cystectomy, anastomotic stricture, dilatation, bougienage

Актуальность. По данным Globocan рак мочевого пузыря (РМП) входит в десятку лидирующих злокачественных новообразований во всем мире [1]. По данным канцер регистра Азербайджанской Республики в структуре онкологической заболеваемости населения нашей страны РМП занимает 11-ое место. При этом ежегодно выявляется более 300 новых случаев РМП. Важно отметить, что чуть больше 30% больных на момент установления диагноза уже имеют инвазию опухолевого процесса в мышечный слой стенки мочевого пузыря. В группе пациентов с поверхностными опухолями (61%) при первичном обращении более чем у 50% больных выявляются агрессивные формы РМП – High Grade. Таким образом, более 50% больных нуждаются в проведении агрессивного хирургического

лечения, что подразумевает под собой выполнение радикальной цистэктомии (РЦ) [2]. Одним из этапов данной операции, требующих определенных хирургических навыков, является – реконструктивный, т.е отведение мочи в изолированные сегменты тонкого кишечника [3-5]. Наиболее частым осложнением в отдаленные сроки после РЦ являются стриктуры уретероинтестинальных (УИА) и резервуаро-уретральных анастомозов (РУА). Затрудненное мочеиспускание, а иногда и полная задержка мочи, причинами, которых является сужение РУА, помимо отрицательного воздействия на здоровье пациентов, также оказывает выраженное дезадаптирующее влияние. Поиск современных методов профилактики и лечение стриктур УИА и РУА представляет собой актуальную проблему.

Цель работы – изучить частоту и причины развития стриктур уретеро-интестинального и резервуаро-уретрального анастомозов.

Материал исследования. В исследование включено 179 пациентов перенесших РЦ с тонкокишечной деривацией мочи в клинике Национального центра онкологии в период с 2008 по 2017 года. У всех пациентов был гистологически верифицированный диагноз. Медиана возраста составила 58 (37 – 75) лет. Мужчин было 171 (95,5%), женщин – 8 (4,5%). Ортотопическое отведение мочи по Хаутману выполнено 121 (67,6%) больному, гетеротопическое по Брикеру – 58 (32,4%) пациентам. Из 121 пациента, которые подверглись ортотопической реконструкции, в 59 (33%) случаях выполнена классическая илеоцистопластика по Хаутману, остальным 62 (34,6%) пациентам выполнена модифицированная илеоцистопластика.

В отличие от классической методики Хаутман, при модифицированной ортотопической илеоцистопластике резецированный сегмент кишки на брыжейке рассекается вдоль по противобрыжечному краю с оставлением неизмененных концевых отрезков длиной приблизительно 4 см. Нерассеченные концевые отрезки кишки ушивается двухрядным швом, формируя тем самым слепые «ушки» резервуара. Детубулизованный сегмент кишки укладывается в виде буквы W, прилежащие края разрезов сшиваются между собой непрерывными швами. Далее до середины ушивается передняя стенка резервуара. Левый мочеточник проводится через брыжейку сигмовидной кишки. Дистальные концы мочеточников путем прямой имплантации проводятся, через заднебоковую стенку слепого ушка в сформированный резервуар. Передняя стенка мочеточника косо пересекается (спатуляция) и одиночными узловыми

Таблица №1. Характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель		Гетеротопическое отведение мочи (n=58)		Ортотопическое отведение мочи (n=121)	
		Абчис	%	Абчис	%
Пол	Мужчины	56	31,3	115	64,2
	Женщины	2	1,1	6	3,4
Возраст (лет)	<50	7	3,9	17	9,5
	51-60	29	16,2	70	39,1
	61-70	21	11,7	32	17,9
	>70	1	0,6	2	1,6
Стадия болезни	I	-	-	-	-
	II	30	52	80	44,7
	III	15	8,4	15	8,4
	IV	13	7,3	26	14,5
Индекс массы тела кг/м ²	<20	2	1,1	2	1,6
	20-24	17	29	44	36
	25-29	22	76	56	46
	30<	17	29	19	16
Индекс коморбидности Чарлсона	3-5	30	51,7	76	62,8
	6-8	24	41,4	41	33,9
	9-12	4	2,2	4	3,3
Метод формирования анастомозов	«конец в бок»	22	12,3	-	-
	Wallace	26	14,5	-	-
	По Хаутман	-	-	59	33
	Модифицированная	-	-	62	34,6
Цистэктомия	Трансабдоминальная	48	83	70	58
	Экстраперитонеальная	10	17	51	42
Длительность операции (мин)	<180	1	0,6	-	-
	181-240	24	41,4	21	17,3
	241-300	24	41,4	48	39,7
	301-360	8	13,8	38	31,4
	360<	1	0,6	14	11,6

С целью уменьшения количества осложнений в отдаленном послеоперационном периоде в 2014 году был разработан новый метод формирования континентного ортотопического резервуара в модификации по Хаутману (Патент № 037515 от 07.04.2021 г. ЕАПО).

ми швами подшивается к внутренней поверхности ушка. Мочеточник стентруется 6F JJ стентом. После формирования анастомоза, боковые поверхности ушка сшиваются 2-3 узловыми швами, таким образом, чтоб укутать мочеточник снаружи (рис. 1) [6].

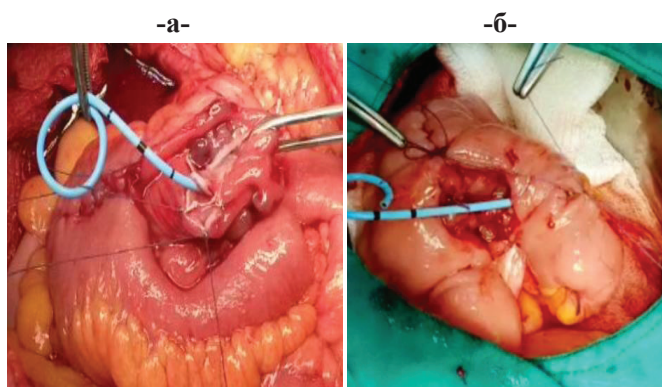


Рисунок 1. Модифицированная илеопластика.
Уретероинтестинальный анастомоз: вид изнутри – а,
вид снаружи – б.

Как указано в таблице 1, среди пациентов, которым выполнено отведение мочи по Брикеру (n=58) в 22 (12,3%) случаях выполнена прямая имплантация мочеточников по типу «конец в бок» (рис. 2а). В 26 (14,5%) случаях УИА сформирован по методике Wallace. При этом каждый мочеточник надрезается на расстоянии, приблизительно равном диаметру сегмента резецированной кишки. Затем оба мочеточника соединяют непрерывным швом и накладывают анастомоз в проксимальном открытом участке кишечника простым способом (рис 2б) [7].

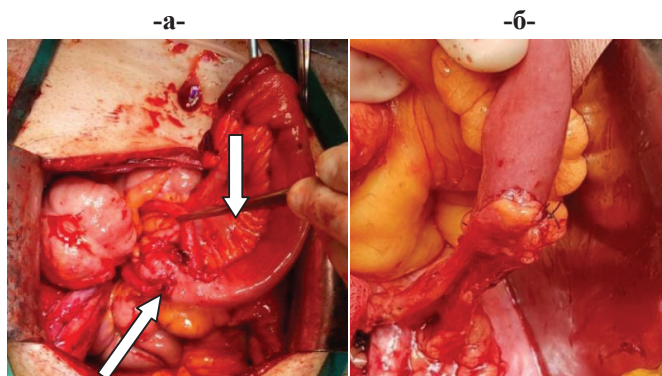


Рисунок 2. Отведение мочи по Брикеру:
а - Анастомоз по типу «конец в бок», б - Анастомоз по
методу Wallace

Результаты. Длительность оперативного вмешательства в среднем составила 284 (140-430) минуты. Средний объем кровопотери составил 594 (100-2000) мл. Все пациенты после хирургической операции переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии, среднее время пребывания в котором составило 2,8 (2-11) суток. Медиана длительности пребывания в стационаре составила 19 суток. 30-Дневная летальность составила 3,4% (n=6). Период наблюдения пациентов составил не менее 2 лет. В течение 24 месяцев после РЦ всего зарегистрировано 14 (7,8%) случаев стриктур УИА и РУА. Все операции выполнены одной бригадой хирургов. Развитие стриктур, как УИА, так и РУА приходится на период активного внедрения РЦ в клинику НЦО.

Необходимо отметить, что в целом, после выполнения 75 операций ни у одного из последующих пациентов стриктур не наблюдалось.

В группе пациентов с гетеротопическим отведением мочи независимо от методов формирования анастомоза, стриктуры УИА зарегистрированы у 4 (2,2%) пациентов. В группе пациентов с ортотопической деривацией мочи стриктуры УИА были отмечены у 5 (2,8%) пациентов. В данном случае необходимо отметить, что в 3 (1,7%) случаях была выполнена деривация мочи по Хаутману, а в 2 (1,1%) случаях – модифицированная илеоцистопластика.

Независимо от метода отведения мочи клиническое проявление сужений УИА проявлялось как минимум через 3 месяца после РЦ в случае ортотопической реконструкции и 1 месяц в случае операции Брикера, что и в первом и во втором случаях совпадает с периодом после удаления мочеточниковых интубатов.

Клинически наличие стриктур УИА проявлялось болями в спине, тошнотой и повышением температуры тела вследствие обструкции мочевыводящих путей. Диагностировались обструкции ультразвуковым исследованием, которое выполнялось на 2-3 сутки после удаления мочеточниковых интубатов. Зачастую клиническая картина сопровождалась повышением показателя креатинина в крови, что являлось противопоказанием для проведения рентгенологического исследования с внутривенным контрастным усилением. В связи с этим прицельная визуализация суженного участка проводилась только лишь при выполнении антеградного контрастирования мочевых путей при лечебно-диагностических вмешательствах.

Принципы лечения стриктур УИА заключались в использовании методов интервенционной медицины. Таким образом, во всех 9 случаях коррекция стриктур проводилась путем баллонной дилатации суженных участков анастомозов под местной анестезией в отделении инвазивной радиологии Национального центра онкологии МЗ АР. После проведения процедуры устанавливались JJ стенты сроком на 3 месяца. В 3 (1,7%) случаях процедура была проведена повторно. После проведения повторных дилатаций пациентам устанавливались годовые JJ стенты. Необходимо отметить, что ни в одном из случаев не было необходимости для выполнения нефростомии.

Частота стриктур РУА после ортотопической реконструкции составила 2,8% (n=5). Клинические проявления стриктур РУА отмечались не ранее 6 месяцев после РЦ. Медиана времени до развития стриктуры РУА составила 16,4 месяца. Из них в 3(1,7%) случаях стриктуры РУА диагностировались через 6, 8 и 11 месяцев после операции. В остальных 2 (1,1%) случаях через 23 и 34 месяца. При этом важно отметить, что у этих же пациентов в раннем

послеоперационном периоде наблюдалась несостоятельность РУА с экстравазацией мочи. Всем пациентам выполнено трансуретральное рассечение зоны анастомоза уретротомом. Необходимо отметить, что эндоскопические вмешательства не сопровождались резекцией с использованием энергии.

Во время всех операций была выполнена биопсия из зоны анастомоза. Ни в одном из случаев при гистологическом исследовании не выявлен рецидив уротелиального рака. Морфологически у всех пациентов установлены фиброзно-рубцовые изменения. В дальнейшем пациентам после операции проводились сеансы бужирования с интервалами 1 – 2 раза в неделю в течение 3 месяцев.

Обсуждение. Проблема УИА получила свою актуальность с момента выполнения Simon в 1852 году пересадки мочеточников в кишечник [8]. С этого времени по сегодняшний день разработано более 50 методов формирования УИА, которые по функциональности разделены на два вида: прямые и антирефлюксные. В реконструктивной хирургии мочевыводящих путей нет четких рекомендаций по методу формирования УИА, как при гетеротопическом, так и при ортотопических способах отведения мочи, которые соответствовали бы двум основным требованиям: защите верхних мочевых путей от инфицированного рефлюкса мочи и низкой частоте развития стриктур [9].

На сегодняшний день опубликовано незначительное число статей посвященных проблеме стриктур анастомозов после тонко кишечной деривации мочи.

Christoph F. и соавторы в 2019 году опубликовали результаты исследования проведенного на 137 больных, которым двумя опытными хирургами были выполнены РЦ с отведением мочи по Брикеру. Анастомоз Wallace выполнен в 65 случаях, в остальных 72 случаях анастомоз по типу «конец в бок». Авторы изучили частоту развития стриктур УИА и ее связь с показателями индекса массы тела (ИМТ). В обеих группах у пациентов были одинаковые показатели ИМТ. Частота стриктур УИА в группе пациентов с анастомозом по типу «конец в бок» составила 25,3%, в группе пациентов по методике Wallace 7,7% ($p=0,001$). Среднее время до развития стриктуры составило 8,5 месяцев. В группе пациентов с анастомозом «конец в бок» усредненный показатель ИМТ составил 28,3 против 25,7 кг/м² ($p=0,05$). Исследование продемонстрировало, что частота стриктур УИА по типу «конец в бок» значительно выше по сравнению с методикой Wallace. Несмотря на то что, показатель ИМТ в обеих группах был практически одинаковым, у пациентов с более высокими показателями ИМТ, вероятность развития стриктур УИА оказалась несколько выше, в связи, с чем авторы не рекомендуют пациентам с ожирением формировать

анастомоз по типу «конец в бок» [10]. Анализ нашего исследования продемонстрировал аналогичные результаты. Так, из 4 пациентов, которым выполнено гетеротопическое отведение мочи, у 3 (1,7%) индекс массы тела составил 28-33 кг/м². Еще у 1 пациента ИМТ составил 26 кг/м². И в одном, и в другом случае показатели ИМТ свидетельствуют о наличии избыточно веса.

В 2018 году опубликована работа посвященная изучению предикторов развития стриктур УИА. Авторы проанализировали результаты 2888 РЦЭ с различными вариантами деривации мочи, выполненных за 20-лет базе Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга в Нью-Йорке. Из 2888 пациентов сужения УИА отмечены у 123 (4,3%) пациентов. Проанализированы такие факторы, как высокий показатель ИМТ, показатель ASA>2, наличие положительных лимфоузлов и осложнений III-IV степени по Клавьену (30 дней), а также пол и перенесенные в анамнезе лапаротомии. Основными предикторами в данном исследовании явились высокий показатель ИМТ и перенесенные ранее хирургические вмешательства на органах брюшной полости. Изучено также время до развития стриктур УИА, которое в данном исследовании составило 12,7 месяцев [11]. Медиана времени до развития стриктур УИА в проведенном нами исследовании составила 10,2 месяца.

Анализ литературы посвященной стриктурам РУА после ортотопической илеоцистопластики, демонстрирует, что частота их развития в различных сериях исследований, варьирует от 2,7 до 11% [12-15]. При этом необходимо отметить, что классификация стриктур в зависимости от степени сужения играет существенную роль в выборе тактики лечения. В соответствии с общепринятой классификацией различают 3 степени сужения: I – степень проходимость катетера 17 – 22 Fr, II – степень проходимость катетера меньше 17 Fr и III степень – это отверстие с размером в булавочную щель. Основываясь на результатах эндоскопического исследования, в зависимости от степени сужения рекомендованы различные методы лечения стриктур. По данным Bong Ki Kim и соавторов (Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea) лечение стриктур III степени вполне возможно проведением баллонной дилатации [16]. Их аппоненты считают, что самым эффективным методом лечения сужений II – III степени является трансуретральное иссечение стриктуры холодным ножом без использования электроэнергии [17].

Основным методом лечения сужений I степени принято считать бужирование и баллонную дилатацию [18]. По результатам нашего исследования, в котором у всех пациентов наблюдались сужения II-III степени самым эффективным методом являлось

иссечение стриктур холодным ножом. По результатам нашего исследования дилатация и регулярное бужирование положительных результатов не продемонстрировали. Несмотря на угрозу утраты качества жизни в виде инконтиненции мочи, во всех случаях было проведено хирургическое сечение холодным ножом. Далее в течение 3 месяцев после операции проводилось бужирование зоны анастомоза. Дневное удержание мочи восстанавливалось в среднем через 2 месяца после операции. Рецидивов стеноза УИА в течение 1 года после операции не наблюдалось. По нашему мнению данный подход диктует правило индивидуализированного метода лечения стенозов УИА, что является наиболее оптимальным вариантом.

Недостатком нашей работы в силу не большого числа наблюдений стриктур УИА и РУА является отсутствие статистического анализа с целью выявления предикторов данных осложнений. Однако, несмотря на все можно сделать заключение, что методы формирования анастомозов не влияют на частоту развития УИА. По нашему мнению основной причиной развития стриктур УИА и РУА являются высокие показатели ИМТ и опыт хирурга. Данный факт дает основание к формированию четкой рекомендации – пациенты с высокими показателями ИМТ должны оперироваться хирургами с опытом выполнения более 75 РЦ.

Заключение. РЦ – золотой стандарт лечения агрессивных форм РМП, который приводит к хорошим онкологическим результатам и обеспечивает длительную продолжительность жизни пациентов, что диктует необходимость сохранения их высокого качества жизни, залогом чего считается восстановление естественного пассажа мочи. Для достижения этой цели одно из требований – это профилактика и лечение обструктивных осложнений со стороны сформированных уретеро-интестинальных и резервуаро-уретральных анастомозов. Несмотря на небольшое количество исследований посвященных этой проблеме, их количество продолжает увеличиваться, однако четких руководств по профилактике развития стриктур УИА и РУА и выбору оптимальной коррекции этих осложнений пока не существует и решение по каждому конкретному случаю должно приниматься индивидуально. Данные полученные о частоте развития стриктур УИА и РУА после РЦЭ с кишечной деривацией мочи в нашем исследовании соответствуют данным представленным в литературе.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, стриктура анастомоза, дилатация, бужирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Freddie B., Soerjomataram I., Rebecca L. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. // J. Cancer Journal of Clinicals 2018, v. 68, p. 394–424.
2. Aliev J.A., Mardanli F.A., Musayev T.N. Dynamic of statistical data for bladder cancer in Azerbaijan // Azərbaycan onkologiya jurnalı. 2016, №2, с. 9-12.
3. Wites J., Comperat E., Cowan N. et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic Bladder cancer, 2017 edition.
4. Sam S., Bernard H. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline (2017)
5. Thomas W., Philippe E., Neeraj A. et al. NCCN Guidelines Insights Bladder Cancer, Version 5. 2018 Featured Updates to the NCCN Guidelines
6. Musayev T.N., Guliev F.A. Modified orthotopic ileal neobladder in patients with bladder cancer after radical cystectomy. // Ж. Хирургия, Баку, Азербайджан, 2018 г., №4, с. 48-53
7. Musayev T.N., Guliev F.A. Heterotopic urine derivation after radical cystectomy. // Azerbaijan Journal of Oncology. Russian. // Azərbaycan onkologiya jurnalı. 2015 г., №2, с. 45-50.
8. Simon, J. «Extropia vesicae. Operation for directing the orifices of the ureters into the rectum» // J. Lancet. 1852, v. 2. p.568 – 575.
9. Saber A. Urinary Diversion: Historical Aspect and Patient's Satisfaction // J. Urology and Nephrology Open Access J., 2014, №1, p. 14-21.
10. Christoph F., Herrmann F., Werthemann P. et al. Ureteroenteric strictures: a single center experience comparing Bricker versus Wallace ureteroileal anastomosis in patients after urinary diversion for bladder cancer // J. BMC Journal, 2019, №10, p.100-109.
11. Katherine A., Emily A., Gillian S. Predictors of benign uroterioenteric anastomotic strictures after radical cystectomy and urinary diversion // J. Urology 2018, v.18, p. 613-617.
12. Simon J., Bartsch G., Küfer R., Hautmann RE. et al. Neobladder emptying failure in males: incidence, etiology and therapeutic options // J. Urology, № 176, 2006, p. 1468–1472.
13. Abol-Enein H., Ghoneim M. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients // J. Urology, №165, 2001, p. 1427–1432.
14. Studer U., Zingg E. Ileal orthotopic bladder substitutes. What we have learned from 12 years' experience with 200 patients // J. Urol Clin North Am. №24, 1997, p.781–793.
15. Kulkarni J., Pramesh C., Rathi S. et al. Long-term results of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy // J. British Journal of Urology. № 91, 2003, p. 485–488
16. Bong Ki Kim, Mi Ho Song, Seung Hwan Du et al. Neovesical-Urethral Anastomotic Stricture Successfully Treated by Ureteral Dilatation Balloon Catheter // J. Korean journal of urology, №9, 2010, p. 660-662
17. Patel S., Cookson M., Clark P. Neovesical-urethral anastomotic stricture after orthotopic urinary diversion: presentation and management // J. British Journal of Urology. №101, 2008, p. 219–222.
18. Besarani D., Amoroso P., Kirby R. Bladder neck contracture after radical retropubic prostatectomy // J. British Journal of Urology, №94, 2004, p. 1245-1247.

О ВАЖНЕЙШИХ АСПЕКТАХ ИЗУЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

М.К.Мамедов, С.Н.Джавадзаде
Национальный центр онкологии, г.Баку

MOST IMPORTANT ASPECTS OF STUDY OF NEW CORONAROVIRAL INFECTION AMONG ONCOLOGICAL PATIENTS

M.Mamedov, S.Javadzadeh

The paper is dedicated to problem of new coronaroviral infections in oncological patients and contains basic information about cancer patients as immunocompromised persons with different homeostatic disorders is one of high risk group patients for contamination with new coronavirus. Besides the authors presented summarized views to specificity of course and outcome of the disease among oncological patients.

Keywords: coronavirus infections, cancer patients

Появление термина «коронавирус» связано с именами двух английских вирусологов - Д.Тиррела и Дж.Алмейда. Исследуя ультраструктуру нового вируса, впервые выявленного в 1965 г у больного насморком, они обнаружили, что его частицы окружена венцом, напоминающим солнечную корону и назвали его «коронавирусом» [1].

Вскоре было установлено, что этот вирус имеет сходство с несколькими, открытыми еще в 30-50-е гг XX в, вирусами животных - в итоге, было предложено объединить все эти вирусы в общий род «coronavirus» и включить его в 1-е издание международной классификации вирусов (1971 г) [2].

До начала XX в было известно лишь 4 серотипа коронавирусов, патогенных для человека и обычно вызывающих простуду, относимую к группе острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Эти инфекции в конце XX в составляли менее 15% всех известных тогда ОРВИ, и индекс их контагиозности был ниже, чем при гриппе и значительно ниже, чем при кори. Они протекали без развития тяжелых пневмоний и потому вплоть до начала XXI в роль коронавирусов в патологии человека считалась незначительной и ограничивающейся спорадическими случаями банальных ОРВИ, регистрируемых во многих странах мира, причем лишь в холодное время года [3].

Однако в XXI в неожиданно для специалистов коронавирусные инфекции оказались причиной возникновения двух сравнительно небольших эпидемических вспышек тяжело протекавших ОРВИ. Первая инфекция, выявленная в Китае в 2002-2003 гг, была названа «атипичной пневмонией», а позже «тяжелым острым респираторным синдромом» Severe acute respiratory syndrome (SARS), которое сопровождалось

достаточно высокой летальностью (до 10%) и оказалось связанным с новым видом коронавируса, обозначенным символом SARS-CoV. Вторую инфекцию, выявленную в Саудовской Аравии в 2012-2013 гг, назвали «ближневосточным респираторным синдромом» или Middle east respiratory syndrome (MERS): она протекала в форме тяжелой пневмонии с показателем летальности (порядка 35%). Вирус, вызывавший эту болезнь назвали MERS-CoV. Однако, обе эти инфекции в дальнейшем в мире уже не регистрировались [1].

Наконец, в самом начале января 2020 г появились первые сообщения о том, что еще в декабре 2019 г в Китае были отмечены случаи ранее неизвестной респираторной инфекции, протекающей в форме пневмонии, клинически похожей на SARS. Уже в середине января 2020 г появились данные о стремительном распространении этой инфекции не только в Китае, но и сопредельных странах. Первоначально болезнь обозначили как SARS-2, а ее возбудитель, оказавшийся «новым» коронавирусом, назвали SARS-CoV-2.

Геном SARS-Co-2 отличался от генома как SARS-CoV, так и MERS-CoV. В то же время, геном нового вируса оказался достаточно близким к геномам этих двух вирусов, причем нуклеотидная гомология с первым была выше, чем со вторым вирусом. Это дало основание в дальнейшем именовать инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 именовать Co-Viral Infectious Disease (COVID-19) или «новой коронавирусной инфекцией» (НКВИ).

Несмотря на то, что случаи НКВИ за пределами Китая были отмечены еще до середины января 2020 г, эксперты ВОЗ признали ее распространение событием, имеющим международное значение лишь 30

января. Тот факт, что распространение НКВИ в мире приобрело масштабы пандемии ВОЗ официально признала лишь 11 марта 2020, когда общее число заболевших в мире достигло 125 тыс, а число смертей превысило 7 тысяч. Эта, хотя и запоздавшая оценка масштабов распространения НКВИ, оказалась обоснованной и вскоре НКВИ было зарегистрировано на всех континентах [4]. Отметим и то, что первый случай НКВИ на территории Азербайджана был зарегистрирован уже 28 февраля 2020 г [5].

Итак, с момента появления НКВИ в Китае минуло 23 месяца, т.е. почти 2 года. За это время, распространение НКВИ в мире успело обрести глобальный характер - число зарегистрированных случаев заболеваний за это время превысило 250 млн, а число случаев смерти от этих заболеваний превысило 5 млн. При этом, формально, средний показатель летальности в мире составил порядка 2% [6].

Ясно, что абсолютное большинство этих случаев заболеваний, так или иначе, мониторировалось службами здравоохранения соответствующих стран, а информация о заболевших людях продолжает храниться в медицинской документации. Это позволяет говорить о том, что к настоящему времени в мире уже накоплен действительно весьма значительный по объему массив данных, достаточной степени детально характеризующих это заболевание и его особенности развития и исходы у разных возрастных, половых и иных контингентов потенциальных пациентов.

Однако, эти данные сосредоточены в различных информационных базах, а доступ к ним все еще ограничен - в итоге, должной обработке и обобщению до сих пор подвергнута лишь сравнительно небольшая часть этих данных. Тем не менее, даже данные, которые уже обобщены и осмыслены, оказались весьма ценными для врачей, непосредственно решающих клинические задачи, связанные с НКВИ.

Действительно, на основе этих данных уже сегодня идентифицированы группы лиц, во-первых, подверженные высокому риску заражения НКВИ и, во-вторых, имеющие высокий риск развития тяжелых форм НКВИ и, соответственно, характеризующиеся высокими показателями летальности (ПЛ).

Более того, именно эти данные оказались крайне ценными для углубления существующих представлений об особенностях патогенеза обусловленных НКВИ заболеваний и, главное, о возможных подходах, позволяющих облегчить течение этих заболеваний.

К этому надо добавить и то, что накопленные менее, чем за 2 года наблюдений, оказались весьма полезными для формирования объективного суждения об эффективности уже существующих методов лечения заболеваний, обусловленных НКВИ

и расширения представлений о возможностях применения при НКВИ других методов лечения.

В связи с изложенным выше отметим, что за период наблюдения за пандемией у специалистов сформировалось мнение о том, что одной из особых групп при НКВИ должны быть признаны онкологические больные (ОБ), как лица, которые были вовлечены в этот инфекционный процесс лишь на фоне наличия у них злокачественных опухолей (ЗО) или лейкозов.

Последняя оговорка отражает тот факт, что к этой категории не должны относиться пациенты, которые перенесли онкологические заболевания (и были подвергнуты соответствующей терапии) в прошлом и продолжают оставаться под врачебным наблюдением. Для демонстрации такого подхода приведем данные ВОЗ о том, что в 2020 г в мире было около 20 млн вновь выявленных ОБ и более 50 млн человек, ранее перенесли такие заболевания [7]. Ясно, что к числу ОБ, которые можно считать особой группой больных с НКВИ, должны быть в первую очередь отнесены лишь больные, которые в данный момент проходят обследование или лечение, в прямой связи с наличием у них COVID-19. Вместе с тем, ОБ, которые уже считаются излечившимися, в той или иной степени остаются более уязвимыми в отношении НКВИ. Поэтому вопрос о причислении и этих лиц к особой группе в отношении НКВИ по-прежнему следует решать положительно.

Приняв во внимание тот факт, что ОБ формируют особую группу, подверженную не только более высокому риску инфицирования вирусом SARS-CoV-2, но и отличающиеся более тяжелым течением и более высоким показателем летальности от НКВИ, мы поставили перед собой цель обозначить и кратко охарактеризовать важнейшие клинические аспекты НКВИ у ОБ, знание которых врачами-онкологами может облегчить им решение ряда вопросов, связанных с их инфицированием ОБ названным вирусом и развитием у этих больных НКВИ.

Эти аспекты мы рассматривали с позиции информации о них, накопленной к середине 2021 г. Мы учитывали, что представленная по этим вопросам информация может достаточно быстро «устаревать» и дополняться новыми данными. Именно поэтому, составляя эту публикацию, мы не стремились к детализации излагаемого материала, а ограничились лишь рассмотрением моментов, которые представлялись нам наиболее важными в практическом отношении.

Итак, наиболее важными в практическом отношении аспектами НКВИ у ОБ мы считали: 1) восприимчивость ОБ у НКВИ; 2) клинические особенности НКВИ у ОБ и ее наиболее частые исходы; 3) особые подходы к патогенетической терапии COVID-19 у ОБ и 4) принципы иммунопрофилактики

НКВИ у ОБ.

ВОСПРИИМЧИВОСТЬ ОБ К НКВИ. Хотя НКВИ способна передаваться и посредством фекально-орального механизма, в абсолютном большинстве случаев она распространяется как типичная ОРВИ, возбудитель которой в составе аэрозолей переносится чаще всего на расстояния до 1,5 метров. Поэтому НКВИ следует рассматривать как инфекцию, распространяющуюся посредством воздушно-капельного пути.

Важно учитывать тот факт, что у ОБ, являющихся умеренно иммунокомпрометированными лицами, угнетены механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета [8]. Это позволяет полагать, что ОБ по всей вероятности отличаются повышенной восприимчивостью и к возбудителю НКВИ, который среди ОБ может распространяться и на большие расстояния. Вместе с тем, в каждом конкретном случае восприимчивость к НКВИ у ОБ, как и риск заражения будучи, в конечном итоге, зависит от многих условий и целого ряда превосходящих обстоятельств, может варьировать в довольно широком диапазоне.

Эти соображения побуждают полагать, что факт появления в онкологическом стационаре даже одного инфицированного SARS-CoV-2 пациента, сам по себе, таит в себе значительную опасность быстрого нозокомиального распространения этой инфекции среди других ОБ и медицинского персонала.

Именно поэтому появление у любого ОБ, находящихся в стационаре даже минимально подозрительных в отношении НКВИ признаков должно становиться поводом для немедленной и надежной изоляции этого больного; более того, это событие должно одновременно становиться поводом для поголового исследования на НКВИ всех пациентов и персонала, а также немедленного введения в отделении особого режима работы, направленного на выявление всех инфицированных ОБ и обеспечение минимизации риска дальнейшего распространения НКВИ.

Отметим, что в целом ряде стран, во избежание широкого распространения НКВИ среди ОБ, была использована практика временного закрытия профильных онкологических стационаров, которая ныне большинством ведущих специалистов признается вполне обоснованной.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НКВИ У ОБ. Уже на протяжении первых месяцев наблюдений за пандемией сформировалось мнение о том, ОБ с НКВИ, как и заразившиеся SARS-CoV-2 лица с другими сопутствующими заболеваниями, должны рассматриваться как особая в клиническом отношении группа пациентов, у которых течение COVID-19 значительно чаще, чем у лиц из общей популяции, отличается более тяжелым течением, более частыми

осложнениями и более высоким ПЛ.

Складывалось мнение о том, что у ОБ с НКВИ риск более тяжелого течения инфекции и, соответственно, ПЛ, были в несколько раз выше по сравнению с пациентами без ЗО и был сопоставим с риском у пациентов с другими сопутствующими заболеваниями. Так, в одном из проведенных в 2020 г наблюдений было показано, что ПЛ от НКВИ в группе ОБ составлял 7,6%, в то время как у больных с сердечнососудистыми заболеваниями он достигал 13,2%, у больных сахарным диабетом - 9,2%, у больных с артериальной гипертензией - 8,4%, у больных с хроническими респираторными заболеваниями - 8,0%, у лиц старше 75 лет - 5,1%, а в группе пациентов без сопутствующих заболеваний ПЛ достигал лишь 1,4% [9].

Это, первоначально доминировавшее мнение, побудило онкологические сообщества разных стран рекомендовать изменение схем лечения онкологических больных и откладывать терапию до решения проблемы COVID-19.

Однако, позднее выяснилось, что ситуация с ОБ при НКВИ не столь однозначна, а данные о более тяжелом течении НКВИ у ОБ не достаточно объективны из-за дефектов в организации обработки клинических данных в условиях перегруженных стационаров. Выяснилось, что четко уловить у ОБ выраженную тенденцию к более тяжелому течению НКВИ удается далеко не всегда [10]. Подобная инвариантность данных о характере течения НКВИ у ОБ могла быть обусловлена несколькими обстоятельствами и, в том числе, тем, что онкологические заболевания представлены более, чем 200 нозологическими формами, отличающимися по целому ряду патогенетических и клинических характеристик [11].

К примеру, если у ОБ нет отдаленных метастазов, COVID-19 может протекать с теми же симптомами и по тому же сценарию, что и у пациентов без ЗО. В то же время, если онкологическое заболевание находится на продвинутой стадии, если иммунитет значительно снижен (например, при подготовке к трансплантации костного мозга), то и риск серьезных осложнений из-за НКВИ существенно повышается, а течение и исход COVID-19 ухудшаются.

Кроме того, оказалось, что даже инфицирование SARS-CoV-2 во время проведения или после завершения системной противоопухолевой терапии может не влиять на ПЛ от COVID-19. Это обстоятельство побуждало более ответственно относиться к тактике лечения онкологических заболеваний даже при наличии НКВИ. Сегодня считается, что при правильной организации лечебных мероприятий COVID-19 ОБ не оказывает такого влияния, которое потребовало бы принципиально менять тактику лечения ЗО. Известные исключения составляют лишь

больные раком легкого и онкогематологические пациенты.

Это означает, что в случаях развития НКВИ у ОБ врачу придется находить некий компромисс между активным лечением ЗО и защитой от осложнений COVID-19. При этом, следует учитывать не только тяжесть COVID-19 и клиническую стадию ЗО, но индивидуальные особенности организма ОБ и другие модифицирующие ситуацию факторы.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У ОБ. До обсуждения вопроса о каузальной терапии НКВИ у ОБ, следует отметить, что даже спустя почти 2 года после начала пандемии приходится признавать, что вопрос об этиотропной терапии НКВИ все еще не исчерпан, поскольку применение известных противовирусных препаратов не обеспечило получение ожидаемого терапевтического эффекта. Более того, накопленных данных не достаточно для обоснованного вывода о том, что какие-либо противовирусные препараты, способные достоверно тормозить репродукцию SARS-CoV-2 в организме и препятствовать развитию заболевания.

Очевидно, что в подобной ситуации применение каких-либо недостаточно изученных препаратов с предполагаемой противовирусной активностью для лечения ОБ едва ли можно признать обоснованным. Последнее обусловлено тем, что ОБ, изначально будучи группой лиц, имеющих сдвиги в структурно-метаболическом гомеостазе, могут оказаться весьма чувствительными к побочному токсическому действию таких препаратов - в итоге вред, нанесенный такой практикой может «перевесить» возможное позитивное влияние лечения.

Между тем, оказалось, что отсутствие успехов в этиотропной терапии COVID-19 в определенной степени компенсировалось широким применением нескольких весьма эффективных методов патогенетической терапии этого заболевания.

Первый из них связан с назначением глюкокортикостероидных препаратов и, в первую очередь, дексаметазона для предотвращения развития «цитокинового шторма» и ослабления воспалительной реакции и отека в респираторной системе. Эта терапия может проводиться в сочетании с применением бронходилататоры, улучшающих циркуляцию газов в легких и обеспечивающих оптимизацию внутрилегочных дыхательных процессов.

Второй метод состоит в рационально проводимой коррегирующей терапии, позволяющей ослабить выраженность коагулологических расстройств и, тем самым, снизить риск развития тромбгеморрагических осложнений, порой играющих решающую роль в развитии тяжелых форм заболевания.

Третий метод - это искусственная форсированная (нормбарическая) оксигенация крови, осуществ-

ляемая либо посредством баллонной оксигенации кислородов, либо подключением больных к аппаратам искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а в случаях развития тяжелого респираторного дистресс-синдрома - подключение пациентов к аппарату экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [12]. Эти методы позволяют оказывать эффективную помощь больным с наиболее тяжелыми формами COVID-19.

Очевидно, что все эти методы патогенетической терапии НКВИ применимы и при лечении ОБ с COVID-19.

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА. Значение иммунопрофилактики НКВИ среди ОБ считается достаточно важным. Однако, до обсуждения круга вопросов, связанных с возможностями иммунопрофилактики НКВИ у ОБ, отметим, что первые пригодные для иммунопрофилактики НКВИ вакцины стали доступными лишь в конце лета 2020 г. И хотя эти вакцины были изготовлены по различным технологиям, эффективность этих вакцин в отношении их способности стимулировать формирование искусственного протективного гуморального иммунитета международное медицинское сообщество априори признало сопоставимой.

Тем не менее, сегодня есть основания полагать, что введение этих вакцин иммунокомпетентным лицам из общей популяции не является средством, способным в дальнейшем исключить возможность заражения НКВИ. Основываясь на уже имеющихся сегодня данных о действии таких вакцин, можно утверждать, что их рациональное применение позволяет снизить: 1) в десятки раз - риск инфицирования SARS-CoV-2; 2) в сотни раз - частоту развития тяжелых форм заболевания и соответственно число смертельных исходов заболеваний.

Судя по имеющимся данным вакцинация ОБ, проведенная вне периодов химиотерапии и лучевой терапии, обеспечила ожидаемую эффективность. Вместе с тем, не исключено, что в силу иммунокомпрометации большинства ОБ, результат их вакцинации может отличаться от такового у лиц из общей популяции. Однако, это соображение, не должно приниматься во внимание, поскольку сфера использования вакцин против НКВИ у ОБ не должна ограничиваться без достаточно весомых аргументов в пользу их недостаточно высокой эффективности. До получения таких аргументов следует исходить из того, что своевременная и рациональная вакцинация против НКВИ среди ОБ может обеспечить снижение частоты развития инфекции и, главное, снижение доли случаев тяжелого течения заболеваний.

В заключение подчеркнем, что представленные выше материалы отражают взгляды на проблему НКВИ у ОБ, на идеологическом уровне соответствующем середине 2021 г. Разумеется, что эти взгля-

ды и, даже, приведенная выше акцентуация разных моментов, могут изменяться по мере расширения знаний не только о НКВИ, и о особенностях функционирования организма ОБ в условиях этой инфекции.

Ключевые слова: коронавирусные инфекции, онкологические больные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Исмаилова Р.И., А.А.Кадырова А.А. Коронавирусные инфекции человека: вчера и сегодня. // Соврем. достижения азерб. медицины, 2020, N.1, с.3-11;
2. Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Коронавирусы. / Руководство по вирусологии. Под ред. Д.К.Львова. М.: Медицинское информационное агентство, 2013, с.211-218;
3. Брико Н.И. Коронавирусная инфекция. / Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Под ред. Н.И.Брико, Г.Г.Онищенко и В.И.Покровского, М.: МИА, 2019, т.1. с.457-491;
4. Карпова Л.С., Столяров К.А., Территориально-временное распространение COVID-19 в мире в начале пандемии 2020 г. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2021, N.4, с.19-27;
5. Дадашева А.Э., Исмаилова Р.И., Мамедов М.К. и др. Показатели динамики распространения «новой» коронавирусной инфекции человека в Азербайджане во второй половине 2020 г. // Соврем. достижения азерб. медицины, 2020, N.4
6. Якутченко И.И. Вирус, который сломал планету: почему SARS- CoV-2 такой особенный и что нам с ним делать. М.: Альпина-нон фикшн, 2021, 399 с.
7. Cancer in the world. // World Health Org. Bull., 2021, N.8, с. 7-12;
8. Мамедов М.К. О механизмах развития иммунодепрессии у онкологических больных. // Азерб. Ж. онкологии, 2004, N.2, с.188-190; 9. Секачева М.И., усанов А.С., атьянова А.С. и др. особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. // Сеченовский вестник, 2020, N.2, с. 136-140;
10. Russel B., Modd C, van Hemelrijck M. Risk of COVID-19 death in cancer patients: an analys from Guy's cancer center and King's college hospital in London. // Brit. J. cancer, 2021, v 125 p.939-947
11. Мамедов М.К. Современные представления о патогенезе онкологических заболелований. // Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.2, с.163- 173;
12. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Утверждено Е.Г.Камкиным 14.10.2021. М., 2021, 55 с.

BƏDXASSƏLİ ŞİŞLƏRİN MÜALİCƏSİNDƏ STEREOTAKTİK ŞÜA MÜALİCƏSİ

*K.İ. Kazımov, R.R. Qazıyeva, E.H. Quliyev, İ.H. İsayev.
Milli Onkologiya Mərkəzi. Bakı ş.*

STEREOTACTIC RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS

K.Kazimov, R.Qaziyeva, E.Guliyev, I.Isayev.

Stereotactic radiotherapy is an effective treatment in patients with unrespectable primary and oligometastatic tumors. In these diseases, it is possible to achieve stabilization and tumor control with stereotactic radiotherapy. At the same time, this method makes possible significantly reduce the radiation dose to the surrounding normal organs and tissues, which in turn reduces radiation induced toxicities and complications.

Key words: stereotactic radiation therapy, stereotactic ablative radiation therapy, inoperable solid tumors, oligometastasis.

Mövzunun aktuallığı: Şüa terapiyası birincili onkoloji xəstələrin 60-70% müalicəsində tək və ya digər müalicə metodları ilə birlikdə müxtəlif kombinasiyada istifadə edilir (1, 3, 4). Müasir radioterapiya avadanlıqları, rəqəmsal texnologiyaların tətbiqi ilə hazırlanmış 3D konformal, İMRT, VMAT, İGRT, stereotaktik radiocərrahiyyə (SRS), stereotaktik ablativ¹ radioterapiya (SABR) metodlarının kliniki praktikaya tətbiqi şüa müalicəsi nəticələrinin xeyli yüksəltməyə imkan vermişdir. Qeyd etmək vacibdir ki, konvensional çoxfraksiyalı ənənəvi şüalanmanın şiş və normal toxumalara təsir mexanizmini aydınlaşdıran əsas fundamental radiobioloji konsepsiyalar- xətti kvadratik model və 4R qaydasıdır (6, 7, 8). Bir çox tədqiqatların nəticələri göstərir ki, stereotaktik şüa müalicəsinin (SRS, SABR, 1-5 fraksiyada yüksək dozada ionlaşdırıcı şüa enerjisinin patoloji hədəfə verilməsi) şiş toxumasına təsiri və nəticədə cavab reaksiyasının bioloji prinsipləri yuxarıda göstərilən klassik çox fraksiyalı şüa müalicəsindən fərqlənir.

Belə ki, ionlaşdırıcı şüalanmanın birdəfəlik yüksək dozası (>8 Qr) şişin morfoloji strukturundan asılı olmayaraq onun damar endotelində apoptoz əlamətləri yaradır, immun sistemin aktivliyini yüksəldir və damarlarda tromboz yaratmaqla şişin nekrozuna səbəb olur. 1-5 fraksiyada verilən yüksək şüalanma dozası birbaşa və ya dolaylı yolla iltihablı sitokinləri, məs., IL-1 və TNF-ni aktivləşdirir, immun hüceyrələri toplayır, nəticədə sıx CD8(+) T- infiltratı, supressor hüceyrələrin itməsi, şiş hüceyrələrinin ablasiyası, şiş antigenlərinin konsentrasiyasının yüksəlməsi və nəticədə şiş hüceyrələrinin ölümü, şiş nekroz antigenləri və adenozin trifosfatazanın (ATP) yüksək miqdarda yaranmasına səbəb olur. Göstərilən biokimyəvi strukturların yüksək konsentrasiyada aktivləşməsi immun reaksiyaları və im-

mun hüceyrələrinin mikromühitə cəlb edilməsi prosesini gücləndirir. Qeyd etmək lazımdır ki, son illərdə göstərilən mexanizmlər əsasında radio-, və immun terapiyanın kombinasiyasından istifadə etməklə yeni müalicə metodlarının hazırlanması istiqamətində geniş kliniki tədqiqatlar aparılır (8, 9, 10, 14, 15).

Qeyd etmək lazımdır ki, onkoloji xəstələrin 55-60% onkoloji prosesin yayılmış mərhələsinə-də (III-IV mərhələ), ahıl yaşlarında və yanaşı patologiyalarla klinkaya müraciət edirlər və onlara radikal cərrahi müalicənin aparılması qeyri mümkün olur. Stereotaktik şüa müalicəsinin (SRT) kliniki praktikaya tətbiqindən öncə bu pasiyentlərin müalicəsində əsasən qeyri-radikal və ya şərti radikal cərrahi əməliyyat, konvensional şüa və dərman terapiyasından istifadə edilirdi. Son illərdə göstərilən pasiyentlərdə SRS və SABR yeganə seçim rolunu oynayır və bir çox hallarda nəticələrinə görə radikal cərrahi müdaxilənin alternativini sayılır (2, 3, 13, 16, 17).

Baş və onurğa beyninə bəd xassəli şişlərin metastazları onların birincili şişlərindən 8-10 də-fə çox rast gəlir və bu pasiyentlərdə proqnoz olduqca qeyri-qənaətbəxşdir. Belə ki, yaşama göstəricisi müalicə edilməmiş xəstələrdə 1 ay, müalicə almış xəstələrdə isə 4-6 ay təşkil edir. Baş beyinə metastazlar zamanı bir çox hallarda şişin lokalizasiyası ilə əlaqədar cərrahi müalicənin qeyri mümkünlüyü, ona göstərişlərin məhdud olması bu xəstələrdə SRS və SABR multimodal müalicənin bir hissəsi kimi rolunu daha da yüksəldir, bir çox hallarda isə əvəzolunmazdır (12, 23).

Kolorektal xərçəng diaqnozu qoyulmuş xəstələrin ~25%-də ilkin müayinədə prosesin IV mərhələsi təyin edilir. Pasiyentlərin 1/3-də radikal müalicədən sonra residiv və metastaz riski təyin edilir. Onlardan 50%-də qara ciyərdə metastaz aşkar edilir və bu xəstələr müalicəsiz

¹ Ablation- təbabətdə bədənin və ya bir orqanın və ya müəyyən toxumanın bir hissəsinin çıxarılması və ya məhv edilməsi (National Cancer Institute Dictionary of Cancer Terms).

1 ilə yaxın yaşayırlar, ancaq bu xəstələrə SRS və SABR tətbiqi onların yaşama göstəricilərini xeyli yüksəldir (3, 19).

Ağ ciyərin birincili bəd xassəli şişlərində və həmin orqana oliqometastazlar tətbiq edildikdə sistem terapiyası ilə kombinasiyada SRS və SABR prosesin istənilən mərhələsində uğurla istifadə edilir (3, 22).

Bununla yanaşı, prostat vəzi və digər orqanların birincili şişlərində, xərçənginin residivləri və oliqometastazları zamanı stereotaktik şüa müalicəsindən istifadə xəstələrin yaşama göstəricilərini xeyli yüksəldir (20).

Tədqiqatların nəticələri göstərir ki, bir çox onkoloji patologiyalarda xərçəngin qara ciyəərə metas-

tazları zamanı SBT almış xəstələrin yaşama və həyat keyfiyyəti göstəriciləri cərrahi müdaxiləyə məruz qalmış pasiyentlərdən fərqlənmir (11, 21).

Beləliklə, SABR yüksək terapevtik effekti və bu müalicədən sonra az sayda fəsadların ol-ması göstərilən metodun kliniki onkologiyada istifadə perspektivlərini daha da yüksəldir (25, 26). Bunun əsas səbəbləri kliniki onkologiyada şüa müalicəsində istifadə edilən radioterapevtik texnologiyaların daha da təkmilləşdirilməsi, müasir vizualizasiya metodlarından xəstələrin şüa müalicəsinə hazırlıq, müalicə zamanı nəzarət prosedurlarından istifadə, patoloji ocaqda- hədəfdə udulan şüa enerjisini ətraf normal toxuma və orqanları maksimum

Cədvəl 1. Tədqiqata daxil edilmiş xəstələr, onların müayinəsi və aparılmış müalicənin əsas xüsusiyyətləri

Əsas göstəricilər	Sayı
Cəmi:	165
-kişi	86
-qadın	79
Xəstələrin yaşı- mediana	56 (28-78) il
İlkin diaqnoz:	
✓ Ağ ciyər xərçəngi	51
✓ Süd vəzi xərçəngi	34
✓ Mərkəzi sinir sistemi şişləri	18
✓ Sarkomalar	4
✓ Kolorektal xərçəng	16
✓ Prostat vəzi xərçəngi	6
✓ Böyrək xərçəngi	5
✓ Uşaqlıq boynu xərçəngi	5
✓ Burun udlaq xərçəngi	5
✓ Mədə xərçəngi	11
✓ Qara ciyər xərçəngi	2
✓ Qida borusu xərçəngi	3
✓ Qalxanvari vəzi xərçəngi	2
✓ Sidik kisəsi xərçəngi	3
İlkin müalicədən sonra:	
-Birincili şişin tam reqressiyası	64
-Birincili şişdə prosesin hissəvi reqressiyası və ya stabilləşmə	90
-Birincili şişdə dəyişiklik yoxdur, simptomatik SABR	11
Cəmi	165
SRS aparılmışdır (birincili şiş):	13
-Baş beyin	8
-Qara ciyər	1
-Ağ ciyər	4
Bəd xassəli şişlərin metastazları:	152
-Baş beyinə	123
-Ağ ciyəərə	9
-Qara ciyəərə	20
✓ Şüalanmışdır-1 şiş (oliqometastaz)	34
✓ Şüalanmışdır- 2 şiş	90
✓ Şüalanmışdır- 3 şiş	41
✓ Şişin ölçüsü ≤3 sm (həcmi ≤10 sm ³)	120
✓ Şişin ölçüsü >3 sm-5 sm qədər (həcmi ≥10 sm ³)	45
✓ Stereotaktik radiocərrahiyyə (SRS): Şişin ölçüsü ≤3 sm	18
✓ Stereotaktik radioterapiya (SABR), Onlardan şişin ölçüsü 3,1-5,0 sm	147 27
✓ SRS birdəfəlik mənbə dozası, 1 fraksiya	12-20 Qr
✓ SABR birdəfəlik mənbə dozası 8-12 Qr, cəmi 3-5 fraksiya	27-36 Qr

qorumaqla yüksəltməyə imkan verir. Məhz bu səbəbdən, SRS və SABR tətbiqi və onun nəticələrinin araşdırılması aktual problem olaraq qalır (26). Bu istiqamətdə geniş araşdırmalar dünyanın bir çox aparıcı klinikalarında, o cümlədən, RTOG (Radiation Therapy Oncology Group, USA) tərəfindən 29 Sentyabr 2014-cü ildə başlanmış və bu günə qədər davam etdirilir (NRG-BR001 protokolu).

Tədqiqatların aparılmasında məqsəd SRS və SABR göstəriş, optimal fraksiya-doza rejimləri, normal toxumalarda toksiki təzahürlərin öyrənilməsi, onların profilaktikası üçün hansı tədbirlərin həyata keçirilməsi problemlərinin öyrənilməsidir. Bədxassəli şişlər zamanı xəstələrin həyat keyfiyyəti göstəriciləri və nəticədə onların sosial statuslarının yüksəldilməsi problemləri analiz olunur.

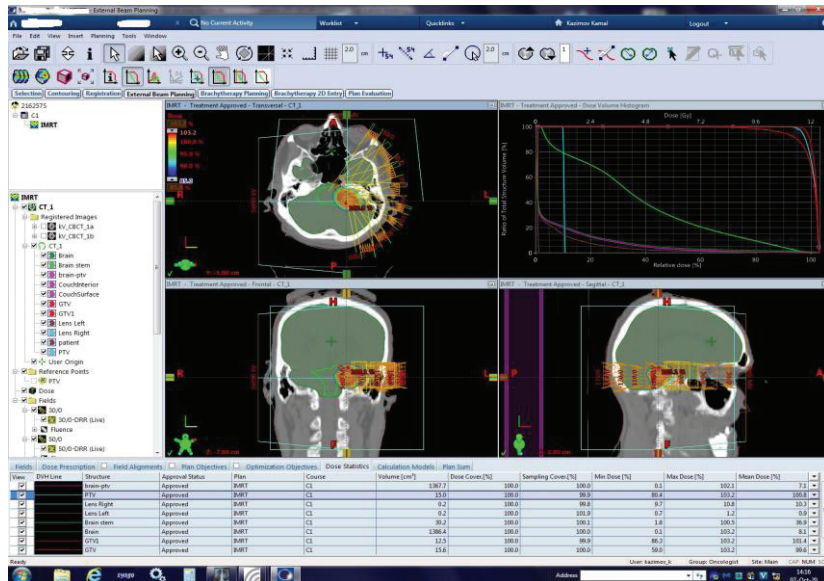
Beləliklə, bədxassəli şişlərin müalicəsində yüksək effektiv SRS və SABR taktikasının hazırlanması müasir kliniki onkologiyanın aktual problemlərindən biridir və göstərilən fakt planlaşdırılan elmi-tədqiqat işini həyata keçirməyə əsas verir.

Tədqiqatın məqsədi: Aparılan tədqiqatın əsas məqsədi müxtəlif lokalizasiyalı bədxassəli şişlərdə SABR və SRS metodlarından istifadə etməklə pasiyentlərin ümumi və residivsiz yaşama, həyat keyfiyyəti göstəricilərinin təhlili və nəticədə yüksək effektiv müalicə metodlarının hazırlanmasıdır.

həyata keçirilmişdir. Birincili 13 xəstənin 10- nəfərində SRS aparılmasına göstəriş cərrahi müdaxilənin həyata keçirilməsinə əks göstəriş və şişin lokalizasiyasına görə operasiyanın texniki cəhətdən qeyri-mümkünlüyü olmuşdur. 3 pasiyentdə isə radioterapiya ağır kliniki əlamətlərin aradan götürülməsi məqsədi ilə (sitoreduktiv) həyata keçirilmişdir.

Şüa müalicəsi KT-simulyatorlarda ("Siemens" Emotion DuO, «Toshiba» Aquilion), «Eclipse» (Varian) proqramlarından istifadə etməklə həyata keçirilmişdir. Xəstələr xüsusi poli-vinil maskalar, vakuüm yastıqlar, stereotaktik çərçivə, döş qəfəsi, qarın boşluğu və çanağı fiksasiya edici vasitələr ilə fiksasiya edilmişdir.

Maskada və ya xəstənin bədənində lazer şüalarının köməyi ilə müvafiq nişanlar qoyulduqdan sonra, KT şəkillərində şüalanma sahələrinin seçilməsi üçün lazım olan mərkəzləşmə nöqtələri yerləşdirilmişdir. Bu zaman şişin böyük həcmi (GTV), hədəfin kliniki həcmi (CTV), hədəfin planlaşdırılmış həcmi (PTV) və risk orqanları RTOG və beynəlxalq protokollara əsasən təyin, qeyd edilmişdir. Sonra «Eclipse» şüa terapiyası planlama sisteminin köməyi ilə dozimetrik hazırlıq- histoqrammalar hazırlanmış və bu zaman İCRU məsləhətinə uyğun olaraq (İCRU 50 və 62) şüalanma dozasının tolerantlıq səviyyəsi 5%-dən çox kənara çıxmamışdır (şəkil 1, 2). Şüalanma xətti sürətləndiricilərdə 6-15 MeV fotonlarla



Şəkil 1. Baş beyin şişində SRS müalicə planı

Material və metodlar: Tədqiqata 2015-2021-ci illər ərzində SRS və SABR metodları ilə Milli Onkologiya Mərkəzində şüa müalicəsi aparılmış 165 pasiyent daxil edilmişdir (cədvəl 1). Bütün xəstələrin ilkin və təkrar kliniki, laborator, instrumental müayinələri və müalicəsi müasir protokollara uyğun olaraq həyata keçirilmişdir. Tədqiqata daxil olan xəstələrin orta yaş həddi 56 olmaqla, cinslər arası say nisbəti statistik fərqlənməmişdir.

SRS və SABR baş beyinin bədxassəli törəməsi təyin edilən 131, ağ ciyər 13, qara ciyər- 21 xəstədə

həyata keçirilmişdir.

Şüa müalicəsi rejimi (SRS və ya SABR, birdəfəlik, cəmi mənbə dozası) xəstələrin ümumi vəziyyəti, ilkin diaqnoz, şişin morfoloji strukturu, aparılmış müalicələr, müayinənin nəticələri, proqnostik göstəricilər nəzərə alınmaqla müasir protokollara uyğun seçilmişdir.

Radioterapiya seansları doza-fraksiya rejimindən asılı olaraq, gündə 1 dəfə, həftədə 1-5 fraksiyada həyata keçirilmişdir.

Müalicənin nəticələri RECIST v1.1 (Response Eva-

luation Criteria in Solid Tumors), fəsad-ları CTCAE v.4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03), RTOG (Radiation therapy oncology group, ABŞ) və RTOG/EORTC (xərçəng xəstəliyinin tətqiqi və müalicəsi üzrə Avropa təşkilatı), həyatın keyfiyyəti isə Karnovski şkalası və EORTC QLQ kriteriyaları ilə qiymətləndirilmişdir.

Qeyd ermək lazımdır, ki, bütün pasiyentlər radioterapiya sona çatdıqdan 1,0-1,5 ay sonra kontrol müayinədən keçmiş və onlara müayinənin nəticələrindən asılı olaraq digər şiş əleyhinə müalicələr həyata keçirilmişdir.

Əldə edilmiş nəticələrin statistik təhlili "STATİSTİKA" və "SPSS" proqramlarının köməyi ilə analiz olunmuşdur.

Nəticələr: SRS və ya SABR aparılmış 165 xəstənin 38,8%-də şişin tam, 54,5%-də hissəvi repressiyası, 4,1%-də prosesin stabilizasiyası və 2,6%-də proqressivləşməsi qeyd edilmişdir. Pasiyentlərin orta yaşama göstəriciləri, müvafiq olaraq 31,3 və 28,1 ay təşkil etmişdir.

Əsas proqnostik göstəricilərdən asılı olaraq qruplarda ayrı-ayrılıqda müalicə nəticələrinin təhlili aşağıdakıları göstərmişdir- pasiyentlərin yaş və cinsinin radioterapiyanın effektivliyinə təsiri müəyyən edilməmişdir ($p>0,05$).

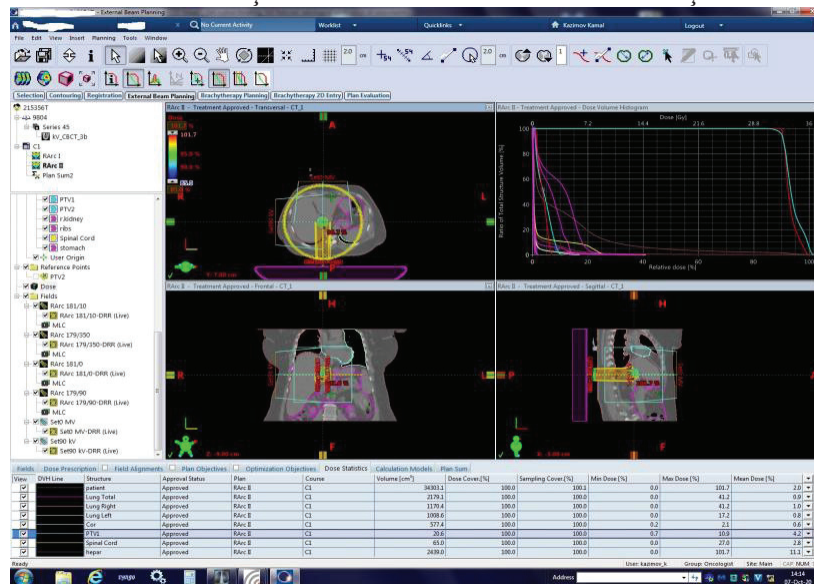
SRS aparılmış birincili 13 (100%) pasiyentin 23%-də prosesin stabilizasiyası qeyd edilmişdir. Bu qrupda baş beyinin bəd xassəli törəməsinin şüalanmasından sonra 77% pasiyentlərdə hissəvi və tam repressiya qeyd edilmişdir. SRS metodu ilə şüalandırılan

çir-ilmişdir. SABR zamanı birdəfəlik mənbə dozası xəstələrin ümumi vəziyyəti (Karnovski şkalası ≥ 70), şişin lokalizasiyası, xəstəliyin mərhələsi, şişin morfoloji strukturu və digər faktorlardan asılı olaraq 8-12 Qr, 1-5 fraksiya, cəmi mənbə doza intervalı isə 27-36 Qr olmuşdur. Cari qrupda xəstələrin müşahidə müddəti 28 - 41 ay təşkil etmişdir. Bunlardan 144 xəstədə (94,7%) tam və hissəvi repressiya, 5 nəfərdə prosesin stabilləşməsi, 3 pasiyentdə isə prosesin proqressivləşməsi (qara ciyər metastazında şüalanma sahəsinə yaxın sahələrdə yeni metastazların təyini) təyin edilmişdir.

SRS və SABR aparılan xəstələrdə şüalandırılan hədəf sayları, onların ölçü, və həcmələrinin müalicənin effektivliyinə təsiri öyrənilmişdir. Müalicəyə qədər bu pasiyentlərdə hədəf həcmi 5.71 sm³ - 9.8 sm³ və 11.2 sm³-38.7 sm³ intervalında təyin olunmuşdur. Radioterapiya hədəf həcmi ≤ 10 sm³ olan pasiyentlərdə (120 xəstə) tam və hissəvi repressiya 95,6%, həcm ≥ 10 sm³ isə (45 nəfər) 82,6% faiz təşkil etmişdir ($p<0,05$).

Xəstələrdə şüalandırılan hədəf sayları və şişin histoloji tipinin proqnostik əhəmiyyətlərinin təhlili xüsusi diqqət çəkmişdir. Bir və ya bir neçə törəmənin şüalandırılması müalicənin effektivliyinə şişlərin repressiya tezliyi, dərinliyinə əsaslı təsir göstərməmişdir. Ancaq, bir neçə hədəf şüalandırılan xəstələrdə radioterapiyanın yanaşı arzuolunmaz reaksiya göstəriciləri yüksək olmuş, ancaq bu əlamətlər simptomatik terapiyanın köməyi ilə aradan qaldırılmış və radioterapiyanın saxlanılmasına ehtiyac olmamışdır.

Yanaşı olaraq, bu xəstələrdə müalicə zamanı və dinamik müşahidə dövründə həyat keyfiyyəti



Şəkil 2. Qara ciyərdəki metastatik şişin SABR müalicə planı

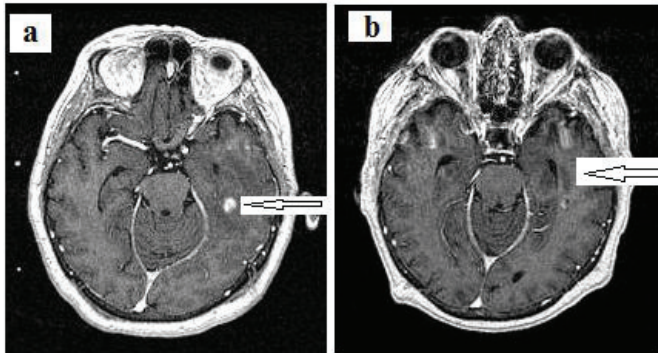
xəstələrdə birdəfəlik mənbə dozası hədəfin yerləşməsi və həcmindən asılı olaraq 12-20 Qr arasında dəyişmişdir. Pasiyentlərin heç birində şüa müalicəsi ilə əlaqədar ciddi fəsad və ağırlaşmalar müşahidə edilməmişdir.

Müxtəlif bəd xassəli şişlərin metastatik zədələnmələri olan 152 xəstəyə SABR həyata ke-

yəti göstəricilərinin təhlili aparılmış və SABR alan pasiyentlərdə daha qənaətbəxş nəticələr qeydə alınmışdır.

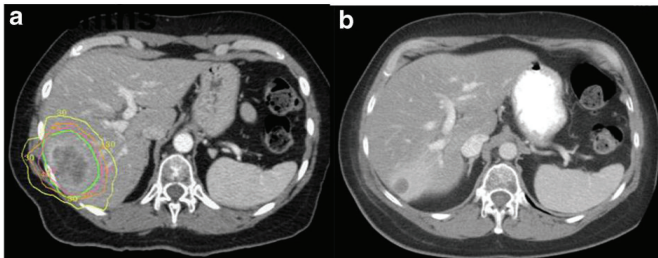
Baş beyin şişlərində törəmənin repressiyası cəmi 131 xəstədən 118 (90,1%) nəfərində təyin edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, şişin morfoloji strukturunun

müalicə nəticələrinə təsiri aşkar edilməmişdir. Radio-rezistentliyi ilə fərqlənən böyrək şişlərinin baş beyinə metastazı səbəbi ilə radioterapiya aparılan 5 xəstədən 3-də tam reqressiya, 2-də isə prosesin stabilləşməsi təyin edilmişdir. Ağ ciyər, süd vəsi xərçənginin baş beyinə metastazlarında isə daha yüksək effekt qeyd edilmiş və bu gösrəricilər, müvafiq olaraq, 91,6% və 93,4% təşkil etmişdir (şəkil 3).



Şəkil 3. Süd vəsi xərçənginin baş beyinə metastazı. MRT şəkilləri. a - müalicəyə qədər; b - SRS 3 ay sonra şişin tam reqressiyası

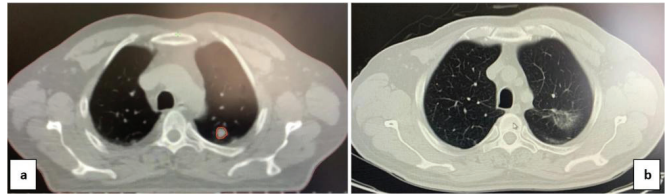
Qara ciyər şişlərinin SRS, SABR şüalanması üçün (1 xəstə SRS, 20 xəstə SABR) İGRT (Image Guided Radiotherapy) və VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) texnologiyalarından istifadə edilmişdir. Bu pasiyentlərdə şişin reqressiyası 15, stabilizasiyası isə 4 halda müşahidə edilmişdir. 2 xəstədə şüalanma təsirinə məruz qalmış şişin reqressiyasına baxmayaraq qara ciyərdə yeni metastaz ocaqları təyin edilmişdir (şək. 4).



Şəkil 4. Qara ciyərin hepatosellulyar karsinoması (aksilyar KT şəkilləri). a - SABR hazırlıq, b - 4 ay şüa müalicəsindən sonra şişin tam reqressiyası

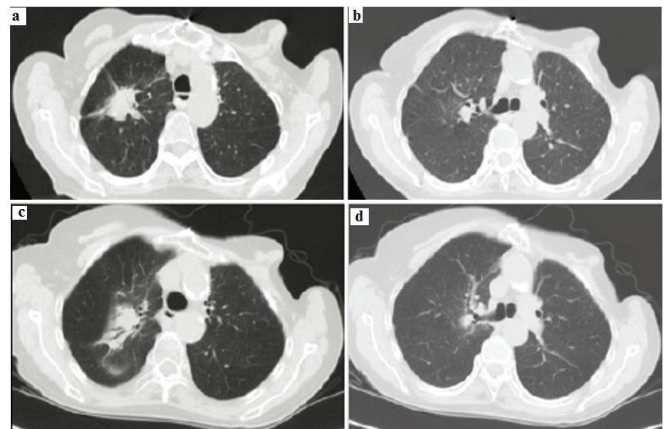
Ağ ciyərin birincili və metastatik şişlərində radioterapiyanın nəticələrinin analizində bütün hallarda (SRS-4, SABR- 9 xəstə) müsbət effekt qeydə alınmışdır. Ağ ciyərin birincili şişlərinin radioterapiyasından sonra tam+hissəvi reqressiya 90,8%, metastatik törəmələrin şüalanmasından sonra isə 100% -də təyin edilmişdir (şək. 5, 6). Qeyd etmək lazımdır ki, ağ ciyər xərçəngində müalicəyə topometrik hazırlıq 4D KT rejimində həyata keçirilmişdir ki, bu da maksimum normal toxumaları ionlaşdırıcı şüalanma təsirindən qorumağa və nəticədə toksiki təzahürləri azaltmağa imkan vermişdir.

Beləliklə, alınmış nəticələr SRS və SABR bəd xassəli şişlərin müalicəsində yüksək effektli, qey-



Şəkil 5. Qırtlaq xərçənginin ağ ciyərdə solitar metastazı. KT şəkilləri. a - müalicəyə qədər, b - müalicədən 21 ay sonra şişin reqressiyası, postradiasion dəyişikliklər

ri-invaziv, az reaksiya və fəsadlarla müşahidə edilən şüa müalicəsi metodudur. Bu müalicədən sonra ≈90% xəstələrdə yerli müsbət obyektiv terapevtik effekt qeydə alınır. SRS və SABR bibincili və metastatik şişlərdə geniş istifadə oluna bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, klassik radioterapiya metodlarına qarşı radiorezistentliyi ilə fərqlənən bəd xassəli şişlərdə bu müalicə metodlarının effekti yüksəkdir.



Şəkil 6. Sağ ağ ciyərin aşağı payının adenokarsinoması- KT şəkilləri. a, b - müalicəyə qədər; c, d - SABR 6 ay sonra şişin reqressiyası, postradiasion dəyişikliklər

Gələcək kliniki tədqiqatlarda molekulyar-genetik göstəriciləri nəzərə almaqla dərman preparatlarının (o cümlədən, immunoterapiya) konkurent istifadəsi müasir radiobioloji bilgilərə əsaslanan SRS, SABR metodlarının bəd xassəli şişlərin müalicəsinin effektivliyinin yüksəldilməsi-ndə perspektiv istiqamətləridən biri kimi nəzərdə tutulur (27, 28, 29).

Açar sözlər: stereotaktik şüa müalicəsi, stereotaktik ablativ şüa terapiyası, əməliyyat olunmayan solid şişlər

ƏDƏBİYYAT

1. Əliyev C.Ə., İ.H. İsayev İ.Q. /Bədxassəli şişlərin şüa müalicəsi, Bakı 2012, ISBN:978-9952-507-29-4
2. Əliyev A.T., Kazimov K.İ., Qaziyeva R.R., Hacı G.R. Birincili qeyri-operabel və oliqometastatik şişlərdə aparılan stereotaktik şüa müalicəsinin nəticələrinin təhlili. // Azərbaycan Onkologiya jurnalı, 2017, № 2. s.17-21.
3. Бутенко А.В., Ахметшина В.М. Локорегионарные рецидивы рака ободочной кишки: проблема, механизмы и лечение. // Практическая медицина. 2013. т. 2. № 67. с.101–105.
4. Barton MB, Jacob S, Shafiq J, Wong K, Thompson SR, Hanna TP, et al. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012. //Radiother Oncol. (2014) v.112, p.140–4.

5. Round CE, Williams MV, Mee T, Kirkby NF, Cooper T, Hoskin P, et al. . Radiotherapy demand and activity in England 2006-2020. //Clin Oncol. (2013) v.25, pp.522–30.
6. Withers HR. The four R's of radiotherapy. //Adv Radiat Biol 1975,v.5, pp.241-247.
7. Fowler JF. The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. //Br J Radiol 1989; v.62, p.679-694.
8. Bin Qiu, Abudureyimujiang Aili, Lixiang Xue, Ping Jiang and Junjie WangAdvances in Radiobiology of Stereotactic Ablative Radiotherapy. //Front Oncol., 2020, v.10, p.1165-69.
9. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. Science. (2003),v. 300, pp.1155–9.
10. Park HJ, Griffin RJ, Hui S, Levitt SH, Song CW. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). //Radiat Res. (2012),v.177, pp.311–9.
11. Van den Begin R, Engels B, Collen C, de Vin T, Defauw A, Dubaere E, et al. The METABANK score: a clinical tool to predict survival after stereotactic radiotherapy for oligometastatic disease. Radiother Oncol.(2019), v.133, p.113–9.
12. Josef Kovarik, Isabel Gray, Nick Willis, et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP //Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery Strahlenther Onkol. 2020, v. 196, p. 417–420.
13. James Rijken, Scott Crowe, Jamie Trapp & Tanya Kairn.A review of stereotactic body radiotherapy for the spine.//Physical and Engineering Sciences in Medicine ,2020. v.43, p799–824
14. Song C, Hong BJ, Bok S, Lee CJ, Kim YE, Jeon SR, et al. Real-time tumor oxygenation changes after single high-dose radiation therapy in orthotopic and subcutaneous lung cancer in mice: clinical implication for stereotactic ablative radiation therapy schedule optimization.// Int J Radiat Oncol Biol Phys. (2016), v. 95, p.1022–31.
15. Nivet A, Schlienger M, Clavere P, Huguet F. [Effects of high-dose irradiation on vascularization: physiopathology and clinical consequences]. Cancer Radiother. (2019) 23:161–7.
16. Farooqi A, Bishop AJ, Narang S, Allen PK, Li J, McAleer MF, Tatsui CE, Rhines LD, Amini B, Wang XA et al. (2019) Outcomes after hypofractionated dose-escalation using a simultaneous integrated boost technique for treatment of spine metastases not amenable to stereotactic radiosurgery.// Pract Radiat Oncol, v.9, p. e142–e148
17. Ito K, Ogawa H, Shimizuguchi T, Nihei K, Furuya T, Tanaka H, Karasawa K (2018) Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: clinical experience in 134 cases from a single Japanese institution. Technol Cancer Res Treatment 17:1533033818806472
19. Blomgren H., Lax I., Goranson H., et al. Radiosurgery for tumors in the body: clinical experience using a new method. //J Radiosurg, 1998. v. 1, v. 63–74.
20. Kelley KD, Racareanu R, Sison CP, Gogineni E, Rana Z, Gandhi SV, Salas S, Wagner K, Latefi A, Ghaly MM (2019) Outcomes in the radiosurgical management of metastatic spine disease.// Adv Radiat Oncol , v.4, p.283–293
21. Rodrigues et al. Systematic review of brain metastases prognostic indices.// Pract Radiat Oncol, 2013 v.3, p.101-6.
22. Lia M. Halasz et al., Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for brain metastases.// Surg Neurol Int, 2013, v.4, p.185-91.
23. Rades D. et al. Comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) alone and whole brain radiotherapy (WBRT) plus a stereotactic boost (WBRT+SRS) for one to three brain metastases. //Strahlenther Onkol. 2008, v.184, p.655-662.
24. Takashi U. et al. Fractionated Stereotactic Radiotherapy as a Boost Treatment for Tumors in the Head and Neck Region.// Journal of Radiation Research, Jul 2010.
25. Cheruvu, P, Metcalfe SK, Metcalfe J, Chen Y., et al. Comparison of outcomes in patients with stage III versus limited stage IV non-small cell lung cancer.// Radiat Oncol, 2011v.6, p.80-85.
26. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study.// Int J of Rad Onc, Bio, Phys., 2012,v.83, p.878-886.
27. Jakob Liermann, Julia K. Winkler, Mustafa Syed. Stereotactic Radiosurgery With Concurrent Immunotherapy in Melanoma Brain Metastases Is Feasible and Effective. //Frontiers in Oncology, 15 October 2020, v.10, p.4-16.
28. Cho A. et al. Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Immunotherapy or Targeted Therapy. Cancers (Basel), 2020, v.12.
29. Sezin Yuçe Sari, Burak Yasin Aktas, Neyran Kertmen et al. Does Combined Fractionated Stereotactic Radiotherapy and Immunotherapy Change the Outcome of Recurrent High-Grade Gliomas?., // Cureus, 2021, v.13.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ (PD-L1- И COX-2-РЕЦЕПТОРЫ) И ПРОГНОЗ РШМ

*И.Ф.Солтанова, Н.И.Мехдиева, Г.И.Каримова
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

MOLECULAR BIOLOGICAL PARAMETERS (PD-L1 AND COX-2 RECEPTORS) AND PROGNOSIS OF CERVICAL CANCER

I.Soltanova, N.Mehdiyeva., G.Karimova

In modern oncology, the determination of PD-L1 and COX-2 in the tumor tissue is one of the promising areas of research that allow you to correctly and adequately make a plan for further treatment of the patient and assess the prognosis of the disease. Determination of the expression level of the PDL-1 molecule and COX-2 is considered as a potential biomarker for predicting the effectiveness and duration of treatment of malignant neoplasms. Summarizing the results obtained, we can give a clinical and prognostic assessment of COX-2 and PD-L1-expressing forms of cervical cancer.

Key words: cervical cancer (CC), cyclooxygenase-2 (COX-2), programmed death-ligand 1 (PDL-1).

В последние годы становятся всё более актуальными вопросы прогнозирования РШМ с использованием различных молекулярно-биологических критериев, таких как Ki-67, EP-2, c-мус, p16ink4a, p-53, PD-L1, COX-2 и др. (1,2,3). Среди перечисленных диагностика экспрессии PD-L1-белков клетками цервикального рака в связи с перспективой применения блокаторов чекпойнтов (анти-PD-L1-терапии) является одним из возможных способов повышения эффективности лечения РШМ (4,5). Наряду с этим, определение рецепторного статуса COX-2 при РШМ также актуально с учётом её роли в канцерогенезе в связке с HPV-инфекцией, сопровождающей большинство случаев цервикального рака (6,7,8). Несмотря на значительное число исследований, проблема прогностического профиля РШМ, в частности в контексте влияния PD-L1 и COX-2-экспрессии на выживаемость, до сих пор мало изучена и требует дальнейших разработок.

Цель исследования. Изучить влияние PD-L1 и COX-2-экспрессии на показатели выживаемости РШМ.

Материалы и методы. В исследование включено 70 женщин с гистологически подтверждённым диагнозом первичного РШМ I-III стадий, получивших хирургическое лечение в Онкологической Клинике АМУ за период с 2017 по 2020 гг. Наряду с морфологическим исследованием, был использован стандартный режим иммуногистохимической (ИГХ) обработки (VENTANA Bench Mark Ultra) с помощью кроличьих моноклональных антител к COX-2 (SP21) и PD-L1 (VD21R) фирмы Medaysis. Уровень экспрессии PD-L1 оценивался по количеству тропных к антителам клеток – при окрашивании менее 1,0% от общей популяции результат считал-

ся негативным, при окрашивании более 1,0% – позитивным. По уровню экспрессии COX-2 в плоском эпителии были выделены четыре группы с цитоплазматическим окрашиванием: 0 (негативная реакция), 1+ (слабая степень экспрессии), 2+ (средняя) и 3+ (выраженная). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением дискриминантного – χ^2 -Pearson и непараметрического вариационного анализа – H-Kruskal-Wallisна базе программы SPSS-26. Показатели выживаемости были рассчитаны по методу Каплан-Мейера с учётом показателей Log-Rank (Mantel-Cox). Разница считалась достоверной при доверительной вероятности не менее 95% (уровень $p < 0,05$).

Результаты исследования. Возраст пациенток РШМ колебался в пределах 32-71 год, средний возраст женщин составил $50,2 \pm 1,0$ года. Более 2/3 всех случаев РШМ приходились на возрастную группу 40-59 лет (51 больная, 72,8%; $P < 0,001$, $F = 28,923$). 19 (27,1%) женщин с РШМ было в менопаузе, 27 (38,6%) – в пременопаузе и 24 (34,3%) – активно менструирующих.

У 70 больных с РШМ реакция с антителами на COX-2 во всех случаях выявила ту или иную степень экспрессии, COX-2-отрицательных случаев не встречалось. В 17 (24,3 \pm 5,1%) случаях выраженность COX-2-экспрессии была оценена как 1+, в 28 (40,0 \pm 5,9%) – 2+ и в 25 (35,7 \pm 5,7%) – как 3+. Гистологическая структура удалённых препаратов была следующей: из 7 случаев аденокарцином рецепторный статус COX-2 у 3 (42,9 \pm 18,7%) пациенток соответствовал 1+, у 4 (57,1 \pm 18,7%) – COX-2 2+. Из 3 больных с плоскоклеточно-железистым раком в 1 (33,3 \pm 27,2%) наблюдении диагностирована COX-2 1+ и в 2 (66,7 \pm 27,2%) – COX-2 2+. Среди 60

случаев плоскоклеточного рака в 13(21,7±5,3%) отмечалась COX-2 1+, в 22(36,7±6,2%) - COX-2 2+ и в 25(41,7±6,4%) - COX-2 3+-экспрессия (P=0,156, P_H=0,041). Иначе говоря, все случаи с выраженной экспрессией COX-2 (3+) были выявлены у больных с плоскоклеточным раком.

В контексте проведенного исследования особое значение приобретает также изучение частоты регионарного метастазирования в зависимости от COX-2-рецепторного статуса, в качестве возможного фактора, отягчающего прогноз заболевания. Метастазы в лимфатических узлах были выявлены у 10 больных - 14,3±4,2%. У больных с COX-2 1+ экспрессией метастазы в лимфатических узлах были диагностированы в 1(5,9±5,7%) случае, COX-2 2+ - 7(25,0±8,2%) и COX-2 3+ - в 2 (8,0±5,4%) случаях, P=0,110, P_H=0,114. Следовательно, можно утверждать, что в нашем исследовании между выраженностью COX-2-экспрессии и регионарным метастазированием зависимости выявлено не было.

В результате проведенного иммуногистохимического исследования в 19(27,1±5,3%) случаях РШМ была идентифицирована PD-L1-рецепция, в 51(72,9±5,3%) случае опухоли были PD-L1-негативны. Все PD-L1+ случаи были представлены плоскоклеточным раком, случаев аденокарциномы и плоскоклеточно-железистого рака не было зарегистрировано. Особенности регионарного метастазирования PD-L1-позитивного РШМ также были

Период наблюдения составил от 12 до 50 месяцев, в среднем 31,3±1,0 мес. За текущий период было установлено развитие локорегионарных рецидивов у 14 (20,0±4,8%) пациенток и отдаленных метастазов у 18(25,7±5,2%) больных. Сроки развития рецидивов колебались в пределах от 6 до 50 мес., в среднем период от момента обращения больной до развития рецидива составил 29,3±1,2 мес. Сроки развития метастазов колебались в пределах от 7 до 50 месяцев, средний период появления метастазов составил 29,7±1,1 мес. Рецидивы были обнаружены во влагалище, параметрии и послеоперационном рубце. Метастазы в большинстве случаев наблюдались в забрюшинных лимфатических узлах, а также в лёгких и плевре, печени, малом тазу и костях.

За текущий период наблюдения были прослежены результаты лечения 70 больных РШМ, на конец исследования (31.03.2021) 5 были потеряны (7,1±3,1%), летальный исход был зафиксирован в 6 случаях (8,6±3,3%).

Показатели безрецидивной и общей выживаемости были проанализированы в зависимости от степени выраженности COX-2-экспрессии (COX-2 1+, 2+ и 3+ варианты РШМ) и наличия/отсутствия PD-L1-рецепции (PD-L1+ и PD-L1- варианты РШМ).

Медиана безрецидивной выживаемости в группах COX-2 1+, 2+ и 3+ была 33,0±2,6, 30,0±1,3 и 26,0±1,3 мес. соответственно (P=0,009; таблица 1, график 1).

Таблица 1. Средние значения и медиана безрецидивной выживаемости больных РШМ в зависимости от уровня COX-2-экспрессии

Уровень COX-2	Выживаемость, мес				Медиана выживаемости, мес				LogRank (Mantel-Cox) P=0,009 χ²=9,325
	Значение	Ст.ош.	95% ДИ		Значение	Ст.ош.	95% ДИ		
1+	32,3	2,0	28,3	36,3	33,0	2,6	28,0	38,0	
2+	30,7	2,2	26,5	35,0	30,0	1,3	27,5	32,5	
3+	24,1	1,6	20,9	27,3	26,0	1,3	23,5	28,5	
Общая выживаемость	28,7	1,2	26,3	31,0	29,0	1,4	26,4	31,6	

отличны от PD-L1-негативного. Из 19 PD-L1+ вариантов РШМ у 8(42,1±11,3%) были обнаружены метастазы в лимфатических узлах, тогда как этот же показатель у PD-L1-отрицательных форм был равен 3,9±2,7% (2 случая), P<0,001, P_H<0,001. Данные результаты свидетельствуют о наличии достоверной корреляции между PD-L1-экспрессией и частотой обнаружения метастазов в лимфатических узлах при РШМ. Возможно, дальнейшее изучение этой взаимосвязи послужит основой для более полного изучения молекулярно-биологических механизмов регионарного и гематогенного метастазирования.

Соответственно цели исследования, было проведено также изучение показателей выживаемости больных в зависимости от PD-L1 и COX-2 статуса.

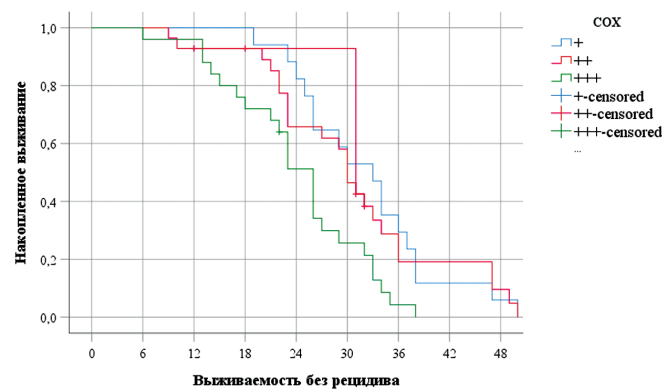


График 1. Безрецидивная выживаемость больных РШМ в зависимости от уровня COX-2-экспрессии

Таблица 2. Средние значения и медиана общей выживаемости больных РШМ в зависимости от уровня СОХ-2-экспрессии

	Выживаемость, мес				Медиана выживаемости, мес				LogRank (Mantel-Cox)
	Значение	Ст.ош.	95% ДИ		Значение	Ст.ош.	95% ДИ		
Уровень СОХ-2			Мин	Мах			Мин	Мах	P=0,008 $\chi^2=9,627$
1+	32,8	2,0	28,4	36,3	33,0	3,3	26,5	39,5	
2+	32,4	1,9	29,1	36,5	31,0	1,9	27,2	34,8	
3+	26,3	1,2	23,9	28,7	26,0	1,0	24,0	28,0	
Общая выживаемость	30,3	1,0	28,3	32,3	30,0	1,7	26,6	33,4	

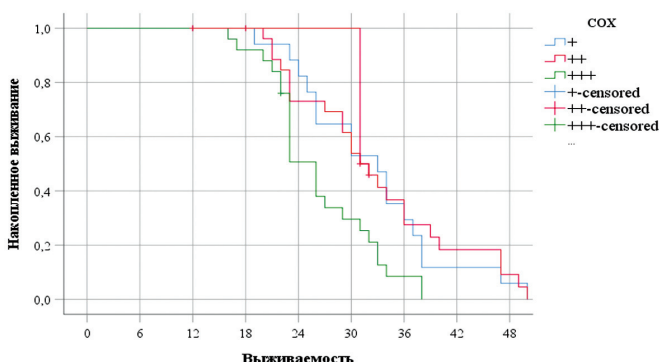


График 2. Общая выживаемость больных РШМ в зависимости от уровня СОХ-2-экспрессии

Показатели медианы выживаемости больных РШМ в зависимости от выраженности СОХ-2-экспрессии за текущий период наблюдения были следующими: $33,0 \pm 3,3$, $31,0 \pm 1,9$ и $26,0 \pm 1,0$ мес. ($P=0,008$; таблица 2, график 2).

В ходе исследования была прослежена безрецидивная и общая выживаемость больных PD-L1-позитивным РШМ. В значениях медианы безрецидивной выживаемости наблюдались выраженные

отличия, у PD-L1-позитивных она была значительно ниже, чем у PD-L1-негативных – $23,0 \pm 2,9$ против $30,0 \pm 2,6$ мес. соответственно ($P=0,002$; таблица 2, график 2).

Значимая разница наблюдалась также в показателях общей выживаемости (таблица 3, график 3).

В группе больных PD-L1-позитивным РШМ медиана общей выживаемости была $29,0 \pm 2,8$ мес., тогда группе PD-L1-негативного – $32,0 \pm 2,9$ мес. ($P=0,01$).

Обсуждение результатов. Обобщая полученные результаты можно дать клинико-прогностическую оценку СОХ-2 и PD-L1-экспрессирующих форм РШМ. Так, во всех случаях РШМ была обнаружена та или иная степень СОХ-2-рецепции, в то время как PD-L1-рецепция была выявлена в 19 ($27,1 \pm 5,3\%$) случаях. В ходе исследования было установлено, что частота метастазов в лимфатических узлах не сопряжена с СОХ-2-статусом ($P=0,110$), тогда как PD-L1-экспрессирующие формы РШМ характеризовались достоверно более высокой встречаемостью метастазов в лимфатических узлах – в 42,1% случаев

Таблица 3. Средние значения и медиана безрецидивной выживаемости больных PD-L1-позитивным РШМ

	Выживаемость, мес				Медиана выживаемости, мес				LogRank (Mantel-Cox)
	Значение	Ст.ош.	95% ДИ		Значение	Ст.ош.	95% ДИ		
PD-L1-экспрессия			Мин	Мах			Мин	Мах	P=0,002 $\chi^2=9,860$
PD-L1-негативный	30,5	1,4	27,7	33,3	30,0	2,6	24,8	35,2	
PD-L1-позитивный	23,6	1,7	20,2	27,0	23,0	2,9	17,3	28,7	
Общая выживаемость	28,7	1,2	26,3	31,0	29,0	1,4	26,4	31,6	

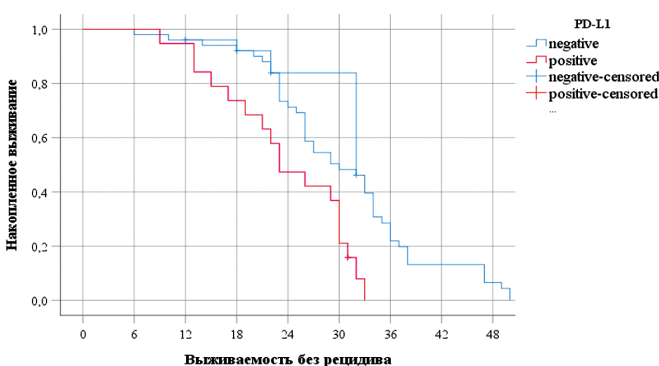


График 3. Безрецидивная выживаемость больных PD-L1-позитивным РШМ

($P<0,001$). Результаты работы показали наличие корреляционных связей между степенью выраженности СОХ-2- и PD-L1-статуса и прогнозом заболевания. С повышением уровня экспрессии СОХ-2 от 1+ к 3+ медиана общей выживаемости снижалась от 33,0 до 26,0 мес. ($P=0,008$); медиана общей выживаемости PD-L1-позитивных больных была достоверно ниже, чем у PD-L1-негативных – 29,0 против 32,0 мес. соответственно ($P=0,01$).

Ключевые слова: рак шейки матки (РШМ), циклооксигеназа 2 (ЦОГ2), лигандапрограммированной клеточной смерти (ПДЛ1)

Таблица 4. Средние значения и медиана общей выживаемости больных PD-L1-позитивным РШМ

PD-L1-экспрессия	Выживаемость, мес				Медиана выживаемости, мес				LogRank (Mantel-Cox)
	Значение	Ст.ош.	95% ДИ		Значение	Ст.ош.	95% ДИ		
PD-L1-негативный	31,7	1,2	29,3	34,2	32,0	2,9	26,3	37,7	P=0,01 $\chi^2=6,695$
PD-L1-позитивный	26,5	1,5	23,5	29,5	29,0	2,8	23,5	34,5	
Общая выживаемость	30,3	1,0	28,3	32,3	30,0	1,7	26,6	33,4	

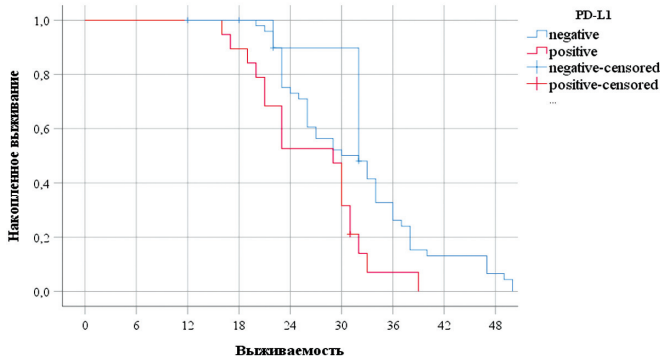


График 4. Общая выживаемость больных PD-L1-позитивным РШМ

ЛИТЕРАТУРА

1. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Савенкова О.В., Недосеков В.В. Иммуногистохимические факторы в прогнозе местно-распространенного рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы, 2012, № 3-4, с.126-132
2. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Савенкова О.В., Недосеков В.В., Ибрагимова М.К. Прогностическое значение ki67,

циклооксигеназы-2 (cox-2) и p16ink4a у больных местнораспространенным раком шейки матки // Сибирский онкологический журнал, 2016, т. 15, с. 25–32.

3. Vellano C.P., Wentzensen N. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer // Nature, 2017, v.543, p. 378–384.
4. Liu Y., Wu L., Tong R., Yang F., Yin L., Li M. PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cervical Cancer // Front Pharmacol. 2019, v.10, p. 65-69.
5. Saglam, O. Conejo-Garcia J. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in advanced cervical cancer // Cancer Sci. Ther, 2018, v. 5, 15761/ICST.1000272
6. Doll C.M., Winter K., Gaffney D.K., Ryu J.K. COX-2 Expression and Survival in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Chemoradiotherapy and Celecoxib: A Quantitative Immunohistochemical Analysis of RTOG C0128 // J. Gynecol. Cancer, 2013, v. 23, p. 176–183.
7. Liao X., Wang W., Fan Ch., Yang N. Prokaryotic expression, purification and characterization of human cyclooxygenase-2 // J. Mol. Med. 2017, v.40, p.75–82.
8. Ferrandina G., Lauriola L., Zannoni G.F., Distefano M.G., Legge F. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in tumour and stroma compartments in cervical cancer: clinical implications // Br. J. Cancer. 2002, v. 87, p.1145–1152.

SAĞ SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİNDƏ TƏNƏFFÜSÜN DƏRİN İNSPIRASIYA FAZASINDA NƏFƏSTUTMA METODU İLƏ APARILAN ADYUVANT RADIOTERAPIYANIN EFFEKTİ

G.R.Hacı

Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

THE EFFECTIVENESS OF THE DIBH TECHNIQUE IN PATIENTS WITH RIGHT-SIDED BREAST CANCER

G.Haji

Postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery and modified radical mastectomy is the standart treatment for breast cancer. As survival improves, side effects of RT become the main determinant of the morbidity and mortality. Various techniques have been developed to minimise side effects of RT. One of these is the deep inspiration breath hold (DIBH) technique, which has been shown to reduce radiation exposure of the cardiac chambers and coronaries in patients with left-sided breast cancer. The aim of our study is dosimetric comparison of the DIBH technique and free inspiration radiotherapy with 3D conformal radiotherapy technique in patients with right-sided local advanced breast cancer.

Keywords: right breast cancer, liver, radiotherapy planning.

Süd vəzi xərçəngi (SVX), qadınlar arasında ən çox rast gəlinən onkoloji patologiyadır. Azərbaycan Respublikasında 2019-cu ildə 2085 qadında ilk dəfə SVX diaqnozu qoyulmuşdur ki, bu da yeni aşkarlanan ümumi onkoloji xəstəliklərin 17,2%-ni, qadınlarda yeni aşkarlanmış onkoloji xəstəliklərin isə 47,8%-ni təşkil etmişdir [1]. SVX xəstələrində müalicənin mühüm komponenti kimi istifadə edilən radioterapiya (RT) xəstəliksiz yaşama, lokal kontrol və ümumi yaşama göstəricilərini yüksəltmişdir [2]. SVX-də ölümün əsas səbəbləri arasında bədxassəli prosesin progressivləşməsi ilə yanaşı şişəyhinə aparılan müalicənin fəsadları da önəmli yer tutur. Ümumi yaşama göstəriciləri artdıqca şüa müalicəsi ilə bağlı gec dövrəndəkişaf edən fəsadlar ön plana çıxır və bu da yaşama göstəricilərinə nəzərə çarpacaq dərəcədə neqativ təsir edir [3].

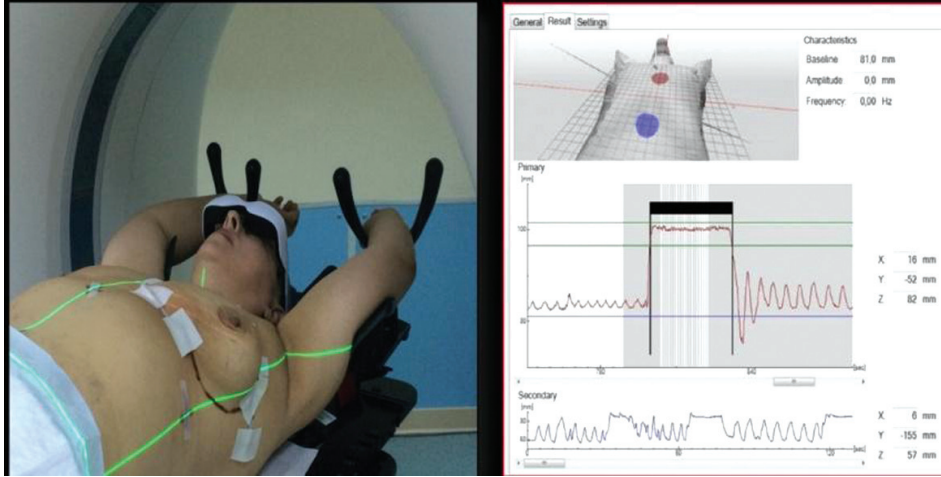
SVX-də mastektomiyadan sonra adyuvant radioterapiyanın əsas məqsədi döş qəfəsinin ön divarında cərrahi çapıq, dəri və regionar limfa düyünlərində residiv və metastazların rast gəlmə tezliyinin minimuma endirilməsidir. Sol SVX-də postradiasion əlavə təsirləri- fəsadları minimuma endirmək məqsədi ilə istifadə edilən radioterapiya metodları arasında daha əhəmiyyətli tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında nəfəstutma zamanı aparılan şüa müalicəsidir[4-7]. Sol SVX-də göstərilən metodun istifadəsi və onun nəticələri ilə əlaqədar müxtəlif tədqiqatlar aparılmasına baxmayaraq, sağ süd vəzi xərçənginin şüa müalicəsində metodun tətbiqi ilə əlaqədar az sayda-ə cəmi iki araşdırma qeydə alınmışdır [8,9]. Aparılmış bu tədqiqatlar bu sahədə ilkin bilikləri formalaşdırsa da, bəzi suallar hələ də cavablanmamış olaraq qalır. Belə ki, Essers və

b. tərəfindən aparılmış tədqiqatda DİBH texnikasının tətbiqi ilə radiasiya dozalarının azaldığı düşünülən sağ lam orqanlar arasında qaraciyər nəzərə alınmamışdır [8]. Digər tədqiqatda isə sol SVX-li xəstələrdə aparılmış, intakt sağ süd vəzi isə dozimetrik məqsədlərlə süd vəzi qoruyucu cərrahiyyədən sonrakı ideal vəziyyətin bənzəri kimi qəbul olunmuşdur [9]. Bunlardan əlavə hər iki tədqiqatda süd vəzi və limfa düyünlərinin konturlanması üçün ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) rəhbər tövsiyələri əsas götürülmüşdür[10]. Qeyd etmək lazımdır ki, bu tədqiqat işləri çox saylı pasientləri əhatə etmir və alınmış nəticələr çox faktorlu analiz edilmədiyi üçün konkret kliniki situasiyalarda onların nəticələrindən istifadə etmək həmişə mümkün olmur.

İşin məqsədi: Aparığımız tədqiqatın əsas məqsədi mastektomiya olunmuş gecikmiş mərhələ sağ süd vəzi xərçəngi xəstələrində tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında nəfəstutma zamanı aparılan 3D konformal RT (DİBH-3DKRT) metodu ilə sərbəst tənəffüs zamanı aparılan 3DKRT (ST-3DKRT) metodunun dozimetrik və kliniki effektinin müqayisəli öyrənilməsidir.

Material və metod: Tədqiqata gecikmiş mərhələ (II-III mərhələ) sağ SVX diaqnozu qoyulmuş, mastektomiya cərrahi əməliyyatı icra olunmuş, adyuvant RT göstərişi həyata keçirilmiş 30 xəstə daxil edilmişdir. Müalicəyə hazırlıq məqsədilə kompüter tomoqrafiya (KT) simulyasiya hər xəstə üçün sərbəst tənəffüs və tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında saxlamaqla həyata keçirilmişdir (şəkil). Simulyasiyadan öncə xəstələrə nəfəsin düzgün saxlanması haqqında təlim keçirilmiş və göstərilən prosedura Varian Real Time Po-

sition Management sisteminin dəstəyi ilə aparılmışdır. Prosedur audio və video müşahidənin nəzarəti altında icra olunmuşdur.



Şəkil 1. Tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında həyata keçirilən kompüter tomoqrafiya simulyasiyası

Hər bir xəstə üçün bütün tomoqrafik kəsiklər üzərində RTOG konturlama tövsiyələri (10) əsasında hədəf həcm və normal orqanlar (hər iki ağciyər, qaraciyər, ürək, sağlam süd vəzi, onurğa beyni) konturlanmışdır. Klinik hədəf həcmi (CTV) böyük və kiçik döş əzələsi daxil olmaqlamastektomiya lojası, regional limfa düyünlərini isə körpücüküstü, körpücükaltı, aksilyar limfa düyünləri təşkil etmişdir. CTV-yə 5 mm sərhəd əlavə olunaraq planlanan hədəf həcm (PTV) formalaş-

siyasından 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. Ancaq müalicə pozisiyasının düzgünlüyü təsdiqləndikdən sonra hədəf həcmi şüalanması həyata keçirilmişdir. Şüalanma zamanı xəstəyə audio və video bələdçinin köməyi ilə nəfəs saxlama ilə əlaqədar göstərişlər verilmiş, şüa dəstələri hədəf həcminə yalnız nəfəs saxlama zamanı yönəldilmişdir.

Nəticələr: Sərbəst tənəffüs və tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında saxlamaqla planlama

Cədvəl. Sağ süd vəzi xərçəngində adyuvant radioterapiyada hədəf-həcm və sağlam orqanlarda şüalanma dozasının müqayisəsi

	Sərbəst-3DKRT	DİBH-3DKRT	p dəyəri
PTV həcmi, cc	1123,57 ± 550,59	1092,91 ± 654,06	0,850
PTV orta dozası, Qr	50,02 ± 0,40	50,16 ± 0,62	0,514
Qaraciyər orta dozası, Qr	5,59 ± 2,07	2,54 ± 1,40	0,0003
Qaraciyər V20 Qr, cc	148,38 ± 73,05	64,19 ± 51,07	0,0003
Qaraciyər V10 Qr, cc	195,34 ± 93,57	89,81 ± 57,28	0,0003
Sağ ağciyər orta dozası, Qr	16,52 ± 2,42	13,77 ± 2,71	0,0001
Sağ ağciyər V30 Qr, %	26,84 ± 3,50	21,50 ± 3,11	0,009
Sağ ağciyər V20 Qr, %	31,15 ± 3,75	26,53 ± 4,03	0,0002
Sol ağciyər V5 Qr, %	0,52 ± 0,91	0,22 ± 0,30	0,00001
Ürək orta dozası, Qr	1,49 ± 0,72	1,01 ± 0,31	0,002
Ürək V5 Qr, %	2,00 ± 1,29	1,24 ± 0,96	0,0003

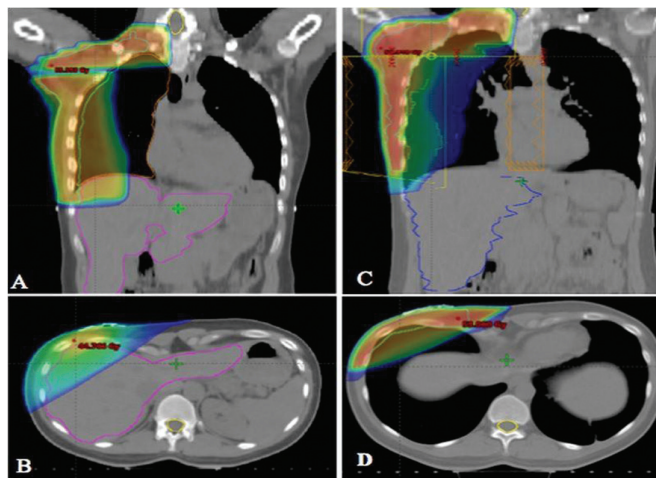
dırılmışdır. Konturlama tamamlandıqdan sonra ECLIPSE planlama sisteminin köməyi ilə 3DKRT metodu ilə dozimetrik hazırlıq və fiziki hesablamalar aparılmışdır. Planlanan hədəf həcm birdəfəlik mənbə dozası 2,0 Qr olmaqla 25 fraksiyada 50,0 cəmi mənbə dozasında şüalanmışdır. Şüa müalicəsi xətti sürətləndirici müalicə cihazlarında yerinə yetirilmişdir. Hər bir müalicə frak-

nəticələrinin analizində PTV-nin həcmi və orta şüalanma dozasında fərq təyin edilməmişdir. Qaraciyərin məruz qaldığı orta şüalanma dozası ST-3DKRT planlama metodu ilə 5,59±2,07 Qr, DİBH-3DKRT metodu ilə bu dəyər 2,54 ± 1,40 Qr-ə qədər azalmışdır (p=0,0003). Qaraciyərin V20 Qr alan həcmi ölçüsü ST-3DKRT planlama metodunda 148,38 ± 73,05 cc təşkil etmiş,

DİBH-3DKRT metodunda isə bu göstərici $64,19 \pm 51,07$ cc-yə qədər azalmışdır. Bundan əlavə qaraciyərin 10 Qr dozaya məruz qalan həcmində (V10 Qr) də DİBH metodunun tətbiqi ilə statistik əhəmiyyətli azalma müşahidə edilmişdir (cədvəl). Belə ki, ST-3DKRT planında $195,34 \pm 93,57$ cc olan bu göstərici, DİBH-3DKRT planlama nəticəsində $89,81 \pm 57,28$ cc-yə qədər azalmışdır ($p=0,0003$). Şəkil 2-də DİBH metodunun tətbiqi ilə qaraciyərin şüalanma sahəsindən uzaqlaşması göstərilmişdir. A və B təsvirləri sərbəst tənəffüsdə, C və D təsvirləri isə dərin inspiriumda nəfəstutma zamanı əldə olunmuşdur.

DİBH-3DKRT metodu tətbiq edildikdə normal toxumaların məruz qaldığı radiasiya dozasının əhəmiyyətli dərəcədə azalması yalnız qaraciyər ilə məhdudlaşmamışdır. Sağ ağciyərin məruz qaldığı orta şüalanma dozası ST-3DKRT planlamada $16,52 \pm 2,42$ Qr təşkil etmiş və DİBH-3DKRT metodunda bu göstərici $13,77 \pm 2,71$ Qr-ə qədər azalmışdır ($p=0,0001$). Həmçinin sağ ağciyərin 30 Qr dozaya məruz qalan həcmi ST-3DKRT planlarında 26,84% təşkil etdiyi halda, DİBH-3DKRT planlarında bu göstərici 21,5%-ə qədər azalmışdır ($p=0,009$).

Müzakirə: DİBH metodunun tətbiqi ilə əlaqədar dərc olunmuş ilk tədqiqatdan bu günə qədər bu metodun sol SVX xəstələrində ürək və digər ətraf orqanların məruz qaldığı şüalanma dozasını minimuma endirməkdə faydalı olduğunu göstərən bir çox tədqiqat aparılmışdır [4-8,12]. Bu tədqiqatların bir çoxunda sol SVX-li pasientlərdə xüsusilə ürək və koronar arteriyaların məruz qaldığı dozaların azaldılmasında effektivliyi sübuta yetirilmişdir. Buna baxmayaraq DİBH metodunun effektivliyi bu vaxta qədər kifayət qədər araşdırılmamışdır. Tədqiqatımızın nəticələri dünyada ilk dəfə sağ SVX-li pasientlərdə DİBH metodundan istifadə edildikdə konvensional RT metodu ilə müqayisədə qaraciyər dozalarında əhəmiyyətli azalmanın əldə olunduğunu sübuta yetirmişdir. İndiyə qədər aparılan tədqiqatlardan sadəcə Essers və həmk. tərəfindən aparılan araşdırmada sağ SVX xəstələrində DİBH-3DKRT planlama metodunun effektivliyi dəyərləndirilsə də, bu tədqiqatda qaraciyər dozaları dəyərləndirilməmişdir. Tədqiqatın əksik tərəfi qaraciyər dozalarının analiz edilməməsi olmuşdur [8]. Conway və həmk. tərəfindən aparılmış digər tədqiqatda isə həqiqi sağ SVX-li pasientlər daxil edilməmişdir. Belə ki, bu tədqiqatda sol SVX səbəbi ilə müalicə planı hazırlanarkən sağ süd vəzinin süd vəzi qoruyucu cərrahiyyədən sonrakı vəziyyət kimi qəbul olunaraq bu xəstələr xəyali sağ SVX-li pasientlər kimi qəbul olunmuşdur. Bu tədqiqatda da nəticələrimizə bənzər nəticələr əldə olunmuşdur [9]. Tədqiqatın nəticələrinə əsasən DİBH-3DKRT metodunun tətbiqi ilə qaraciyərin 25 Qr və daha artıq şüalanmaya məruz qalan həcmində statistik əhəmiyyətli azalma əldə olunmuşdur. Belə ki, konvensional planlarda qaraciyərin 25 Qr və daha artıq dozaya məruz qalan həcmi 49,6 ml olduğunda, DİBH-3DKRT



Şəkil 2. DİBH metodunun tətbiqi ilə qaraciyərin şüalanma sahəsindən uzaqlaşması

planlarında bu göstərici 7,3 ml-ə qədər azalmışdır. Apardığımız tədqiqata öncə bəhs etdiyimiz tədqiqatdan fərqli olaraq mastektomiya cərrahiyyə əməliyyatına məruz qalmış sağ SVX xəstələri daxil edilmişdir. SVQC icra olunmuş xəstələrlə müqayisədə mastektomiya olunmuş xəstələrdə qaraciyər və sağ ağciyər şüalanma sahəsinə daha çox daxil olur və bunun nəticəsində adı çəkilən orqanlar daha artıq şüalanmaya məruz qalır. Tədqiqata daxil edilmiş xəstələrin konvensional radioterapiya planlarında qaraciyər dozaları ($5,59 \pm 2,07$ Qr) icazə verilən aralıqda (28 Qr) olsa da, planlanan hədəf həcm məruz qaldığı dozanın homogenliyi pozulmadan, normal toxumaların məruz qaldığı radiasiya dozalarının minimal dərəcədə saxlanması üçün bütün səylər göstərilmişdir. Tədqiqata daxil etdiyimiz bəzi pasientlərdə qaraciyərin dərin inspiriumda şüalanma sahəsindən tamamilə uzaqlaşdığı aşkarlanmışdır. Qaraciyər dozalarından əlavə ürək və sağ ağciyərin dozalarında da əhəmiyyətli azalma qeyd olunmuşdur. Ağciyər dozalarının azaldılması da RT ilə əlaqədar erkən və gec dövr ağciyər fəsadları riskinin azaldılması baxımından əhəmiyyətlidir. Bu metod seçilmiş sağ SVX xəstələrində sol SVX xəstələrində olduğu kimi gündəlik praktikada tətbiq edilə bilər.

Yekun: DİBH-3DKRT müalicə metodunun tətbiqi ilə sağ SVX-li xəstələrdə qonşu orqanların məruz qaldığı dozaları (xüsusilə qaraciyər və sağ ağciyər) əhəmiyyətli azalma əldə edilmişdir. Bu da öz növbəsində RT-nin erkən və gec dövr fəsadlarının azalması ilə nəticələnə bilər.

Açar sözlər: DİBH, sağ süd vəzi xərçəngi, qaraciyər, radioterapiya planlaması

ƏDƏBİYYAT

1. Azərbaycan Respublikası Dövlət Statistika Komitəsi tərəfindən təsdiq edilmiş "Bədxassəli şişlər haqqında hesabat" (2019-cu il üçün).
2. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). 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 rando-

- mised trials. //Lancet 2014, v.383, pp.2127-35.
3. 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, pp.987-98.
 4. Sixel KE, Aznar MC, Ung YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. //Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, v.49, pp.199-204
 5. Stranzl H, Zurl B, Langsenlehner T, Kapp KS. Wide tangential fields including the internal mammary lymph nodes in patients with left-sided breast cancer: influence of respiratory-controlled radiotherapy (4D-CT) on cardiac exposure. //Strahlenther Onkol, 2009, v.185, pp.155-60.
 6. Vikstrom J, Hjelstuen MH, Mjaaland I, Dybvik KI. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. //Acta Oncol, 2011, v.50, pp.42-50.
 7. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients.// Radiother Oncol, 2013, v.106, pp.28-32
 8. Essers M, Poortmans PM, Verschueren K, Hol S, Cobben DC. Should breathing adapted radiotherapy also be applied for right-sided breast irradiation? //Acta Oncol, 2016, v.55, pp.460-5
 9. Conway JL, Conroy L, Harper L, et al. Deep inspiration breath-hold produces a clinically meaningful reduction in ipsilateral lung dose during locoregional radiation therapy for some women with right-sided breast cancer.//Pract Radiat Oncol, 2017, v.7, pp.147-53
 10. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. //Radiother Oncol, 2015, v.114, pp.3-10
 11. RTOG Foundation Inc. Breast cancer contouring atlas [Internet]. Philadelphia, PA: RTOG Foundation Inc.; c2019 [cited 2019 Aug 15]. Available from: <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/BreastCancerAtlas.aspx>
 12. G.R.Hacı, Ü.Nəbizadə, N.Quliyeva. Tənəffüsün dərin inspirasiya fazasında saxlanması zamanı” aparılan distansion şüa müalicəsinin erkən sol süd vəzi xərcəngində tətbiqi // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, 2018, №2, s.11-16.

UŞAQLIQ BOYNU FON, XƏRÇƏNGÖNÜ XƏSTƏLİKLƏRİNDƏ SADƏ HERPES VİRUSUNUN ROLU

N.B. Məcidova

Elmi - Tədqiqat Mamalıq Ginekologiya Institutu Publik Hüquqi Şəxsi, Bakı

HERPES SIMPLEX IN CERVICAL BACKGROUND, PRE-CANCER DISEASES THE ROLE OF THE VIRUS

N.Majidova

The aim of the study was to determine the role of the herpes simplex virus in the development of cervical cancer. 150 women who applied for consultation to the outpatient department of the Scientific-Research Institute of Obstetrics and Gynecology in 2018-2021 were examined. In all cases, patients were filled out an examination card, which included anamnestic information, the results of objective research, the results of additional examination methods. There were 47 patients with background diseases of the cervix between the ages of 18-47, 34 patients between the ages of 40-53, and 33 patients between the ages of 47-73. Precancerous lesions were present in 24 women of reproductive age, 20 women in the premenopausal age group, and 19 women in the menopausal age group. Research shows that the herpes simplex virus plays a cofactor role in the development of pre-cancerous diseases of the cervix. The relationship between HSV seropositivity and CIN 2 and CIN 3 does not depend on the presence or absence of HPV.

Key words: herpes simplex virus, cervical intraepithelial neoplasia

Uşaqlıq boynu neoplaziyaların virus etiologiyası məsələsi müasir təbabətin ən çətin suallarından biridir. Uşaqlıq boynu xərçəngünü xəstəliklərinin və intraepitelial xərçənginin inkişafında əsas etioloji faktor kimi insan papillomavirusudur [1,2]

Афанасьев М.С. (2004) tədqiqatlarında papillomavirus infeksiyasının 71% hallarda miks infeksiya şəklində rast gəldiyini qeyd edir. HPV ilə daha çox 32% hallarda vulvovaginal kandidoz, 26,6% hallarda bakterial vaginoz, 18,4%-də herpes, 18,1% - mikoplazma və 18% - xlamidiya infeksiyası ilə birlikdə təsadüf olunur [3].

Son illərdə, cinsi yolla ötürülən bütün xəstəliklərin aşkarlanmasında artım olması yanaşı, genital herpes xəstəliyində də artım müşahidə edilmişdir. Reproduksiya yaşda olan qadınlar arasında virusa yoluxma halı 7-40% baş verir.

Həmçinin çoxsaylı tədqiqatlar cinsiyyət orqanlarının herpes infeksiyası ilə uşaqlıq boynu xərçəngi arasında bir əlaqə olduğunu göstərir. HSV-2 infeksiyası bütün dünyada yayılmışdır və demək olar ki, yalnız cinsi əlaqə yolu ilə ötürülür və genital herpesə səbəb olur. HSV-2, herpes simplex virus tip 1 (HSV-1) tərəfindən də yarana bilən genital herpesin aparıcı səbəbidir. HSV-2 infeksiyası sağalmaz xəstəlik olub, ömürlükdür. Qadınlar kişilərdən daha çox HSV-2-yə yoluxur, dünyada 2016-cı ildə 15 ilə 49 yaş arasında təxminən 491 milyon (13%) insan bu infeksiya ilə yoluxmuşdur, bunlardan 313 milyonu qadın və 178 milyonu isə kişi infeksiyaya tutulmuşdur. Bu infeksiya ən çox Afrikada (44% qadınlarda, 25% kişilərdə), və Amerikada (24% qadın-

larda, 12% kişilərdə) olduğu bildirilmişdir. Xəstəlik çox vaxt asimptomatik keçir yalnız 10-20% xəstələr infeksiyaya yoluxduğunu bilirlər [4] asimptomatik olmağına baxmayaraq bu virus sinir hüceyrələrində yaşayır və müxtəlif qıcıqların təsiri ilə istənilən vaxt aktivləşə bilər. Bunlara stress, aybaşı dövrü, qızdırma, günəşə məruz qalma və s. aiddir.

Herpes viruslarının bir çox variantları arasında (bunların 80-dən çoxu var), DNA virusları ilə əlaqəli, HSV-1 və HSV-2 patogenlərini daxil edən alfa herpesvirusların alt qrupu xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. İnterepitelial neoplaziyanın (CIN1, 2, 3) və servikal karsinomanın patogenezinə herpes infeksiyasının (əsasən HSV-2) rolu tam sübut edilmişdir. HSV-2, serviksin təbəqələşmiş skuamöz və sütunlu epitelinin onkogen çevrilməsini təşviq edir və onun displaziyasına səbəb olur. Ən təhlükəlisi, servikal displaziyanın xərçəngə keçməsinə kömək edən HSV-2-nin papillomavirusla birləşməsidir [5].

HSV-2, servikal epitelium hüceyrələrində DNT zədələnməsinə və xromosom anormallıqlarına səbəb olaraq servikal intraepitelial neoplaziyaların uşaqlıq boynu xərçənginə keçməsində kofaktor rolunu oynayır. Təsvir edilən digər mexanizmlər; HSV-2 infeksiyasından yaranan xora, HPV-nin daxil olmasını və bazal hüceyrələrə çatmasını asanlaşdırır, herpetik iltihab, T-köməkçi hüceyrə vasitəçiliyi ilə immun reaksiyanı yataqlayaraq HPV infeksiyasına qarşı təsirli immun reaksiyaya müdaxilə edir, hüceyrə DNT zədələnməsinə səbəb ola biləcək azot turşusu istehsalına səbəb olur. HPV-yə yoluxmuş hüceyrələr və kanserogenezi riskini artıran HSV-

2 infeksiyası, HPV DNT-nin yoluxmuş qonaq hüceyrə genomuna inteqrasiyasını artırır, HPV-nin replikasiyasını artırır və beləliklə HPV infeksiyasının servikal neoplaziyaya keçməsinə asanlaşdırır [6].

Tədqiqatın məqsədi uşaqlıq boynu fon, xərçəngünü xəstəliklərinin inkişafında sadə herpes virusunun rolunun təyin etməkdir.

Tədqiqatın materialları və metodları. Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunun ambulator-poliklinik şöbəsinə 2018-2021-ci illər ərzində konsultasiya məqsədilə müraciət edən 150 qadın müayinə olunmuşdur. Bütün hallarda xəstələrə anamnestik məlumatlar, obyektiv tədqiqat nəticələri, əlavə müayinə metodlarının nəticələri daxil olan müayinə kartı doldurulmuşdur. Bu zaman xüsusi diqqət yaşa, təhsil səviyyəsinə, sosial statusa, ailə vəziyyətinə, şikayətlərinə, cinsi funksiyaya (cinsi həyatın başlama yaşı, cinsi partnyorların sayı) reproduktiv funksiyanın xüsusiyyətlərinə (əvvəlki hamiləliklərin sayı, xarakteri, menstrual funksiyanın vəziyyəti) kontrasepsiyanın növünə, zərərli vərdişlərin olmasına (siqaret çəkmə, alkohol), cinsi yolla keçən infeksiyalara xüsusilə insan papillomavirusunun olub-olmamasına nəzər yetirilmişdir.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələrinə uyğun olaraq uşaqlıq boynunun fon, xərçəngünü xəstəlikləri olan xəstələrin klinik mənzərəsinin xüsusiyyətləri və laborator-instrumental müayinələrin nəticələri sistemləşdirilmişdir.

Maye əsaslı sitologiya ilə pap yaxma CellScan 100A aparatı ilə aparılmışdır. Hansı ki, bu aparat uşaqlıq boynu hüceyrələrini birbaşa yayan bir qatlı slayd yaratmaqla mikroskopun görmə sahəsini azaldır və sitopatik dəyişikliklər olmadan 100% effektivliyi ilə dəqiq oxumaq imkanı verir. Sitoloji materialın alınması üçün ginekoloji stolda çıxarıla bilən başlığa malik endoservikal fırça istifadə edilir. Güzgü taxıldıqdan sonra uşaqlıq boynu təmiz pambıq tamponla ehtiyatla silinir. Endoservikal fırça uşaqlıq boynunun xarici dəliyindən servikal kanala salınaraq 180 dərəcə bir dəfə fırladılır. Fırça kəsilərək içərisində maye olan flakonun içərisinə atılır. Nümunə konteyner bütün toplanmış sitoloji materialları ehtiva edir, bu da tədqiqatın keyfiyyətini yaxşılaşdırır və yanlış nəticələr əldə etmək riskini azaldır. Bu cihaz sitoloji nümunəni sentrifüqada fırladaraq nümunədən seliyyə, iltihab elementlərini və qan hüceyrələrinin çıxarılmasına imkan verir. Araşdırılmış hüceyrələr öz xüsusiyyətlərini saxlayırlar, çünki xüsusi bir məhlulda saxlanılırlar.

İpv genotipləmə zəncirvari polimeraza reaksiyası ilə aparılır. Tədqiqat üçün material, uşaqlıq yolunun arxa tağından birdəfəlik istifadə edilən urogenital DNT zondundan istifadə edərək içərisində 500 mkl nəqliyyat mühiti (steril fizioloji məhlul) ilə 1,5 ml Eppendorf borusuna yerləşdirilmiş və laboratoriyaya nəql edilir.

Herpes simplex 2 tipi xəstəliyin kəskin dövründə yaradan yaxma götürərək zəncirvari polimeraza reaksiyası ilə aparılır. Həmçinin qan analizi əvvəlki herpes

infeksiyasını aşkar etmək üçün HSV antitelləri üçün qan nümunəni analiz edir.

Qruplarda göstəricilər arasındakı fərqi müəyyən etmək üçün qeyri – parametrik üsuldən – Uilkokson (Manna – Uitni) meyarından (U) istifadə olunmuşdur.

Keyfiyyət analizi aparmaq üçün X2- meyarından (Pirsonun uyğunluq meyarı) istifadə olunmuşdur. Dürüstlük göstəricisi $P < 0,005$ olduqda iki qrup arasındakı fərq statistik dürüst hesab edilmişdir.

Alınan göstəricilər χ^2 -Pearson və H-Kruskal-Wallis üsulları ilə SPSS-26 paketində statistik emal edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və müzakirəsi. Diaqnostik mərhələdə konsultasiya məqsədilə müraciət edən 150 qadın müayinə olunmuşdur. Onlardan əsas qrupu anamnezində fon prosesləri və şişönu dəyişikliklər qeyd edilən 130 qadın təşkil etmişdir, nəzarət qrupuna isə normal sitogrammaya malik 20 qadın daxil edilmişdir. Tədqiqat işindən müayinə zamanı uşaqlıq boynu xərçəngi aşkar edilən qadınlar istisna edilmişdir. Əldə edilən nəticələrə əsasən, əsas qrupa daxil olan qadınların yaşı 18 yaşla 73 yaş arasında tərəddüd edərək, orta göstərici $43,0 \pm 1,1$ yaşa bərabər olmuşdur. Reproduktiv qrupa daxil olan qadınların orta yaşı 18-47 yaş arası olmuş orta göstərici $31,1 \pm 0,8$, premenopauza qrupa daxil olan qadınların orta yaşı 40-53 yaşa qədər olmuş və orta göstərici $46,4 \pm 0,5$, menopauza qrupunun pasientlərinin yaşı 47 yaşdan 73 yaşa qədər olmuş, orta göstərici $60,1 \pm 1,0$ olmuşdur. Kontrol qrupunun pasientlərinin yaşı 25 yaşdan 39 yaşa qədər olmuş və orta göstərici $31,2 \pm 1,0$ yaşa bərabər olmuşdur.

Uşaqlıq boynu xoşxassəli xəstəliklərinin ən yüksək tezliyi reproduktiv yaş qrupu arasında gəlmişdir. Bu yüksək tezliyin səbəbi reproduktiv yaş qrupunda olan qadınların cinsi həyatının aktiv olması ilə əlaqələndirilir.

Tədqiqat qrupuna daxil edilmiş qadınların əksəriyyəti Azərbaycan Respublikasında, ən böyük üstünlükdə Bakı şəhərində yaşayan insanlardır. Onların sosial-iqtisadi vəziyyətlərinin öyrənilməsi zamanı əhəmiyyətli fərq aşkar edilməmişdir. Pasientlər evdar qadın və ya işləyən statusuna malik olub, iş şəraitləri professional ziyanla bağlı olmamışdır.

Uşaqlıq boynu fon xəstəlikləri olan xəstələr - 18-47 yaş arasında - 47 xəstə, 40-53 yaş arasında - 34 xəstə, 47-73 yaş arasında - 33 xəstə olmuşdur. Xərçəngünü xəstəliklər isə reproduktiv yaş qrupu üzrə 24 qadın, premenopauza yaş qrupu üzrə 20 qadın, menopauza üzrə isə 19 qadın olmuşdur.

Reproduktiv qrupda 21 qadında eroziya ikinci qrupla müqayisədə 2 dəfə çox, üçüncü qrupla müqayisədə 3 dəfə rast gəlinmişdir və müvafiq olaraq 42,0% təşkil etmişdir.

Eyni zamanda, ikinci qrupda kondiloma üçüncü qrupla müqayisədə 1,5 dəfə daha çox 12,8%, üçüncü qrupda leykoplaxiya 1,5 dəfə çox 14,6% rast gəlinmişdir.

Atrofik vaginit birinci, ikinci və kontrol qrupu arasında həmçinin leykoplaxiya kontrol qrupunda olan heç

Cədvəl 1. Müayinə olunan qadınlarda herpesin rast gəlmə tezliyi

Herpes	Kontrol qrup (n=20)		Reproduktiv (n=50)		Premenopauza (n=39)		Menopauza (n=41)		P ₂	P _H
	Say	%	Say	%	Say	%	Say	%		
Yox	20	100,0	43	86,0	35	89,7	41	100,0	0,035	0,036
Var	-	-	7	14,0	4	10,3	-	-		

bir qadında rast gəlməmişdir.

Hormondanasılı xəstəliklər uşaqlıq boynu polipi reproduktiv qrup üzrə 3 qadında, premenopauza qrupu üzrə 3 qadında, menopauza qrupu üzrə 2 qadında və uşaqlıq endometriozu reproduktiv qrup üzrə 5 qadında, premenopauza qrupu üzrə 5 qadında, menopauza qrupu üzrə 2 qadında qeyd edilmişdir. Kontrol qrupunun pasientləri içərisində yalnız 1 qadının anamnezində polipi və 1 qadının anamnezində endometrioz olmuşdur (P=0,521) (PH=0,202).

Ən çox təsadüf olunan şikayətlər- selikli və irinli ifrazat, uşaqlıq yolunda göynəmə, qarının aşağı hissəsində ağrılar olmuşdur. Uşaqlıq boynu və uşaqlıq yolunun güzgülərlə müayinəsi zamanı petexial qansızma, selikli qişanın hiperemiyası, ödem aşkar edilmişdir.

Uşaqlıq boynu fon və xərçəngünü xəstəliklərində HSV-2 reproduktiv qrupda 14,0%, menopauza qrupda 10,3% xəstədə rast gəlmişdir (P=0,035) (PH=0,036).

HSV-2 müsbət olan xəstələrin pap yaxma nəticələrinə nəzər yetirsək 18-47 yaş dövründə olan qadınlardan 5-ində LSİL, 2-ində ASCUS, premenopauza dövründə olan qadınlardan isə 2-ində LSİL, 1-ində ASCUS, 1-ində isə HSİL müsbət olmuşdur.

Apardığımız araşdırmadan belə qərara gəlirik ki, herpes simplex virusu uşaqlıq boynu xərçəngünü xəstəliklərinin inkişafında kofaktor rolunu oynayır. HSV seropozitivliyi ilə CİN 2 və CİN 3 arasındakı əlaqə HPV-nin olub olmamasından asılı deyildir.

Açar sözlər: sadə herpes virusu, servikal intraepitelial neoplaziya

ƏDƏBİYYAT

1. Бестаева Н.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и др. Папилломавирусная инфекция, обусловленная вирусом папилломы человека 52-го и 58-го типов, и ее роль в развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Акушерство и гинекология, 2013, № 7, с. 45-50.
2. Мазуренко, Н.Н. Роль вирусов папиллом в канцерогенезе шейки матки // Современная онкология, 2003, №1, с.37-44
3. Афанасьев М.С. Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Вирусно-бактериальная природа дисплазии и рака шейки матки // Вестн. РАМН., 2004., № 6, с. 35-39.
4. World Health Organization // Herpes simplex virus, 1 May 2020
5. Майоров М.В., Ворошук С.В., Жуперкова Е.А., Жученко С.И. Генитальный герпес в практике гинеколога // Медицинские аспекты здоровья женщины, 2020 № 2, с.40-45.
6. Smith J.S., Herrero R., Bosetti C. et al. herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer.// J Natl Cancer Inst. 2002, v. 94, pp. 1604-1613

ONKOLOJİ XƏSTƏLƏRDƏ XƏSTƏXANADAXİLİ İNFEKSIYA TÖRƏDİCİLƏRİNİN MİKROBİOLOJİ MÜAYİNƏSİNİN NƏTİCƏLƏRİ

V.T.Məmmədov, N.E.İsmayılova, S.N.Cavadzadə
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

RESULTS OF MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NOSOCOMIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH CANCER

V.Mammadov, N.Ismayilova, S.Cavadzade

Nosocomial infections are those that become evident 48 h or more after a patient is admitted for treatment in a hospital or in another health-care setting. These infections cause substantial morbidity and mortality in patients who are immunosuppressed. Over the past few decades, understanding of host vulnerability has improved and more rigorous management and infection-control practices have been adopted for treating susceptible populations. Despite efforts, outbreaks continue to occur. In this review, we outline current knowledge of the incidence and microbiology of various nosocomial infections in patients with cancer — a large, immunosuppressed population.

Key words: nosocomial infections, cancer

Xəstəxana infeksiyaları, bütün nəzarət tədbirlərinə baxmayaraq XIX əsrdən bəri əhəmiyyətli bir sağlamlıq problemi olaraq qalmağa davam edir. Son 30 ildə xəstəxana infeksiyaları və nəzarət getdikcə diqqət mərkəzindədir. Qarşısı alın bilən xəstəxanadaxili infeksiya nisbətinin inkişaf etmiş ölkələrdə 20%, inkişaf etməkdə olan ölkələrdə 40% olduğu bildirilir. Yaxşı həyata keçirilmiş infeksiyaya nəzarət proqramları ilə xəstəxanadakı infeksiyalar azaldıla, xəstəxanada qalma müddəti qısaldıla və xəstəxana xərcləri azaldıla bilər.

Xərçəng xəstələri həm əməliyyatdan sonra, həm də kimyaterapiya və radioterapiya tətbiqetmələrinin sümük iliyinə zərərli təsirləri səbəbiylə infeksiyaya həssasdırlar. Bədənin immun sistemi leykosit hüceyrələrinin azalması səbəbindən çox zəifləmiş ola bilər. Xərçəng xəstələrində nozokomial infeksiyalar kemoterapiyanın başlamasını təxirə salır və rutin dozanın qəbulunu gecikdirir. Bundan əlavə, xəstəxanada yatma müddətini uzadır, xəstələnmə və ölüm nisbətini artırır və xəstələrin və ailələrinin məddi yükünü artırır. Bu səbəbdən, infeksiya halının erkən müəyyənəndirilməsi və uyğun antibiotik müalicəsinin sürətlə başlanması xərçəng xəstələri üçün vacibdir və infeksiya ilə əlaqəli ölümlərin azaldılmasında mühüm rol oynayır.

Tədqiqatın məqsədi: Xərçəng xəstələrində ən çox rast gəlinən infeksiya törədən mikroorqanizmlərin təyin edilməsi diaqnozun tez qoyulması və müalicə baxımından əhəmiyyətlidir. Bu tədqiqatımızda bədxassəli solid şişlər və limfomalı xəstələrdə fərqli sahələrdən götürülmüş bioloji materiallarda aşkar olunan mikroorqanizmlərin növləri və rast gəlmə tezliyi müəyyən olunmuşdur.

Material və metod: Tədqiqatda 2018-2020-ci illərdə MOM-da cərrahi, şüa və kimyəvi dərman müalicəsi qəbul edən onkoloji xəstələrdən müxtəlif lokalizasiyalardan götürülmüş müayinə materiallarından

aparılmış bakterioloji müayinədə kultivasiya nəticəsi pozitiv olan xəstələr daxil edilmişdir. Qan nümunələri üçün BacT / Alert (BioMerieux, France) avtomatik sistem istifadə olunmuşdur. Pozitiv nümunələr qanlı, EMB (eozin metilen blue) və Saburo dextroz aqarlarına 18-24 saat, 37 ° C'də və digər nümunələr qanlı, EMB və Saburo dextroz aqarlarına əkilərək 18-24 saat, 37 ° C də VİTEK2 Compact (BioMerieux, Fransa) sistemi analizatorunda identifikasiya olunmuşdur.

Tədqiqatın nəticəsi: Aparılmış bakterioloji müayinələrin nəticələri göstərmişdir ki, onkoloji xəstələrin müxtəlif orqanlarından götürülmüş müayinə materiallarında infeksiyaları törədən mikroorqanizmlər əsasən opportunist mikroorqanizmlərdir: qızılı və ko-aqulazneqativ stafilyokoklar, streptokoklar, enterokoklar, həmçinin göy-yaşıl irin çöpləri və bağırsağ çöpləri, klebsiellalardır. Eyni zamanda son illərdə onkoloji xəstələrdə müxtəlif infeksiya ağırlaşmalarında göbələklərin və ibtidai mikroorqanizmlərin də rolu artmışdır. Müayinələr zamanı müəyyən edilmişdir ki, son illər göy-yaşıl irin çöpləri və digər psevdomonoslar hesabına qramneqativ bakteriyalarda artma tendensiyası müşahidə edilməkdədir. Nozokomial infeksiyalar sırasında stafilyokok (37%), streptokok (22%) və pnevmonokok(6%) əsasən üstünlük təşkil etmişdir. Pnevmaniyalar nozokomial infeksiyaların daha çətin müalicəyə tabe olan və ən yüksək letallığa malik olan (20-50 %) infeksiyalardan biri hesab edilir. Nozokomial pnevmaniyalar reanimasiya şöbələrində süni tənəffüs verilən xəstələrdə daha çox təsadüf edilir. Bizim apardığımız müayinələr zamanı müəyyən edilmişdir ki, infeksiya törədicilərdən Qram (+) mikroorqanizmlər qrupuna aid olan bakteriyalar 32%, Qram (-) mikroorqanizmlər qrupuna aid olan bakteriyalar 29%, streptokoklar 25%, Arcanobacterium haemolyticum 9%, Candida cinsindən olan göbələklər

5% təşkil etmişdir. Onlardan MRSA 21%, VRSA 6%, HLGR 4%, mecA 4% aşkar edilmişdir.

Əməliyyatdan sonrakı infeksiyon ağırlaşmalarda antibiotikoterapiyanın effektivliyi müalicənin daha çox həssaslığa malik antibiotiklərlə aparılmasından birbaşa aslıdır. Digər tərəfdən antibiotikoterapiyanın ümumi qaydada aparılması, yəni antibiotikoqrama aparılmadan həyata keçirilməsi mikroorqanizmlərin antibiotiklərə qarşı davamlı formalarının əmələ gəlməsinə səbəb olur. Belə ki, bir çox xəstələrin (60%) müalicəsində geniş spektrli antibiotik və ya kombinə olunmuş müalicələr aparılır. Geniş spektrli antibiotiklərin tətbiqi nozokomial infeksiya törədicilərin davamlı formalarının inkişafına şərait yaradır. Çoxsaylı tədqiqatların nəticələri göstərmişdir ki, qeyri adekvat başlanğıc müalicələrin təyini xəstələrin infeksiyon ağırlaşmalardan ölüm sayını 1,5 – 3 dəfə artırır. Onkoloji xəstələrdə infeksiyon ağırlaşmalar törədən nozokomial mikroorqanizmlərin antibakterial preparatlara davamlı formalarının yayılma tendensiyalarını vaxtında müəyyən etdikdən sonra antibiotiklərin tətbiqi və xəstəliyə qarşı profilaktik tədbirlər haqqında müəyyən məsləhətlər vermək mümkündür. Bu məqsədlə bizim tərəfimizdən 2018-ci ildə aparılmış müayinələrin nəticəsi olaraq qramneqativ, qrampozitiv və streptokokklara qarşı antibiotiklərin həssaslıq tezliyi müəyyən edilmişdir. Belə ki, adətən stafilocok infeksiyalarının müalicəsində beta-laktam antibiotiklər, penisillinlər, amoksisillin, I- II nəsil sefolosprinlər və oksasillinlərdən istifadə edilmişdir. Lakin, son illər stafilocokların beta-laktamza (pensillinaza) fermenti sintez edən və penisillinləri hidrolizə edən populyasiyaları geniş yayıldığından stafilocok infeksiyaların empirik müalicəsində bu qrupa aid olan antibiotiklərdən istifadə edilmir. İlkin müalicəni oksasilin və I-II generasiyalı sefolosprolinlərlə başlamaq məqsədəuyğun hesab edilir. Antibiotiklərə davamlı stafilocokların (MRSA) müalicəsində isə ümumiyyətlə beta-laktam antibiotiklər təyin edilmir. Bu halda qlükopeptid tərkibli antibiotiklərdən istifadə etmək lazımdır. Bizim apardığımız müayinələrdə də bu qanunauyğunluqlar öz əksini tapmışdır. Belə ki, müayinə zamanı bir sıra antibiotiklər qrampozitiv mikroorqanizmlərə qarşı aşağı faizlərlə həssaslıq verdiyi halda nitrofurontin (30%), linezolidin (28%), moxifloxacin (28%), daptomycin (26%) və vancomycin (25%), qramneqativ mikroorqanizmlərə qarşı ertapenam (17%), imipenem (10%), meropenam (5%), piperacillin/tazobactam (12%), ceftazidime (10%), streptokokklara qarşı eritromycin (11%), levofloxacin

(10%), clindamycin (9%) və gentamisin (7%) həssaslığa malik olmuşdur. İntensiv müalicə qəbul edən onkoloji xəstələrdə infeksiyon proseslər daha tez-tez rast gəlinən ağırlaşmalar olmaqla, əsasən endogen mikrofloralar tərəfindən törədilir. İnfeksiyon proseslərin qarşısını almaq üçün orqanizmin öz mikroflorası və həmçinin xəstəxanadaxili mikrofloranın təsirini mümkün qədər azaltmaq məsləhət görülür. Ədəbiyyat materiallarına görə, hətta ideal aseptik və antiseptik qaydalarına əməl etdikdə belə əməliyyat yaralarının mikroblarla təması qaçınılmazdır.

Açar sözlər: xəstəxanadaxili infeksiyalar, xərçəng

ƏDƏBİYYAT

1. Dr Mini Kamboj, MD Prof Kent A Sepkowitz, MD Nosocomial infections in patients with cancer 2009DOI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70069-5
2. Robinson GV Tegtmeier BR Zaia JA Brief report: nosocomial infection rates in a cancer treatment center.//Infect Control. 1984, v. 5, p. 289-294
3. Димитриева Н.В. Антимикробная химиотерапия и профилактика инфекционных осложнений у онкологических больных.//Автореф... дис. д-ра мед.наук. – М., 1995. -39 с.
4. Димитриева Н.В., Дронова О.М., Петухова И.Н., Антипов Ю.П. Применение цефуроксима у онкологических больных Актуальные проблемы химиотерапии бактериальных инфекций / Тезисы докл .Всес.Конф.22-24 октября 1991г.- М.,1991.-с.182-183.
5. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Антибиотикопрофилактика послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных //Клин.антимикроб.химиотер. -1999, т 1, – с. 12-17.
6. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Борисова О.К. и др. Применение клиндамицина и нетилимицина для профилактики послеоперационной раневой инфекции у больных раком верхних дыхательных и пищеварительных путей //Тер.арх. 1993, т. 10, с.55-58.
7. Дронова О.М.Внутрибольничные инфекции в онкологической клинике://Автореф .дис....д-ра мед.наук.—М.,1991, 45с.
8. Кассиль В.Л.,Свиридова С.П.,Дмитриева Н.В. Интенсивная терапия при острых бактериальных пневмониях тяжелого течения//Вестн.интенс.тер.1993, N 2-3, с.36-38.
9. Петухова И.Н.,Дмитриева Н.В., Дронова О.М. Опыт применения имипенема/циластатина при инфекционных осложнениях у онкологических больных// Ibid.1993, N 1, с.27-30.
10. Шевола Д., Дмитриева Н./Антибиотикопрофилактика в медицинской практике.-М., 1999, 128 с.
11. Этиологическая структура и чувствительность к антибиотикам основных возбудителей инфекционных осложнений в онкологической клинике. М., 1999, 67 с.
12. Schimpff S.C. Infections in the Cancer Patient – Diagnosis? Prevention and Treatment //Mandell, Douglas and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Disease //Eds: G.L.Mandell, J.E.Bennett, R.Dolin 4-th.,1995, p 2666-2675.

ПОЛУВЕКОВОЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

К.М.Абдуллаев, Г.М.Мамедов
Национальный центр онкологии, Азербайджанский институт
усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку

SEMICENTURED PATHWAY OF X-RAY COMPUTERISED TOMOGRAPHY DEVELOPMENT

K.Abdullayev, G.Mamedov

The paper dedicated 50-anniversary of carrying out X-ray computerized tomography. The authors described the creation of this method and characterized a main ways of its development for 50 years.

Key words: X-ray computed tomography

50 лет назад, 1 октября 1971 г Годфри Хаундсфилд, инженер-электрик английской звукозаписывающей компании EMI (Electric and Music Industries) с помощью сконструированного им особого прибора - ЭМИ-сканера впервые в истории медицины сумел получить рентгеновские снимки черепа живого человека, на котором визуализировались детали строения не только костей, но и всех мягких тканей.

Метод получения таких снимков, названный "рентгеновской компьютерной томографией", ознаменовал начало нового этапа развития интроскопии. Интересно, что все затраты на разработку такого сканера были полностью покрыты средствами, выделенными с этой целью всемирно известной музыкальной группы "Битлз", в то время активно сотрудничавшей с фирмой EMI [1].

Впервые на теоретическую возможность получения таких изображений на основе обычных рентгенографических снимков указал еще в 1917 г австрийский математик И.Радоном. Однако, отсутствие в то время чувствительных методов выявления разницы способности разных тканей поглощать рентгеновские лучи такая возможность осталась не исследованной.

Лишь в 1963 г американский физик Аллан Кормак, работая в Гарвардском университете, опубликовал статьи, в которых показал, что используя компьютерную технологию, возможно с высокой точностью визуализировать на мониторе границы между разными тканями, отличающиеся по способности поглощать рентгеновские лучи. Это прямо указывало на то, что рационально используя компьютерный анализ рентгеновских снимков на основе разной плотности тканей в отношении рентгеновских лучей, можно получать изображение внутренних структур, состоящих из этих тканей. Иными словами, Кормак был разработан новый принцип получения интроскопических изображений.

На основе этих выкладок Годфри Хаундсфилд с 1969 г начал разработку подходов, позволяющих получать такие изображения. В итоге уже в 1972 г был построен и представлен медицинскому сообществу первый компьютерный томограф, предназначенный для обследования только головного мозга.

Принцип его работы основывался на использовании компьютерной техники, позволяющей определять различия плотности тканей по отношению к рентгеновским лучам и визуально отражать их на мониторе аппарата в форме черно-белых изображений различного оттенка серого цвета.

Для облегчения восприятия различий в плотности тканей по отношению к рентгеновским лучам Хаунсфилд предложил особую шкалу "денситометрических" единиц, соответствующих разным степеням ослабления рентгеновского излучения разными анатомическими структурами организма. Эта шкала включала более 4 тысяч "оттенков" серого цвета: от - 1024 до +3071. Средний показатель в шкале Хаунсфилда соответствовал плотности воды, отрицательные величины - воздуху и жировой ткани, а положительные величины - мягким тканям и костям.

Развитие метода компьютерной томографии шло быстрыми темпами и выразилось в том, что за короткий срок были созданы аппараты 5 поколений. При этом прогресс методики был напрямую связан с увеличением количества детекторов, то есть с увеличением числа одновременно собираемых проекций. Аппараты 1-го поколения были пошаговыми и сканирование производилось шаг за шагом, делая по одному обороту на каждый слой, каждый обрабатывался около 4 минут.

В 1975 г был создан первый компьютерный томограф, позволявший проводить обследование всего тела человека. К этому времени началось использование аппаратов 2-го поколения, в которых

использовался веерный тип конструкции. На кольце вращения напротив рентгеновской трубки устанавливалось несколько детекторов. Время обработки изображения сокращалось до 20 секунд.

Создание технологии компьютерной томографии быстро получило высокую оценку мирового медицинского сообщества и уже в 1979 г его создатели - А.Кормак и Г.Хаунсфилд были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [2].

С развитием 3-го поколения компьютерных томографов связано появление понятия о спиральной компьютерной томографии. Трубка и детекторы за один шаг стола синхронно осуществляли полное вращение по часовой стрелке, что значительно уменьшило время исследования. Увеличилось и количество детекторов. Время обработки и реконструкций заметно уменьшилось.

4-е поколение аппаратов характеризовалось наличием у них 1088 люминесцентных датчиков, расположенных по всему кольцу внутри томографа и вращающейся рентгеновской трубкой. Такая конструкция позволяла сократить время исследования до 0,7 секунды. Но существенное различие в качестве изображений с КТ-аппаратами 3-го поколения отсутствовало.

С 1988 г в клинической практике началось применение спиральной компьютерной томографии. Спиральное сканирование заключается в одновременном выполнении двух действий: непрерывного вращения источника рентгеновских лучей, генерирующего излучение, вокруг тела пациента, и непрерывного поступательного движения стола с пациентом вдоль продольной оси сканирования. В этом случае траектория движения рентгеновской трубки относительно оси направления движения стола с телом пациента примет форму спирали. Технология спирального сканирования позволила значительно сократить время, затрачиваемое на компьютерно-томографическое исследование и существенно уменьшить лучевую нагрузку на пациента.

Следующим этапом развития этой техники стало появление метода многослойной компьютерной томографии (МСКТ), которая была впервые представлена в 1992 г. Принципиальное отличие МСКТ от спиральных томографов предыдущих поколений в том, что по окружности расположены не один, а два и более ряда детекторов. Для того, чтобы рентгеновское излучение могло одновременно приниматься детекторами, расположенными на разных рядах, была разработана новая объемная геометрическая форма пучка.

Первоначально появились первые двухсрезовые (двухспиральные) МСКТ с двумя рядами детекторов,

а в 1998 г - четырехсрезовые (четырёхспиральные), с четырьмя рядами детекторов соответственно. Кроме отмеченных выше особенностей, было увеличено количество оборотов рентгеновской трубки с одного до двух в секунду.

Таким образом, четырехспиральные аппараты для МСКТ 5-го поколения оказались в восемь раз быстрее, чем обычные спиральные КТ 4-го поколения.

В 2004-2005 гг появились 32-, 64- и 180-срезовые МСКТ, в том числе с двумя рентгеновскими трубками. В 2007 г фирма Toshiba вывела на рынок 320-срезовые компьютерные томографы, в 2013 г - 512- и 640-срезовые. Они позволяли не только получать изображения, но и давали возможность практически в "реальном" времени наблюдать физиологические процессы, происходящие в головном мозге и в сердце. Особенностью такой системы было обеспечение возможности сканирования целого органа (сердце, суставы, головной мозг и др.) за один оборот рентгеновской трубки, что заметно сокращало время обследования.

Наконец, в 2010 г была создана четырехмерная электронная томография техника визуализирования динамики трехмерных объектов во времени. Эта техника позволяла наблюдать за пространственно-временными характеристиками микрообъектов.

Характеризуя современные методы компьютерной томографии нельзя не отметить, что за минувшие 50 лет эти методы стали рутинными во многих медицинских учреждениях, а число компьютерных томографов в мире ныне исчисляется сотнями тысяч. Тем не менее, вопросы все еще достаточно высокой лучевой нагрузки при исследовании пока остаются на повестке - хотя последняя, остается в границах "малых" доз [3], но пропорционально возрастает, а вероятность развития кумулятивных эффектов ионизирующего излучения увеличивается. Значимость этих вопросов особенно возрастает при необходимости неоднократного и даже повторного исследования пациентов. Поэтому дальнейшее развитие и совершенствование этого метода продолжается.

Ключевые слова: рентгеновская компьютерная томография

ЛИТЕРАТУРА

1. History of computerised tomography development. Ed. A.Lee etc. London, 1980, 214 p.;
2. Терновой С.К., Абдураимов А.Б., Федотенко И.С. Компьютерная томография/ М.: Геотар-Медиа, 2008, 176 с.;
3. Мамедов Г.М., Эфендиев Ю.Т. Влияние компьютерно-томографического исследования на показатели иммунологически обусловленной резистентности.// Медицина (Алматы), 2009, N.6, с.43-45.

LƏNKƏRAN İQTİSADI REGIONUNDA “TRIPLE-NEGATIVE” SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİNİN EPİDEMIOLOJİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Ş.R. Əliyeva
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER IN THE LANCARAN ECONOMIC REGION

Sh.Aliyeva

Epidemiological aspects of “triple negative” breast cancer in Lankaran economic region were studied. In the region, the extensiveness indicator of triple-negative breast cancer was 4.5% and the intensity indicator was 4.1 $\frac{0}{0000}$. In the studied region, incidence rate was 4.1 $\frac{0}{0000}$. In the Lankaran economic region, the total mortality rate was 0.4 $\frac{0}{0000}$ and the lethality rate was 0.5%. The total aggressiveness rate for the region was 0.1. During the study period, there were no cases of triple negative breast cancer in the 0-17 age group in the region. The highest incidence was observed in the age groups of 40–49 and 50–59 years old and standardized indicator are 1,5 $\frac{0}{0000}$ for both age groups, respectively. The total standardized rate of TN BC in the region, regardless of age, was 3.8 $\frac{0}{0000}$.

Key words: triple negative, breast cancer, intensity, extensiveness.

Süd vəzi xərçəngi (SVX) –qadınlar arasında rast gəlmə xərçəngin ən yayılmış formasıdır. Hər il bu xəstəlikdən təxminən 500000 qadın vəfat edir, hər gün bütün dünyada aşkar olunan onun yeni hallarının ümumi sayı isə 1,67 milyon təşkil edir. Digər sözlərlə, dünyada hər 20 saniyədə qadınların birində SVX təyin olunur, və hər 5 dəqiqədən bir həmin patologiyadan 3-dən çox qadın vəfat edir. Süd vəzi xərçəngin bu cür növünün inkişafının səbəbləri ümumilikdə aydın deyil, ona görə də xəstəliyin bu növü çətin müalicə olunur. Həmin pasiyentlərə aparılan kimyaterapiya müəyyən effekt verə bilər, ümumilikdə müalicə imkanları məhduddur, proqnoz isə çox vaxt qənaətbəxş olur.

Bu gün SVX –dünyanın həm inkişaf etmiş, həm də inkişaf edən ölkələrinin qadınları arasında xərçəngin ən yayılmış növüdür. SVX bütün xərçənglər arasında ikinci, qadın populyasiyasında isə - birinci yerdədir [15; 16].

SVX yayılmasına və psixoloji aspektlərinə görə qadınların sosial adaptasiyası problemləri ilə bağlı, müasir onkologiyanın ən aktual tibbi-sosial problemlərindən biri sayılır [10; 11; 13].

Statistik göstəricilərə əsasən, SVX hər səkkizinci qadında aşkar olunur [2].

SVX ilə xəstələnmənin orta ümumdünya göstəricisi 100 min əhaliyə 43,1 hal təşkil edir, bundan 74,1 $\frac{0}{0000}$ (47,3%) iqtisadi inkişaf etmiş, 31,3 $\frac{0}{0000}$ (52,7%) isə - inkişaf edən ölkələrə düşür.

SVX ilə xəstələnmənin ən yüksək standartlaşmış göstəriciləri qadınlar arasında Kanadada (79,8 $\frac{0}{0000}$), İsrayeldə (80,5 $\frac{0}{0000}$), ABŞ-da (92,9 $\frac{0}{0000}$), Yeni Zelandiyada (85,8 $\frac{0}{0000}$) və bir sıra avropa ölkələrində qeyd edilir.

İqtisadi inkişaf etmiş ölkələrin qadınları arasında SVX ilə olduqca yüksək xəstələnmə göstəriciləri həmin

xəstələrin yəgin ki, dəyişmiş həyat tərzi, ictimai istehsalata qadınların geniş cəlb edilməsi ilə xarakterizə olunan müasir cəmiyyətin inkişafının xüsusiyyətləri ilə izah edilir. Bu isə, öz növbəsində, onun sosial statusunun və reproduktiv istiqamətləndirilməsinin (doğuşların məhdudlaşması, abortlar, körpənin qısa müddətli əmizdirməsi və ya əmizdirmənin heç olmaması ilə bağlı laktasiyanın pozulması) əhəmiyyətli dərəcədə dəyişməsinə gətirib çıxardır.

SVX -süd vəzin vəz toxumasının bədxassəli şişidir. Deyilən kimi, dünyada qadınlar arasında müşahidə olunan xərçəngin ən çox rast gəlmə formasıdır. Xəstələnmə göstəriciləri 13 yaşdan 90 yaşadək 100000 qadına 99,4 təşkil edir. Bu rastgəlmə tezliyinə görə hətta ümumilikdə populyasiyada ağciyər xərçəngindən sonra ikinci onkoloji xəstəlikdir (kişi əhalisi daxil olmaqla; SVX bəzən kişilərdə də rast gəlir, çünki süd vəzi həm kişilərdə, həm də qadınlarda eyni toxumalardan ibarətdir).

Qadında yaş, anamnez, irsi risk/genetik meyillilik, erkən menstruasiya və gecikmiş menopauza, hamiləliyin başlanma müddəti, menopauza başlayandan sonra hormon-əvəzedici terapiya, oral kontraseptivlər, və ya hamiləlik əleyhinə həblər, irqi və etnik meyillilik, vəzin atipik hiperplaziyası, və eləcə də vəzin sıxlığı kimi amillər SVX-nin inkişaf riskini yüksəldə bilər.

Son zamanlar inkişaf etmiş ölkələrdə onkoloji xəstələrin sayının müşahidə olunan artması populyasiyanın daha çox ahıl yaşlı insanlarla zənginləşməsi ilə bağlıdır. Belə ki, 65 yaşdan sonra SVX-nin inkişaf riski 5,8 dəfə yüksəkdir, nəinki 65 yaşadək, və, 30 yaşadək olan qadınlara nisbətən, 150 dəfə yüksəkdir. Ədəbiyyatdan əldə olunan statistik məlumatlara görə, təqribən 30 yaşa qədər qadınların 25%-də və 40 yaşdan yuxarı qadınların 60%-də müxtəlif mənşəli süd vəzi patologiyaları aşkar

olunur [1].

“Üçlü neqativ fenotipli süd vəzi xərçəngi” termini estrogen, proqesteron və HER2 ekspressiyasının aşağı səviyyəsi və ya heç olmaması ilə şişlər qrupunun təsviri üçün istifadə olunur. TN SVX bütün dünyada aşkar edilən SVX-nin 10-17%-i, ildə 200000 hala yaxın təşkil edir [3].

SVX-nin digər növaltılarından fərqli olaraq, TN SVX olan xəstələrdə lokallaşan xəstəliyin müalicəsindən sonra erkən proqressivləşmə, visseral metastazların və baş beyinə metastazların yüksək rastgəlmə tezliyi ilə xarakterizə edilən, daha aqressiv gedişatı müşahidə olunur [5; 9; 11].

TN SVX - xəstəliyin ən çənaətbəxş olmayan proqnostik formasıdır, çünki hətta HER2-müsbət SVX-də təsir hədəfi mövcuddur [4; 6; 7; 8; 14].

ÜST-nın xərçəng xəstəlikləri ilə mübarizə proqramına əsasən, SVX, xüsusilə də TN SVX ilə mübarizə üzrə kompleks milli proqramların icrası hesabına müsbət nəticələr əldə etmək mümkündür. Ona görə TN SVX-yə qarşı mübarizədə müalicənin və yaşam göstəricilərinin

Lənkəran iqtisadi regionunda “triple-neqative” süd vəzi xərçəngi ilə xəstələnmənin yaranma tezliyini müəyyən etmək məqsədilə zədələnmə göstəricisi hesablanmışdır. Belə ki, tədqiq olunan regionda bu göstərici $4,1^{0/0000}$ təşkil etmişdir. Lənkəran iqtisadi regionunda ümumi ölüm əmsalı $0,4^{0/0000}$, letallıq isə $0,5\%$ müəyyən olunmuşdur. Ümumi region üzrə aqressivlik göstəricisi isə $0,1$ təşkil etmişdir.

Tədqiq olunan Lənkəran iqtisadi regionun “triple-neqative” süd vəzi xərçəngi ilə xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəricisi hesablanmışdır.

Cədvəldən göründüyü kimi qeyd olunan regionda tədqiqat müddəti ərzində 0-17 yaş qrupuna qədər TN SVX ilə xəstələnmə halları qeydə alınmamışdır. 18-29 yaş qrupundan başlayaraq TN SVX ilə xəstələnmənin artımı müşahidə olunub və xəstələnmənin ən yüksək səviyyəsi 40-49 və 50-59 yaş qruplarında qeydə alınmışdır və müvafiq olaraq hər iki yaş qrupu üçün bu göstərici $1,5^{0/0000}$ təşkil etmişdir. TN SVX ilə xəstələnməsinin yaşdan asılı olmayaraq ümumi region üzrə standartlaşdırılmış göstəricisi $3,8^{0/0000}$ təşkil etmişdir.

Cədvəl 1. Lənkəran iqtisadi regionunda TN SVX ilə xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəriciləri (100000 nəfərə)

Yaş	Xəstələrin sayı	İntensivlik göstəricisi ($^{0/0000}$)	Orta standart	Standartlaşdırılmış göstərici ($^{0/0000}$)
0-17	-	-		-
18-29	1	1,1	20084,2	0,2
30-39	1	1,3	16308,2	0,2
40-49	7	11,4	13252,3	1,5
50-59	7	12,3	12301,9	1,5
60-69	2	6,2	6893,8	0,4
70 <	-			
Region	19	4,1	100000	3,8

nəticələrinin yaxşılaşması məqsədi ilə ən vacib onun erkən aşkar edilməsi sayılır. Yuxarıda deyilənlərə əsasən, bu gün regional xüsusiyyətləri nəzərə almaqla (təbiət-iqlim, sosial-gigiyenik, tibbi-demoqrafik, aşağı əhali sıxlığı və etnik müxtəlifliyi), onkoepidemioloji tədqiqatların aparılması aktualdır.

İşin məqsədi Lənkəran iqtisadi regionunda “triple neqative” süd vəzi xərçənginin epidemioloji xüsusiyyətlərinin öyrənilməsidir.

Material və metodlar. Tədqiqata Lənkəran iqtisadi regionunda olan TN SVX olan xəstələri daxil edilmişdir. Tədqiqatın gedişində tibbi sənədlər, patomorfoloji, laborator, materiallarından istifadə edilmişdir. Statistik işləmələrdə həm parametrik kəmiyyət, həm də qeyri-parametrik keyfiyyət göstəricilərinin təhlili üçün nəzərdə tutulmuş metodlardan istifadə olunmuşdur.

Nəticələr və müzakirə. Tədqiq olunan Lənkəran iqtisadi regionunda “triple-neqative” süd vəzi xərçəngi ilə xəstələnmənin statistik təhlil aparılmışdır. Məyyən olunmuşdur ki, regionda “triple-neqative” süd vəzi xərçəngi ilə xəstələnmənin ekstensivlik göstəricisi $4,5\%$ və intensivlik göstəricisi isə $4,1^{0/0000}$ olmuşdur.

Açar sözlər: “triple-negative”, süd vəzi, intensivlik, ekstensivlik.

ƏDƏBİYYAT

- Fərhadzadə, K.B. Süd vəzisi yenitörəmələrinin erkən diaqnostikasi alqoritminin işlənilib hazırlanması // Azərbaycan onkologiya jurnalı, - 2015. № 1, - s. 67-71.
- Каприн, А.Д., Рожкова Н.И. Рак молочной железы, - Москва: ГЭОТАР-Медиа, - 2018. – 456 с.
- Окружнова, М.А., Жукова Л.Г. Препараты платины в лечении рака молочной железы с тройным негативным фенотипом // Онкогинекология, - 2015. № 1, - с. 42-47.
- Хакимов, Г.А., Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф. Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы в Республике Узбекистан // Вопросы онкологии, - 2015, т. 61, № 6, - с. 1018-1020.
- Чичуа, Н.А. Талаева Ш.Ж., Омарбаева Н.А. [и др.] Особенности течения тройного негативного рака молочной железы // Онкология и радиология Казахстана, - 2015. № 3, - с.26-31.
- Brufsky, A. Valero V., Tiangco B. [et al.] Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial // Breast Cancer Res. Treat., - 2012, v. 133, № 3, - p. 1067-1075.
- Brown, J.S., Sundar R., Lopez J. Combining DNA damaging therapeutics with immunotherapy: more haste, less speed // Br.

- J. Cancer, - 2018, v. 118, - p. 312-324.
8. Burstein, M.D. Tsimelzon A., Poage G.M. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer // Clin. Cancer Res., - 2015, v. 21, - p. 1688-1698.
 9. Chavez, K.J., Garimella S.V., Lipkowitz S. Triple negative breast cancer cell lines: one tool in search for better treatment of triple negative breast cancer // Breast Dis., - 2010, v. 32, № 1-2, - p. 35-48.
 10. Cortazar, P., Zhang L., Untch M. [et al.] Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis // Lancet, - 2014, t. 384, - p. 164-172.
 11. De Laurentis, Cianniello D., Caputo R. [et al.] Treatment of triple negative breast cancer (TNBC): current options and future perspectives // Cancer Treat Rev., - 2010, v. 3, - p. 80-86.
 12. De Santis, C., Bray F., Ferlay J. [et al.] International variation in female breast cancer incidence and mortality rates // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., - 2015, v. 24, - p. 1495-1506.
 13. Gelao L. Dendritic cell-based vaccines: clinical applications in breast cancer // Immunotherapy, - 2014, v. 6, № 3, - p. 349-360.
 14. Lee, E., Ingles S.A., Van Den Berg D. [et al.] Progestogen levels, progesterone receptor gene polymorphisms, and mammographic density changes: results from the Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions Mammographic Density Study // J. für Menopause, - 2012, v. 19, № 3, - p. 302-310.
 15. Scoccianti, Chiara, Timothy J. Key, Annie S. Anderson [et al.] European Code against Cancer 4th Edition: Breastfeeding and cancer // Cancer Epidemiology, - 2015, v. 39, - Suppl.1.
 16. Siegel, R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // CA Cancer J. Clin., - 2012, v. 62, - p. 10-29.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕТСКИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ШЕКИ-ЗАГАТАЛЬСКОМ РЕГИОНЕ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Ф.А. Марданлы, Ш.Ш.Алиева, Е.Р.Джафарова
Национальный центр онкологии, г.Баку

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PEDIATRIC ONCOLOGICAL DISEASES IN THE SHEKI-ZAGATALA ECONOMIC REGION OF THE REPUBLIC OF AZERBAIJAN

F.Mardanly, Sh.Alieva, Y.Jafarova

The calculation of the incidence rates of cancer among the children in the Sheki-Zagatala region of Azerbaijan showed that the incidence rates in boys are relatively higher than in girls. The region-wide extensiveness indicator of childhood oncological diseases in the structure of the incidence of malignant tumors in boys was 2.8%, and in girls - 2.0%. When estimating the intensity indicator among boys and girls, high levels were found in the Balakan and Gabala districts. Mortality rate was 2.4⁰/₀₀₀₀ for boys and 1.3⁰/₀₀₀₀ for girls.

Key words: pediatric oncology, indicator of extensiveness, mortality

Злокачественные новообразования у детей встречаются относительно редко. На 100.000 детского населения злокачественными опухолями заболевают 10–15 человек. При этом отмечаются значительные колебания, как по частоте, так и по структуре опухолей в разных регионах. Наибольший уровень риска заболевания отмечен в возрасте от 0 до 4 лет [1,3].

Хотя новообразования относительно редки у детей по сравнению со взрослыми, они по-прежнему составляют 4,74 случая смерти на 100.000 детей. Среди неинфекционных заболеваний новообразования являются ведущей причиной смерти детей в возрасте 5–14 лет во всем мире [2].

Онкологические заболевания у детей длительное время могут протекать вообще без каких-либо клинических проявлений. Это также приводит к поздней диагностике. Только у 25% больных детей диагноз устанавливают в I–II стадии, остальные 75% диагностируют уже в III — IV стадиях [4,6].

В структуре онкологической заболеваемости среди детей можно условно выделить 2 примерно равные группы: гемобластозы и солидные опухоли. Распространенность лимфобластных лейкозов/лимфом в педиатрической популяции достигает 42% среди всех онкологических заболеваний у детей. При этом на долю острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) приходится до 78–80% наблюдений, чаще среди детей в возрасте 2–5 лет, на долю неходжкинских лимфом (НХЛ) — 2–10% случаев, которые диагностируются, как правило, в возрасте 5–9 лет [7].

Среди солидных опухолей наиболее часто встречаются опухоли ЦНС — 19% случаев, нейробластома (8%), саркомы мягких тканей (7%), нефробластома (опухоль Вильмса — 6%). Ещё реже встречаются

опухоли костей (около 5%), половых органов, печени (3%) и редкие опухоли (рак щитовидной железы, яичка и т.д.) — около 2% случаев [1].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня онкологических заболеваний среди детского населения Шеки-Загатальского региона Азербайджанской Республики за 2020 г.

Методы исследования: основой для оценки эпидемиологической ситуации в Азербайджане послужили данные статистической формы отчетности №7 «Отчет о злокачественных новообразованиях» за 2020 г. Оценку эпидемиологической ситуации в изучаемом регионе проводили на основе нижеследующих показателей: экстенсивный (%) и интенсивный показатели (на 100.000 населения), показатель пораженности (на 100.000 населения), общий коэффициент смертности (на 100.000 населения) и коэффициент летальности (%) [5].

Шеки-Загатальский регион включает в себя 6 административных территориальных районов – Загатала, Шеки, Балакен, Гах, Огуз и Габала.

За исследуемый период времени общерегиональный показатель экстенсивности детских онкологических заболеваний в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мальчиков составил 2,8%, а у девочек 2,0%

Следует отметить на довольно высокий разброс показателей экстенсивности в различных административно-территориальных районах региона. Так, если в Балаканском районе данная величина среди мальчиков составила 10,0%, то в Шеки 0,8% (разница составила более чем в 12,5 раз). В Загатале и Габале показатель экстенсивности заболевания среди мальчиков составил 3,5% и 3,2% соответственно, а в Огузе и Гахе за исследуемый период времени случаи

Таблица 1. Показатели заболеваемости детскими онкологическими заболеваниями в различных административно-территориальных районах Шеки-Загатальского региона Азербайджанской Республики

Район	Мальчик		Девочка °/0000	
	Интенсивность °/0000	Пораженность °/0000	Интенсивность °/0000	Пораженность °/0000
Балакен	32,9	115,1	9,1	36,3
Загатала	31,6	44,2	20,5	41,1
Гах	-	57,7	15,5	139,4
Шеки	3,9	35,3	4,3	17,3
Огуз	-	16,4	-	-
Габала	12,4	31,0	20,8	27,7
Регион	14,5	48,4	11,9	35,8

заболеваемости не отмечалось.

Среди девочек также отмечался относительная разница между показателем экстенсивности в различных районах. Так, если в Шекинском районе данная величина среди девочек оставила 1,0%, то в Габале составила 4,5% (разница составила более чем в 4,5 раз).

При расчете показателя интенсивности среди мальчиков и девочек были установлены высокие уровни по обеим полам в Балакенском и Габалинском районах (32,9 °/0000 и 20,8°/0000 соответственно), а наиболее низкие в Шекинском- (3,9°/0000 и 4,3°/0000 соответственно) при величине общерегионального показателя – 14,5 °/0000. Как уже отмечалось выше в Огузе и Гахе за исследуемый период времени среди мальчиков заболеваемость не отмечалась (таб. 1)

При расчете показателя пораженности тоже отмечалось значительные колебания по районам региона. Так, если в Балакенском административно-территориальном районе показатель пораженности среди мальчиков составил 115,1°/0000, то в Огузе – 16,4°/0000 (разница более чем в 7 раз). Высокие уровни показателя пораженности, превышающие общерегиональный показатель (48,4 °/0000) у мальчиков были отмечены в Гахском районе (57,7°/0000 соответственно).

При расчете показателя пораженности среди девочек самый высокий показатель наблюдался в Гахском районе (139,4 °/0000 соответственно) превышающий данный показатель у мальчиков 2,4 раза. Величина общерегионального показателя у девочек составило 35,8 °/0000, что 1,4 раза меньше одноименного показателя у мальчиков.

Отмечены относительно невысокие уровни ве-

личины общего коэффициента смертности и летальности. Так величина общего коэффициента смертности по региону среди мальчиков составил 2,4°/0000, а среди девочек 1,3 °/0000. Величина летальности по региону по обеим полам составил 8,3%

Таким образом расчет показателей заболеваемости и смертности онкологическими заболеваниями среди детского населения Шеки-Загатальском региона Азербайджана показал, что показатели заболеваемости у мальчиков относительно выше, чем у девочек. Самые высокие показатели по величине экстенсивности и интенсивности заболеваемости отмечены в Балакенском и Загатальском районах.

Ключевые слова: детские онкологические заболевания, показатель экстенсивности, летальность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davidoff A. Pediatric oncology.// Semin Pediatr Surg. 2010, v.19, p.225–233.
2. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Results. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (2016).
3. Gatta G., Botta L., Rossi S. et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO-CARE-5—a population-based study. // The Lancet Oncology, 2014, v.15, p.35-47
4. Ito Y., Okuyama T. et al. Good death for children with cancer: a qualitative study. // Jpn. J. Clin. Oncol. 2015, v.45, p.349–55.
5. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрём Т. Основы эпидемиологии. Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1994, с.17-46.
6. Омеляновский В.В., Железнякова И.А., Сухоруких О.А., и др. Клинические рекомендации и критерии качества: роль в повышении качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями // Онкопедиатрия, 2016, №4, с. 297–301.
7. Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. — М.: Практическая медицина; 2009. — 384 с.

METASTATİK BÖYRƏK XƏRÇƏNGİ ZAMANI RADIOLOJİ ƏLAMƏTLƏR: KLİNİKİ NÜMUNƏ

L.Z.Ağabəyli, Ə.Z.İbrahimov, F.Z.İsmayilova, R.M.Əhmədli, Ə.A.Ağabəyli
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

RADIOLOGICAL SYMPTOMS OF METASTATIC KIDNEY CANCER: CASE REPORT

L.Aghabayli, A. İbrahimov, F. İsmayilova, R.Ahmadli, A.Aghabayli

Kidney cancer accounts for 5% of adult cancers among men, and 18% of patients are diagnosed with metastases at the time of initial detection. Risk factors for metastatic kidney cancer are the size of the tumor, the histological type, and the nuclear degree. This article discusses the radiological signs of metastatic kidney cancer in a high-risk male patient.

Key words: metastatic kidney cancer, ultrasonography, computed tomography

Böyrək xərçəngi böyükklərdə rast gəlinən xərçənglərin kişilər arasında 5%-ni təşkil edib[1], xəstələrin 18%-də ilkin aşkarlanma zamanı metastazların(sinxron metastaz) olduğu müəyyən edilir[2]. Böyrək xərçəngi üçün risk faktorları tütün və alkaqol istifadəsi, ahıl yaş, kişi cinsi, ağırlaşmış irsiyyət, metastatik böyrək xərçəngi üçün risk faktorları isə törəmənin böyüklüyü, histoloji tipi və nuklear dərəcəsidir. Lokal böyrək xərçəngi zamanı düzgün aparılmış müalicə taktikası nəticəsində 5-10 illik yaşama göstəriciləri 95% olduğu halda[3], xəstəliyin metastatik formasında pasientlərin 80%-dən çoxu 24 ay ərzində ölür[4].

Klinik material. Bu məqalədə metastatik böyrək xərçəngi olan kliniki müşahidəmizi radioloji aspektdən müzakirə edirik. Xəstə 68 yaşında kişi ümumi zəiflik, çəkinin son 6 ayda kəskin azalması, iştahsızlıq şikayətləri ilə xəstəxanamıza müraciət etmişdir. Anamnezində xroniki hepatit B və hepatit D xəstəliyi olduğunu qeyd edərək, bir neçə il öncəsinə qədər müşahidə altında olduğunu, xroniki qaraciyər xəstəliyindən müalicə aldığını vurğulayır. Uzun illər tütün və spirtli içkilər istifadə etdiyini qeyd edir. Ailə anamnezində birinci dərəcəli qohumlarda xərçəng xəstəliyi, qardaşında böyrək xərçəngi olduğu qeyd olunur. Ümumi müayinə zamanı skleranın saralması izlənilir. Qanın biokimyəvi analizi zamanı ALT, QQT və ümumi bilirubinin yüksəlməsi, sidikdə urobilinogenin artması izlənmişdir. Xroniki qaraciyər xəstəliyinin ağırlaşması şübhəsi ilə ultrasəs müayinəsinə yönləndirilən xəstədə qaraciyərdəki dəyişiklərlə yanaşı, böyrəkdə və qaraciyərdə həcmli törəmə aşkar edilmişdir. Belə ki, ultrasəs müayinəsi zamanı qaraciyər konturları lobulyar olub, parenxim exostruru heterogen izlənərək, sadalanan dəyişikliklər qaraciyər sirrozu lehinə dəyərləndirilmişdir. Qaraciyər VI seqmentdə 28x23mm ölçülü, hiperexogen, ətrafında hipoxogen, sərhədləri sağlam toxumadan bəzi nahiyələrdə aydın seçilməyən halosu olan, avaskulyar törəmə izlənilmişdir (şəkil 1). Sağ böyrək yuxarı qütbə 74x42mm ölçü-

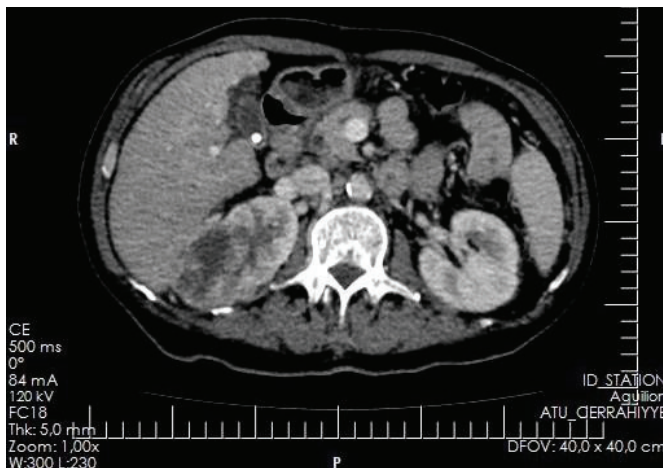
lü, solid-kistik quruluşlu, vaskulyar törəmə izlənilmişdir. Qaraciyər törəməsi xəstənin anamnezini və qaraciyər sirrozu xəstəsi olmasını nəzərə alaraq hepatosellular karsinoma, əplastik düyün lehinə də dəyərləndirilə bilər. Sadalananlar və böyük həcmli böyrək törəməsinin metastazı arasında differensiasiyanın aparılması, həmçinin, böyrək törəməsinin digər xüsusiyyətlərinin aşkarlanması məqsədi ilə xəstə kontrastlı kompyuter tomoqrafiya müayinəsinə yönləndirilmişdir



Şəkil 1. Qaraciyərdə hiperexogen, solid törəmənin ultrasəs müayinəsi

Kontrast kompyuter tomoqrafiya müayinəsinə sağ böyrəyin yuxarı lateral hissəsində, daxilində nekrotik sahələrin izlənilməsi, arxada posterior pararenal sahəyə doğru uzanan qeyri- düzgün konturlu törəmə izlənmişdir (şəkil 2). İntravenoz kontrast maddə sonrasında törəmədə heterogen boyama izlənmişdir. Törəmə lateralda qaraciyərin VI seqmentinə toxunur. Kompyuter tomoqrafiya müayinəsinə qaraciyərdə olan dəyişikliklər xroniki qaraciyər xəstəliyi kimi dəyərləndirilərək aşağıdakı əlamətlər ilə qeyd olunmuşdur: qaraciyərin sol və quyruqlu payının böyüməsi, konturunun nahamar, strukturunun heterogen olması. Xəstədə həmçinin, pa-

raezofageal, periqastrik və perisplenik çoxsaylı varikoz damarlar, perixolistik maye və öd kisəsində 6mm ölçülü hiperdens konkriment, perihepatik nahiyədə və çanaq boşluğunda az miqdarda sərbəst maye aşkarlanmışdır. Qaraciyər VI seqmentdə intravenoz kontrastdan sonra venoz fazada periferik kontrast tutan törəmə izlənmişdir. Anterior diafraqmatik, sol paraaortal nahiyələrdə və qaraciyər qapısında 10mm-dən kiçik limfa düyünləri izlənmişdir.



Şəkil 2. Kompüter tomoqrafiya müayinəsində böyrək törəməsi, perixolisistik maye və öd kisəsində daş

Döş qəfəsinin kompüter tomoqrafiya müayinəsi zamanı hər iki ağciyər parenximasında, sağ ağciyərdə daha çox olmaqla, ən böyüyü sol ağciyərdə major fissurani keçən 33x26sm ölçülü çoxsaylı intraparenximal və subplevral düyünlər aşkarlanmışdır (şəkil 3). Diyararalığında sağ və sol üst-alt paratraxaal, aortapulmonar, subkraniyal böyüyü 10mm olan limfa düyünləri izlənmişdir. Müşahidə olunan əlamətlər metastatik böyrək xərçəngi lehinə dəyərləndirilərək xəstə onkoloji klinikaya yönləndirilmişdir.



Şəkil 3. Kompüter tomoqrafiya müayinəsində ağciyər metastazları

Müzakirə. Təqdim olunan kliniki nümunə metastatik böyrək xərçənginə aid olub, anamnezində birinci dərəcəli qohumunda böyrək xərçənginin olması, tütün məmulatları və spirtli içkilər istifadə etməsi,

xəstənin yaşı və cinsi xəstəni risk qrupuna aid etməyə imkan verir. Metastaz üçün radyoloji risk faktorları dəyərləndirilərkən törəmənin böyük ölçüləri ilə yanaşı, paranefral toxumaya doğru uzanması və qaraciyərə toxunması nəzərə alınmışdır. Bu səbəbdən xəstə həm döş qəfəsi, həm də abdominal nahiyələrin kompüter tomoqrafiya müayinəsinə göndərilmiş və hər iki anatomic nahiyədə istər limfa düyünlərinə, istərsə də daxili orqanlara metastazlar aşkarlanmışdır. Marahətli məqam olan, qaraciyər sirrozu fonunda inkişaf etmiş qaraciyər törəməsinin radioloji dəyərləndirilməsidir ki, bir neçə nüansın dəqiqləşdirilməsi törəməni metastaz lehinə qiymətləndirməyə imkan verir. Bu nüanslar törəmənin ultrasəs müayinəsində hiperexogen olması və kompüter tomoqrafiya zamanı periferik boyanma göstərməsidir. Əldə olan ədəbiyyat məlumatına görə sirroz fonunda qaraciyərdə inkişaf edən regenerativ düyünlər kompüter tomoqrafiya müayinəsində kontrast maddə vurulduqdan sonra ətraf toxuma ilə eyni dərəcədə kontrastı tutduqları üçün sirrotik qaraciyərdən ayırd edilmirlər [5,6]. Müzakirə olunan xəstədə isə venoz fazada periferik boyanmış qaraciyər kütləsi izlənir. Ultrasəs müayinəsi zamanı regenerativ qaraciyər düyünləri üçün xarakterik olan izo- və ya hipoxogen, ətraf toxumadan asanlıqla seçilməyən kütlə [7-9] əvəzinə xəstədə hiperexogen, ətrafında hipoxogen halosu olan törəmə aşkarlanmışdır. Beləliklə, yuxarıda adı keçən əlamətlər əsasında qaraciyərdə izlənən kütlə radioloji olaraq böyrək törəməsi metastazı olaraq dəyərləndirilmişdir.

Açar sözlər: metastatik böyrək xərçəngi, ultrasənoqrafiya, kompüter tomoqrafiya

ƏDƏBİYYAT

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA //Cancer J Clin 2012,v. 62, p.10–29.
2. Blanca P. B. , Carmen S. C., Laura B. V., Rafael S. I. et al. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Radiologic Findings and Assessment of Response to Targeted Antiangiogenic Therapy by Using Multidetector CT.// RadioGraphics 2013, v.33, p.1691–1716
3. Linehan W.M. Genetic basis of kidney cancer: role of genomics for the development of disease-based therapeutics.// Genome Res. 2012,v.22, p.2089-2100.
4. Linehan W.M., Srinivasan R., Schmidt L.S., 2010. The genetic basis of kidney cancer: A metabolic disease. //Nature Reviews Urology v.7, p.277–285
5. Kim T.K., Jang H.J. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of nodules in liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014, v.20, p.3590-3596.
6. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. //Hepatology. 2011, v.53, p.1020–1022.
7. European Association For The Study Of The Liver1; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. //J Hepatol. 2012, v.56, p.908–943
8. Omata M., Lesmana L.A., Tateishi R. et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. //Hepatol Int. 2010,v.4, p.439–474.
9. Jang H.J., Kim T.K., Wilson S.R. Imaging of malignant liver masses: characterization and detection. //Ultrasound Q. 2006, v.22, p.19–29.

LAPAROSKOPIK KOLEKTOMİYADAN SONRA MORFİN İSTİFADƏSİ VƏ POSTOPERATİV AĞRI ZAMANI YÜKSƏK DOZADA VENADAXİLİ VİT C-NİN TƏSİRİ: RANDOMİZƏ OLUNMUŞ KONTROL TƏDQIQAT

Y.Jeon, J.S Park, S Moon, J.Yeo
Kyungpook Milli Universiteti, Koreya Respublikası

EFFECT OF INTRAVENOUS HIGH DOSE VITAMIN C ON POSTOPERATIVE PAIN AND MORPHINE USE AFTER LAPAROSCOPIC COLECTOMY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Y. Jeon, JS. Park, S. Moon, J.Yeo

This study shows high dose vitamin C infusion decreased postoperative pain during the first 24h and reduced morphine consumption in the early postoperative period. Additional research needed to examine whether higher doses of vitamin C and longer infusion times can amplify these effects. Vitamin C has antioxidant, neuroprotective, and neuromodulating effects. Recently, it showed antinociceptive effect as a result of the antioxidant properties. Therefore, we designed this study to assess the effect of intravenous vitamin C on opiate consumption and pain in patients undergoing laparoscopic colectomy. A total of 100 patients were enrolled and allocated to receive 50mg/kg vitamin C or placebo by intravenous infusion immediately after induction of anesthesia. Morphine consumption and scores of pain were assessed at 2, 6, and 24h after completion of surgery. There were 97 patients included in the analysis. Patients who received vitamin C had higher plasma concentrations of vitamin C at the end of surgery, significantly lower morphine consumption at the 2h after end of surgery, and significantly lower pains coresatrest during first 24h postoperatively. There was no significant difference between groups in side effects, fatigue score, or pain score during cough.

Key words: laparoscopic colectomy, bowel cancer, high doses of Vitamin C.

Cərrahi əməliyyatın sağlması zamanı adekvat ağrı kontrolunun təşkilinin vacibliyinə xüsusi diqqət verilməyə bilməz (1). Kolorektal cərrahiyyə ilə bağlı laparoskopik cərrahi yanaşma postoperativ ağrını azaltmalıdır (2), lakin, postoperativ ağrının müalicəsi mürəkkəb məsələ olaraq qalır. Qeyri-adekvat postoperativ analgeziya pnevmoniya, miokard infarktı, insomniya, depressiya kimi yan təsirlərin yaranmasına və bununla da, xəstələnmə, ölümü artırmaqla, xəstənin həyat keyfiyyətini və təminatını aşağı salır (3). Opioidlər, analgetiklərin ən çox istifadə olunan nümayəndəsi kimi postoperativ ağrının müalicəsində postoperativ ürəkbulanma və qusma riskini artıraraq qastrointestinal əməliyyat sonrası bərpasını (sağlmasını) ləngidə bilər. Hazırda qeyri-opioid analgetik alternativləri ağrı müalicəsinin yaxşılaşdırılması və opioid-asılı yan təsirlərin azaldılması məqsədilə təqdim olunur (4). Vitamin C (askorbin turşusu) suda həll olan vitamin olub, antioksidant, neyroprotektiv və neyromodulyasion effektlərə malikdir (5,6). Hazırkı tədqiqatlar göstərir ki, vit. C yan təsirlər törətmədən ağrının aradan qaldırılmasında lazımlı əlavə ola bilər (7-9). Beləliklə, biz, bağırsağ xərçəngi olan xəstələrdə laparoskopik kolektomiyadan sonra ilk 24 saat ərzində ağrı balları və postoperativ opiat istifadəsində yüksəkdozal (50 mq/kg) vit. C-nin

təsirini müəyyənləşdirən randomizə olunmuş plasebo-nəzarət olunan tədqiqatı layihələşdirdik. Əməliyyat sonrası yorğunluq (halsızlıq) və yan təsirlər ikincili nəticələr kimi təhlil olunmuşdur.

Pasientlər və üsullar: Bu tədqiqat Kyungpook Milli Universiteti Tibb Mərkəzində (ref: KNUMC-13-1048) etik komitəsi tərəfindən təqdim olunmuş və qeydiyyatla alınmışdır (Clinical Research Information Service, <http://cris.nih.go.kr/>, ref:KCT0000984,2013.10.18). Bu randomizə olunmuş ikili anonim tədqiqat 2013-cü il noyabr və 2014-cü il oktyabr ayları arası həyata keçirilmişdir. Biz ümumi anesteziya altında laparoskopik kolektomiyaya seçilə biləcək 20-75 yaşlı bağırsağ xərçəngi olan xəstələri daxil etdik. Biz sistemli opioidləri və preparatlara qarşı allergik anamnezi olanları, koagulopatiya, xroniki opioid istifadəçilərini, yuxuda apnoe və 24 saat ərzində analgetik istifadə edənləri istisna etdik. Tədqiqat qrupunun üzvü, xəstələrlə əlaqə yaradaraq, tədqiqat protokolunu izah etdi və tədqiqatda iştirak üçün razılıq əldə etdi. Əməliyyatdan öncə bütün pasientlərə PCA – pasient tərəfindən kontrol edilən analgeziya sistemi (AİM plus, Hospira, Lake Forest, İL USA), rəqəmsal şkala üzrə (numeric rating scale-NRS) ağrını necə qiymətləndirilməsini (ağrının olmamasına -0 bal, ən dözülməz ağrıya - 10 bal təqdim olunur) öyrədildi.

Protokol. Pasientlər kompüterləşdirilmiş randomizasiya cədvəli istifadə edilməklə təsadüfi olaraq 2 qrupa bölündü. Qrupların bölgüsü içi görünməyən bağlı konvertədə gizlədildi. Bazis yorğunluq, anesteziya olunmamışdan əvvəl NRS üzrə qiymətləndirildi. Ümumi anesteziya protokol əsasında həyata keçirildi, Amerika Anestezioloqlar Cəmiyyətinin Direktivinə (aparıcı göstərişi - guideline) uyğun olaraq monitoring edildi. Plazmada Vit C səviyyəsini qiymətləndirmək üçün bütün pasientlərdən anesteziyanın icra olunmasından və əməliyyat otağını tərk etməmişdən öncə 5 ml qan nümunələri götürüldü. Propofol (1-2 mq/kq olmaqla) anesteziyanın başlanğıcında, intubasiyanı asan icra etmək üçün isə Rocuronium (0,4 mq/kq) təyin olundu. Anesteziyanın başlanğıcından dərhal sonra tədqiqatda digər bir rolu olmayan tibb bacısı hər bir pasient üçün konvert seçərək qrup bölgüsünə uyğun inyeksiyanı hazırladı. Vit C qrupunda olan pasientlər 50 mq/kq (askorbin turşusu 10 q/20 ml, Daevon, Koreya), normal fizioloji məhlulla qarışıq şəkildə, ümumi inyeksiyanın həcmi 50 ml olmaqla; plasebo qrupunda olanlar isə 50 ml həcmində fizioloji məhlul qəbul etmişdir. Şprislər qara plastik materialla örtülmüş və infuzion nasos istifadə olunmaqla 30 dəq ərzində infuziya olunmuşdur. Anesteziya 4-8%-li Desfluranın havada 50%-li oksigenlə qarışığı ilə və Remifentanil infuziyası istifadə olunmaqla davam olundu. Adekvat əzələ relaksasiyasına nail olmaq üçün, əlavə olaraq Rokuronium dozası təyin olundu, bütün pasiyentlərə əməliyyat zamanı 5-10 ml/kq/s sürəti ilə Ringer-laktat məhlulu venadaxili yeridilmişdir. Əməliyyatsonrası qusma və ürəkbulanmanın qarşısını almaq məqsədilə (PONV- Postoperative Nausea and Vomiting) bütün pasientlərə 0.3 mq Ramosetron venadaxili təyin olunmuşdur. Bütün cərrahiylər 4 dəlikli üsulla, göbəkdən aşağı minilaparotomiya kəsiyi ilə icra olunmuşdur. Əməliyyat başa çatdıqdan sonra neyromuskulyar blokada Sugammadex 2 mq/kq ilə aradan qaldırılmışdır. PCA (Patient-controlled analgesia), postanesteziya baxım şöbəsinə (PACU) gəldikdən sonra bütün pasientlərə başlandı. PCA, blokirovka vaxtı 5 dəq olan və bazal infuziya ehtiva etməyən 1mq morfinin bolyus dozasından ibarət olmuşdur. Pasientlərə, ağrı hiss edən zaman PCA düyməsini basmaq göstərişi verildi. Yardımçı analgeziya (50 mq Tramadol) ağrı intensivliyi artıb, VAS $4 \geq 30$ dəq –ni keçdikdə verilmişdir.

Tədqiqat qrupuna təyin olunmuş assistent xəstələri ağrı, yorğunluq, PONV və morfin istifadəsi, habelə, yardımçı analgeziya tələbatına görə hər 10 dəq. bir PACU-da və hər 2, 6 və 24 saatdan bir PACU-dan palataya keçdikdən sonra yoxladı.

Nümunələrin ölçülməsinin hesablanması. Laparoskopik kolektomiya keçirən xəstələrdə 24 saatlıq 39.3 ± 20.5 mq morfin tələbatını proqnozlaşdıran pilot tədqiqat əsasında nümunə ölçüsünü qiymətləndirdik. Vit. C qəbulundan sonra morfin istifadəsində 30% azalmanın klinik cəhətdən əhəmiyyətli olacağını ehtimal

etdik və müalicə qrupu ilə nəzarət qrupu arasında 30% fərqi aşkar etmək üçün qrup başına 48 xəstədən ibarət (80% güc) minimum nümunə ölçüsünün lazım olduğunu müəyyən etdik. Tərk edənləri nəzərə almaqla, ümumi qrup 50 nəfərdən ibarət olmalıdır.

Statistik analizlər. Statistik analizlər SPSS proqram təminatı 21.0 versiyası istifadə olunmaqla (IBM Corporation, Armonk, NY) aparıldı. Davamlı məlumatlar orta qiymət \pm standart deviasiya kimi məruzə olunmuş və qruplar arasında müqayisələr üçün Student's t -testinin köməyiylə təhlil olunmuşdur. Kategorial məlumatlar rəqəmlər və faizlər şəklində təsvir olunmuş və Chi square testi istifadə olunmaqla təhlil olunmuşdur. Yorğunluq göstəriciləri arasında fərqlər kovariantlıq analizinin (ANCOVA) köməyiylə müqayisə olundu; individual variasiyalarda yorğunluq dərəcəsini qiymətləndirmək üçün ilkin yorğunluq göstəricisi kovariant kimi nəzərə alınır. Göstərilmiş P dəyərlər ikitərəflidir və əhəmiyyətlik dərəcəsi $P < 0.05$ olmuşdur.

Nəticələr: Biz 118 xəstəni qəbul oluna bilməsinə görə qiymətləndirdik. 18 xəstəni istisna etdikdən sonra, 12-si daxil olunma kriteriyasına aid olunmamışdı (2-si morfinə allergiyası vardı, 4-nün xronik opioid istifadəsi olduğu barədə anamnezi vardı, 6-sı isə osteoartritə və spinal stenozla görə qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlar qəbul edirdi.) 6 nəfər tədqiqatda iştirak etmək istəmədi, elektiv laparoskopik kolektomiya icra ediləcəyi planlaşdırılan 100 xəstə isə daxil olunmuşdu. Bunlardan 3-ü son analizlərə əsasən ağırlaşmalara görə kənarlaşdırıldı (anostomozun yarıtmazlığı və əlavə ileostomiya). Bütün əməliyyatlar bir cərrah tərəfindən aparıldı.

Ümumi olaraq 97 xəstədən alınmış məlumatlar təhlil olundu. Anesteziya, əməliyyat müddəti, intraoperativ qan itkisi, intraoperativ maye tələbatı və pasientlərin bazis xarakteristikasında qruplar arasında mühüm fərqlər olmamışdır. Postoperativ ağrı balları sakitlikdə 2, 6, 24 saat ərzində Vit C qrupunda əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olmuşdur, lakin postoperativ ağrı ballarında öskürək zamanı mühüm fərq olmamışdır, postoperativ yorğunluq balları arasında isə qruplar arasında fərq olmamışdır. Vit C qrupunda ilk 2 saat ərzində morfin istifadəsi xeyli aşağı olmuşdur, lakin 6 və 24 saat ərzində hər 2 qrup arasında mühüm əhəmiyyətli fərq olmamışdır (cədvəl1).

Bazis Vit C konsentrasiyası plasebo qrupunda azca yüksək olmuşdur, lakin fərq çox da mühüm olmamışdır, belə ki, əməliyyatın sonunda Vit C qrupunda Vit C konsentrasiyası mühüm dərəcədə daha yüksək olmuşdur. Yardımçı analgetiklərə, plasebo qrupunda daha böyük tələbat olmuşdur və fərq müalicə qrupu ilə müqayisə olunduqda çox böyük olmuşdur ($p=0.00$). PONV halları və xəstəxanada qalma günlərinin uzunluğu hər iki qruplar arasında eyni olmuşdur və bütün xəstələr mühüm ağırlaşmalar olmadan, bir və ya iki günün ərzində normal qidalanmaya qayıtmaqla xəstəxanadan evə yazılmışlar.

Cədvəl 1

Qrup	Plasebo (= 48)	Vitamin C (= 49)	P Dəyər
Yaş	64.5±10.6	65.4±9.6	0.65
Cins (kişi/qadın)	29/21	28/22	0.84
Boy (sm)	160.7±8.8	160.2±8.2	0.74
Çəki (kq)	61.0±9.4	61.8±10.0	0.67
ASA PS (I/II)	16/34	15/35	0.83
Əməliyyatın davametmə müddəti (dəq)	160.7±46.0	160.2±39.3	0.90
Anesteziyanın davametmə müddəti (dəq)	186.5±41.6	196.9±39.0	0.20
Maye (ml)	1324.0±344.9	1363.3±356.9	0.58
İtirilmiş qanın həcmi (ml)	212.8±154.8	288.0±223.9	0.62

Müzakirə. 50mq/kq miqdarda Vit C-nin vena-daxili əlavə olunması ilk 24 saat ərzində postoperativ ağrını və laporoskopik kolektomiyadan 2 saat sonra morfin istifadəsini azaltmışdır. 6 və 24 saat ərzində müalicə və kontrol qrupları arasında kumulyativ morfin istifadəsində fərq olmamışdır. Yüksək dozada vit C infuziyası həmçinin yardımçı analgetiklərə tələbatın tezliyini də azaltmışdır. NRS ağrı balları öskürək vaxtı və NRS yorğunluq balları bütün vaxt intervalında hər iki qrup arasında müqayisə oluna bilən olmuşdur. Vit C təbii mikronutrient olub bir sıra zülali və kimyəvi reaksiyalarda kofaktor rolunu oynayır (1). Vit C-nin analgetik effektinin dəqiq mexanizmi tam məlum deyil və Vit C-nin bir çox funksiyaları buna töhfə verə bilər. Antioksidant kimi Vit C aktiv oksigen və nitrogen növlərinin əmələ gəlməsini ləngidir. Aktiv oksigen növləri (ROS) neyropatik ağrının yaranmasında məlum faktordur və ROS təmizləyiciləri mexaniki diskomfortu yaxşılaşdırır (12). Antioksidantların kombinasiyası ROS-un səviyyəsini azaldır və heyvanlarda mexaniki törədilmiş ağrı modelində quyruq hərəkəti gecikməsini normallaşdırır (13).

Vit C-nin həmçinin, neyromodulyasiyon funksiyası vardır (14), spesifik olaraq isə dofamin və qlutamat neurotransmissiyasında (15). NMDA reseptorlarının Vit C tərəfindən inhibisiyası kimyəvi törədilmiş ağrı modellərində ağrını azaldır (16). Vit C dofamin-b-monooksigenazanın əsas kofaktoru olub norepinefrinin biosintezi üçün lazımdır. Dofaminin dofamin-b-monooksigenaza tərəfindən norepinefrinə çevrilməsi ekstrasellülar mühit vit C ilə doymuş olduqca maksimal olur. Nəhayət, Vit C sinaptik qovuquqlardan noradrenalin və epinefrinin ifrazı üçün lazımdır. Bu neurotransmitterlər, ağrının ləngidici (tormozlayıcı) yollarının əsas komponentləri kimi məlumdur.

Plazmada askorbat konsentrasiyasının <20µmol/L olması qeyri-adekvat Vit C ehtiyatının güvənli indikatoru kimi qəbul olunur (10,11). Vit C çatmamazlığı, adətən xərcəng xəstələrində və bağırsaq cərrahiyyəsi planlaşdırılan xəstələrdə (adekvat bağırsaq hazırlığını təmin etmək üçün əməliyyatdan minimum 24 saat ərzində acqarına olmalı olduqlarından dolayı) rast gəlinir. Təəccüblü deyil ki, bizim hər iki tədqiqat qrupunda plazmada bazis Vit C konsentrasiyası <20 µmol/L olmuşdur.

Laproskopik kolektomiya oksidativ stress törədir və ROS-la əlaqəli zədələnməyə abdominal qazın yığılması/boşalması və pnevmoperitoneumun yaranması üçün karbon dioksidin istifadə edilməsi aiddir. Cərrahi travmaya, bağırsaqda manipulyasiyaya cavab reaksiyası, həmçinin bağırsağa otaq havasının təsiri, ROS əmələ gəlməsi ilə assosiasiya olunur. ROS-un artmış səviyyəsi, pre və postoperativ dövrdə plazmada vit C-nin azalmış səviyyəsi, Vit C əlavə olunmaqla kompensasiya oluna bilər, hansı ki, antioksidantları və plazmada vit C səviyyəsini artırır. (Cədvəl 2).

Cədvəl 2

Qrup	Plasebo (n = 48)	Vitamin C (n = 49)	P Dəyər
Vitamin C konsentrasiyası			
Əməliyyatdan əvvəl	15.0±4.8	13.8±4.6	0.55
Əməliyyatın sonu	12.1±4.4	16.0±3.7	0.03
Yardımanın tezliyi			
	1.4±1.0	0.8±0.8	0.00
Analgeziya			

İnfuziya başladıqdan sonra plazmada Vit C səviyyəsi sürətlə artır və infuziya qurtaran kimi sürətlə aşağı düşür. Plazmada Vit C-nin pik konsentrasiyası infuziya qurtaran kimi meydana çıxır. Bizim tədqiqatda əməliyyatdan sonra plazmada Vit C-nin konsentrasiyası plasebo qrupu ilə müqayisədə Vit C qrupunda yüksək olmuşdur. Əməliyyatın başlanğıcında yüksək dozada (50 mq/kq) venadaxili Vit C alan pasientlərdə aydındır ki, bütün əməliyyat boyu və erkən postoperativ dövrdə plazmada Vit C konsentrasiyasını yüksək səviyyədə saxlamağa müvəffəq olunmuşdur, hansı ki, əməliyyatdan sonra ilk iki saat ərzində azalmış morfin istifadəsi və ilk 24 saat ərzində sakitlikdə azalmış ağrı balları bununla bağlı ola bilər. Baxmayaraq ki, əməliyyat zamanı yüksək dozalı Vit C-nin birdəfəlik infuziyası ROS-un yaranmasını inhibisiya edə və erkən postoperativ dövrdə morfin istifadəsinə tələbatı azalda bilər, ancaq Vit C-nin qısa yarımparçalanma dövrü plazmada vit C-nin dayanıqlı yüksəlməsini təmin etmir. Bu onu izah edə bilər ki, nə üçün qruplar arasında postoperativ olaraq 6 və 24 saat ərzində morfin istifadəsində və həm öskürək və digər hallarda ağrı balları arasında fərq olmamışdır, bu belə güman etməyə əsas verir ki, daha yüksək doza və

daha uzun müddətli infuziya adekvat Vit C konsentrasiyasını saxlamaqda və davamlı analgetik effekt almaqda mühüm rol oynaya bilər.

Suh vəhəmmüəllifləri məlumat verir ki, Vit C-nin venadaxili infuziyası şirkət işçiləri arasında yorğunluğun azalmasına səbəb olmuş və xərçəng xəstələri və digər qruplarda vit C çatmazlığına görə risk qrupunda olanların hətta daha yaxşı cavab reaksiyası vermələri fikri irəli sürülür. Əməliyyatdan sonra Vit C qrupunda yüksək plazma konsentrasiyasına baxmayaraq yorğunluq ballarının azalmasında əhəmiyyətli fərq olmamışdır.

Yekun olaraq, bu tədqiqat yüksək dozada Vit C əlavə olunmasının postoperativ ağrıya nəzarətə təsiri haqda məlumat verir. Biz aşkar etdik ki, Vit C-nin infuziyası (50mq/kq, 30 dəq ərzində) anesteziyadan dərhal sonra əməliyyatın sonunda yüksək plazma konsentrasiyası ilə nəticələnir və erkən postoperativ dövrdə morfin istifadəsini əhəmiyyətli dərəcədə azaltması ilə yanaşı cərrahi əməliyyatdan sonra ilk 24 saat ərzində sakitlikdə, mühüm dərəcədə aşağı ağrı balları ilə assosiasiya olunur. Gələcək tədqiqatlar daha yüksək doza və daha uzunmüddətli infuziyanın bu təsiri gücləndirəcəyinin tədqiq olunmasına zəmanət verir.

Cap olunub: Hindawi Publishing Corporation Pain Research and Management Volume 2016, Article ID 9147279, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9147279>

Açar sözlər: laparoskopik kolektomiya, bağırsaq xərçəngi, yüksək dozada Vit C

ƏDƏBİYYAT

1. S.U.Zengin,A.Saracoglu, Z.Eti,T.Umuroglu, And F.Y.Gogus, "The effects of preoperative oral pregabalin and perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative morphine Requirement in patients under going laparotomy//Pain Research and Management 2015,v.20,pp.179–182
2. O. M. Jones, I. Lindsey, and C. Cunningham Laparoscopic colorectal surgery, //BMJ, 2011, v.343.
3. H.Breivik, "Postoperative pain management: why is it difficult to show what it improves outcome?" European Journal of Anaesthesiology, 1998, v.15, pp.748–751
4. H.Kehletand, J.B.Dahl. Anaesthesia,surgery,and challenges in postoperative recovery // The Lancet, 2003, v. 362, pp. 1921–1928.
5. M. Dorota Majewska and J. A. Bell, "Ascorbic acid protects neurons from injury induced by glutamate and NMDA, // Neuro Report 1990,v.1,pp.194–196,1990.
6. M. D. Majewska, J. A. Bell, and E. D. London, "Regulation of the NMDA receptor by redox phenomena: inhibitory role of ascorbate, //Brain Research,1990 v.537, pp.328–332
7. J.-L. Besse, S. Gadeyne, S. Galand-Desm'c, J.-L. Lerat, and B. Moyen. Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type I in foot and ankle surgery //Footand Ankle Surgery 2009, v.15, pp.179–182.
8. J.Y. Chen, C.Y. Chang, P.H. Feng, C.-C. Chu, E. C. So, and M.-L.Hu. Plasma vitamin C is lower in postherpetic neuralgia patients an admin is trationof vitamin C reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain //Clinical Journal of Pain 2009, v. 25,pp.562–569,
9. K.F.Hasanzadeh, A.Soleimani, M.R.Habibi, and Z.A.Emami. Can vitamin C be used as an adjuvant for managing postoperative pain? A short literature review //Korean Journal of Pain 2013,v.26,pp.209–210,
10. I. J. Park, G.S. Choi, K.-H. Lim, B.M. Kang, and S.-H. Jun. Laparoscopic resection of extraperitoneal rectal cancer:a comparative analysis with open resection //Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques, 2009, v. 23, pp. 1818–1824
11. M.M.Berger. Vitamin C requirements in parenteral nutrition. // Gastroenterology, 2009. v.137,pp.S70–S78,
12. H.K.Kim,S.K.Park,J.-L.Zhouetal.. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model of neuropathic pain //Pain, 2004. V.111,pp.116–124,
13. R. Rokyta, V. Holecek, I. Pek'arkov'a et al..Free radicals after painful stimulation are influenced by antioxidants and analgesics.//Neuro endocrinology Letters, 2003. v.24,pp.304–309,
14. G. V. Rebec and R. C. Pierce.A vitamin is a neuromodulator: ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission //Progressin Neurobiology 1994,v.43,pp.537–565,
15. R. A. Gr " unewald, "Ascorbic acid in the brain.//Brain Research Reviews, 1993,v.18,pp.123–133,.
16. K.A.Rosa,V.M.Gadotti,A.O.Rosa,A.L.S.Rodrigues,J.B. Calixto, and A. R. S. Santos. Evidence for the involvement of glutamatergic system in the antinociceptive effect of ascorbic acid // Neuroscience Letters, 2005.v.381.pp.185–188.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЗАПОРАМИ

С.А.Гусейнова, Л.Т.Расулова, Б.А.Бабаева
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

DIFFERENTIAL APPROACH TO THE TREATMENT OF CHILDREN WITH CONSTIPATION

S.Huseynova, L.Rasulova, B.Babayeva

The quality of life in children with constipation is significantly lower than in children with other inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. Constipation has a strong psychological effect on both the child and his family. 30% of those suffering from constipation continue to suffer from them as adults.

Key words: children, детифункциональный запор, органический запор, лечение.

Запор—широко распространенное явление, но при всех обстоятельствах оборачивается тяжелым обременительным вредом для пациента (Strabl, 1851). Это утверждение, сделанное в XIX веке актуально и по сей день.

В зависимости от критериев диагностики запоры встречается от 5 до 3% случаев.

Запоры у детей делятся на 2 основных типа: органические и функциональные. Органические причины запора включают специфические анатомические, неврологические, токсические, метаболические или кишечные расстройства. Наиболее частые органические причины:

- болезнь Гиршпрунга (частота встречаемости 1:5000; к 3-м месяцам диагностируется в 40% случаев к году 61%, к 4 годам -82%);
- аноректальные пороки: а) атрезия прямой кишки –частота встречаемости 2,5-6,6 детей на 10.000 новорожденных; б) врожденные сужения прямой кишки; в) удвоение прямой кишки; г) эктопия заднего прохода; д) тератома крестцово-копчиковая (эмбриоцетомы); е) гиперплазия толстой кишки в различных вариациях долихо-сигма, мегадолихо-сигма, долихоколон, мегадолихоколон.
- муковисцидоз;
- метаболические нарушения: гипотиреоз, гиперкальциемия;
- патология спинного мозга.

Запор с раннего возраста является основным симптомом очень редкого наследственного синдрома *Siggatino* включающих, аноректальных, сакральных и пресакральных аномалий.

В 90-95% случаев запор функциональный, причем пик приходится на 2-4 года, когда начинают приучать ребенка к горшку или туалету. Причины функциональных запоров: боль, лихорадка, обезвоживание, неправильное питание как кормящей мате-

ри если это грудничок так и ребенка; недостаточный питьевой режим ребенка при искусственном вскармливании, так и при естественном после введения прикорма, быстрый перевод малыша с одной смеси на другую, злоупотребление напитками, содержащими большое количество вяжущих веществ -чай, кофе, какао, такие заболевания как рахит, анемия, гипотиреоз, пищевая аллергия, лактазная недостаточность. Очень актуальными на сегодняшний день причинами запора у детей являются неосведомленность и занятость родителей, насильственно принуждающих своих детей к этому навыку, что приводит к психической травме и стрессу у ребенка. Немаловажное значение сегодня имеет малоподвижный образ жизни приводящей к гиподинамии и следствием этого запор.

Таким образом, дети склонны к развитию функциональных запоров во время 3-х периодов: после введения прикормов—зерновых и твердой пищи; во время приучения к туалету; в начале обучения в школе. На каждом из этих этапов дефекация может трансформироваться в неприятный опыт.

На что мы должны обращать внимание при характеристике стула на частоту и характер.

Более объективную оценку дает нам «Бристольская шкала форм кала», так как именно форма кала, а не частота стула, в большей мере соответствует времени кишечного транзита.

В соответствии с этой шкалой 3 и 4 форма кала расценивается как норма, а 1 и 2 свидетельствует о замедленном транзите т.е. запор. До 6 месяцев у младенцев кашицеобразный стул, после 6 месяцев до 1,5-2 лет стул может быть как кашицеобразным, так и оформленным. После 2-х лет стул должен быть оформленным. Признаками запора является: боль в животе, вздутие, боль при дефекации, натуживание, неприятный запах газов и стула, наличие крови на салфетке при анальных трещинах. Если не

Бристольская шкала форм кала



Текст: Lewis S.L. et al., 1997, Иллюстрация: Kyle Thompson

устранить запоры, то это приведет к потере аппетита, недомоганию, депрессии, раздражительности, тошноте, рвоте, недержанию кала, так называемым мажущий стул, задержке и недержанию мочи, кожным симптомом-сухость, сыпь; перитониту, механической кишечной непроходимости.

В норме частота стула у детей в возрасте от 0 до 4-х месяцев бывает 7-1 раз в сутки, от 4-х месяцев до 2-х лет 3-1 раз в сутки; старше 2-х лет допускается от 2-х раз в день до 1 раза в 2 дня. Нормальный стул человека содержит 70% воды (Martini 1973).

При содержании 85% воды стул полужидкий и при 90% жидкий. Плотный кал при запоре содержит лишь около 60% воды. Содержание жидкости зависит от времени транзита по кишечнику, которое свою очередь определяется характером и количеством пищи.

Тревожные симптомы при запорах: фрагментированный стул; тошнота, рвота; отставание в темпах физического развития; примесь крови в стуле; аномалии околоанальной области; повышение температуры.

Хронический запор—стойкое или интермиттирующее продолжающееся более 6 месяцев урежение возрастного ритма акта дефекации, сопровождающееся вынужденным натуживанием, занимающим боли 25% акта дефекации, а также чувством неполного опорожнения кишечника, изменением формы и характера стула. В большинстве случаев причиной хронического запора исключая детей первых месяцев жизни, является намеренное или подсознательное удерживание стула.

Причины запора у детей с онкологическими заболеваниями связаны с меньшим потреблением пищи и воды чем обычно, диеты с низким содержанием клетчатки, отсутствие физической активности, приемом некоторых лекарственных препаратов от боли, в частности опиоидов, тошноты, химиотерапии; давлением опухоли на желудок или кишечник.

Алгоритм обследования ребенка страдающего запором. Тщательно собранный анамнез, включая антенатальный: возраст начала заболевания; наследственность в отношении нарушения моторики пищеварительного тракта, так и по пороком развития; оценка клинической картины-кратность дефекации характер каловых масс провоцирующие факторы, нарушение режима питания и диеты, неврологические расстройства, эффективность проводимой терапии; наличие сопутствующих симптомов дисфункции пищеварительного тракта; эзофагогастродуоденоскопия; УЗИ органов брюшной полости; капрограмма; биохимическое исследование крови; рентгенограмма желудочно-кишечного тракта, включая ирригографию; МРТ для исключения пороков развития спинного мозга; ЭхоЭГ, ЭЭГ; осмотр окулиста.

Лечение запоров у детей зависит от этиологических факторов. Как правило, лечение запоров у детей рекомендуется начинать с диетических мероприятий и гимнастических упражнений, стимулирующих моторику. Но при повторяющихся, а тем более хронических запорах без медикаментозной терапии эту проблему решать крайне сложно.

У детей раннего возраста наиболее частой причиной запора является аллергия по коровье молоко. Если ребенок по искусственному питанию, то даются смеси с частичным или полным гидролизом белка. Если ребенок находится на естественном питании, то нужно полностью исключить коровье молоко и продукты на его основе из рациона ребенка, или диеты матери. Для терапии запоров, вызванных лактазной недостаточностью детям, находящихся на искусственно вскармливании, могут быть рекомендованы смеси с низким содержанием лактозы.

Каково задача терапии запоров—это восстановление нарушенного пассажа кишечного содержимого и регулярное опорожнение кишечника, чему способствуют метаболиты бифидо и лактобактерий: уксусная, муравьиная, пропионовая, масляная кислота, обладающих антибактериальным эффектом, регулирующих моторику кишечника.

В диете всех возрастов, страдающих запорами целесообразным является использование продуктов с повышенным содержанием пищевых волокон кисломолочных продуктов, с целью стимуляции моторики кишечника и коррекции микробиоценоза, а также прием достаточного количества жидкости.

Необходимо изменить образ жизни детей старшего возраста увеличить их физическую активность, занятия спортом, обучить «тренировке туалета».

Медикаментозная терапия в педиатрической практике должна включать принцип безопасности и эффективности. Разрешенным препаратами являются лактоза, доза которого подбирается индивидуально для каждого конкретного случая, длительность приема не ограничена, так как привыкания к нему

не бывает.

Макроголь – изоосмотическое слабительное средство, предоставляет собой длинные линейные полимеры, которые посредством водородных связей удерживают молекул воды, которая развивает каловые массы и облегчают их эвакуацию. Действие препарата развивается через 24-48 часов после приема. Детям дается по 1-2 саше, предварительно растворенном в 50мл воды.

Возможно использование спазмолитиков и нормотоников с различными механизмами действия. Таких как мебеверин, тримебутин или гиосцина бутилбромид. На сегодняшний день по прежнему базовым методом лечения считается применения слабительных средств, которое подбирается в зависимости возраста ребенка и его состояния. Кроме того, не все слабительные средства могут использоваться у детей особенно первых 3-х лет жизни. По точкам приложения их действия они подразделяются: на уровне тонкого кишечника-слабительный эффект развивается через 45 часов; действующие на уровне толстой кишки слабительный эффект наступает через 8-12 часов; и действующий на уровне прямой кишки – обеспечивают эффект через 20-30 минут.

Таким образом, у детей запор встречается довольно часто. Самое важное для родителей и врача распознать их на ранних этапах и провести дифференцированное лечение.

Ключевые слова: дети, функциональные запоры, органические запоры, лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davari H.A. Hosseinpoour M. The anal position index: a simple method to define the normal position of the anus in neonate //Acta Pediatr 2006, v.95, p.877-880.
2. Marvidis G., Livaditi E., Soutis M., Keramidas D.C. Complete Currarino triad in al affected members of the same family // Eur.J.Pediatr Surg.2005,v. 15, p.369-373.
3. Naseribafrouei A., Hestad K, Avershina E. et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. //Neurogastroenterol Motil.2014, v.26, p.1155-1162.
4. Pediatric Gastrointestinal Disease 4/e 2005, 2227p.
5. Strahl M-Die wahren der habituellen Leibverstopfung und die zuverlässigsten Mittel diese zu beseitigen. //Schroders Buch- und Kunsthandlung, Berlin 1851.
6. Yucel S. Dravis Ch, Garcia N., Henkemeyer M., Baker L.A. Hypospadias and anorectal malformations mediated by Eph/ephrin signaling//J.Pediatr Urol.2007, v.3, p.354-363.
7. Бабаева А.Р., О.Н.Родионова. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: современное состояние проблемы. //Вестник ВолГМУ-2, 2019.

ПОЗДРАВЛЕНИЕ



20 сентября 2021 г исполнилось 70 лет со дня рождения известного азербайджанского ученого-гигиениста и признанного специалиста в области эпидемиологии злокачественных опухолей, действительного члена Международной экоэнергетической академии, доктора медицинских наук, профессора Фуада Алиовсат оглы Марданлы.

Он родился в г.Баку в семье известного эпидемиолога, преподавателя Азербайджанского медицинского института (АМИ). Окончив санитарно-гигиенический факультет АМИ им.Н.Нариманова, он с 1974 г двадцать лет работал НИИ вирусологии, микробиологии и гигиены (ныне национальный НИИ медицинской профилактики им.В.Ю.Ахундова), пройдя путь от младшего сотрудника до заведующего крупным отделом института. В 1984 г он защитил кандидатскую диссертацию на тему “Применение принципа лимитирующего показателя при гигиеническом регламентировании и оценки атмосферных загрязнений”, а в 1992 г - докторскую диссертацию на тему” Гигиенические аспекты формирования сочетанного действия химических загрязнителей атмосферы и шума крупного промышленного города”.

С 1994 г Ф.А.Марданлы работает в Национальном центре онкологии (НЦО), где руководит отделом эпидемиологии и статистики злокачественных новообразований. Он принимал активное участие в изучении в стране особенностей эпидемиологии онкологических заболеваний. В 2010 г ему было присуждено звание профессора по специальности “онкология”.

Ряд лет он являлся членом Всесоюзной проблемной комиссии по гигиене окружающей среды и национальным координатором по этой проблеме в Азербайджане. Под его руководством был составлен Национальный план по гигиене окружающей среды Азербайджана, утвержденный Европейским бюро ВОЗ. Был членом рабочей группы по составлению Европейского плана действия по окружающей среде в ряде зарубежных стран. По линии “Школа общественного здравоохранения” выезжал в служебные командировки в Израиль, Канаду и Турцию.

Ф.А.Марданлы несколько лет являлся Главным онкологом Министерства здравоохранения Азербайджана и непосредственно участвовал в проведении мероприятий в области организации противораковой борьбы с стране и руководил службой радиационной безопасности НЦО. Он является председателем местного комитета профсоюза НЦО.

Он автор около двухсот опубликованных работ и 5 методических рекомендаций. Им подготовлен ряд кандидатов наук и докторов философии по медицине. Он является председателем апробационного совета и членом диссертационного совета Центра и членом редакционной коллегии “Азербайджанского журнала онкологии”.

2 февраля 2018 г. указом Президента Азербайджанской Республики был награждён медалью “Тəгəqqi”. В 2021 г. награждён «Юбилейным нагрудным знаком» правсоюза Азербайджанской Республики.

Редакционная коллегия нашего журнала сердечно поздравляет своего коллегу, профессора Ф.А.Марданлы с юбилеем, который он встречает в расцвете творческих сил, и желает ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в его благородной деятельности.

“AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA JURNALI”NA QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR”

2' 2021

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 mətnə 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 mətnə 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-9 və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. Ayrı vərəqdə Azərbaycan və ya rus dilində yazılmış iş üçün ingilis dilində qısa xülasə (10 sətərə 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.

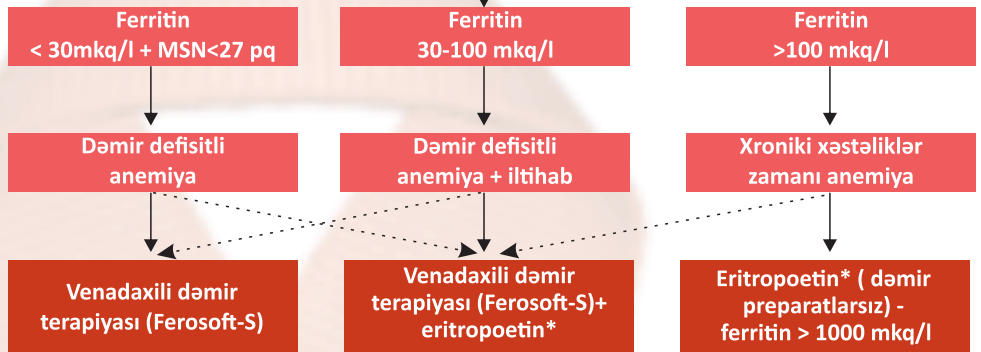
J. Crawford və dig. tədqiqatında 1052 xərçəngli xəstənin 46%-də dəmir defisiti, 33%-də dəmir defisitli anemiya aşkar olunmuşdur.

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 < 130q/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

5 x 5ml Ampoules
Ferosoft-S Injection
(Ferric sucrose complex) I.V.

Состав:
Каждая ампула (5 мл) содержит:
Железо-сахарозный комплекс (спецификация фирмы),
эквивалентный элементарному железу 100 мг

Продукт соответствует спецификации In-house

Номер прова. лицензия: 000136
Номер регистрации: 031605

Серия №:
Дата прова.:
Срок годности: 12-26
12-12
12-18

Производитель:
Hilbon Pharma (Pvt.) Ltd.
P.O. Box 15, Karachi Industrial Area, Karachi, Pakistan.

1-2 ampul həftədə 2-3 dəfə vena daxilinə damcı və ya şırıncqa ilə.