

**КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:  
ПОЛУВЕКОВОЙ ПУТЬ ОТ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ДО ТАРГЕТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

*Д.А.Алиев, М.К.Мамедов, Р.С.Зейналов  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Систематическое применение лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний (ОЗ), обеспечившее несомненный терапевтический эффект, началось 70 лет назад, когда американский хирург Чарлз Хьюггинс получил в клинике подтверждение того, что длительное введение препаратов эстрогенов больным раком предстательной железы замедляет развитие этого заболевания. Однако, хотя это открытие Хьюггинса имело важное идеологическое значение и было высоко оценено мировой научно-медицинской общественностью (в 1966 г он был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине), предложенный им метод лечения одного из ОЗ, не имея теоретического обоснования, являлся эмпирическим [10].

Спустя 10 лет, когда онкологи уже располагали тремя нашедшими применение в Клинической практике противоопухолевыми препаратами (эмбихин, аминоптерин и метатрексат), началось формирование концепции о лекарственной терапии ОЗ как самостоятельном методе лечения, а в научной литературе стал использоваться термин "химиотерапия" в отношении ОЗ – противоопухолевая химиотерапия (ПХТ) [11].

Последующее десятилетие оказалось весьма плодотворным для ПХТ ОЗ - к концу 50-х гг клиническая онкология уже располагала почти двадцатью химиотерапевтическими лекарственными препаратами, специально предназначенными для использования только в онкологии (многие из них используются и по ныне).

Однако, механизмы действия этих противоопухолевых препаратов (ПОП) на ОЗ оставались неизвестными - было ясно лишь то, что ПОП каким-то образом тормозят клеточное деление. Именно поэтому за ПОП закрепилось название "цитостатиков", что отражало существо той "мишени", на поражение которой все они были направлены - деление клеток. И, несмотря на успехи в консервативном лечении ОЗ, все указанное десятилетие концепция ПХТ, по-прежнему, оставалась почти эмпирической и развивалась на эмпирической основе.

Лишь после того, как было доказано, что важнейшей "мишенью", на которую действует большинство ПОП, является клеточная ДНК, на основе достижений цитологии, биохимии, иммунологии и, главное, молекулярной генетики началось формирование основ идеологии современной ПХТ.

В этой связи, нельзя не признать, что переходу поисков новых лекарственных препаратов на новые идеологические "рельсы", во многом, способствовало и то, что именно в начале 60-х гг XX в эти поиски стали проводиться на новой методической основе - расширилось использование в этих целях линейных мышей и стандартных опухолевых штаммов, стал проводиться первичный скрининг веществ на противоопухолевую активность на стандартных клеточных системах *in vitro* и, в том числе, основанный на количественной оценке способности этих веществ тормозить синтез ДНК в опухолевых клетках [14].

На протяжении 60-х гг также был получен ряд новых ПОП, нашедших применение в клинической онкологии, позволивших повысить результативность ПХТ. В 1967 г американец Барнет Розенберг обнаружил высокую противоопухолевую активность у некоторых органических соединений, содержащих платину, ранее проявивших антибактериальные свойства. Вскоре на их основе были созданы ПОП, некоторые из которых успешно используются в клинической онкологии до сегодняшнего дня [5,16].

В конце 60-х гг Федерико Аркамоне и группа итальянских исследователей завершила работу по созданию нового ПОП на основе доксорубина и назвала его "адриамицином". Уже в 1970 г итальянские онкологи во главе с Джанни Бонадонна показали высокую эффективность адриамицина при раке молочной железы (РМЖ), а позднее, и при ряде других ОЗ. Вскоре были

идентифицированы и другие структурно-функциональные аналоги адриамицина, объединенные в группу противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков.

Высказано мнение о том, что именно появление ПОП на основе антрациклиновых антибиотиков стало одним из тех достижений, благодаря которым ПХТ из разряда методов, дополняющих хирургическое лечение и лучевую терапию, в конце 70-х гг XX в перешла в разряд самостоятельного метода лечения ОЗ.

В середине 70-х гг, когда онкологи располагали целой группой ПОП, на смену практике монокимиотерапии ОЗ, проводимой только одним из ПОП, пришла стратегия комбинированной ПХТ (полихимиотерапии), основанной на одновременном введении больным нескольких разных ПОП с различными механизмами действия, что заметно улучшило ее результаты в форме повышения частоты устойчивых ремиссий ОЗ и заметного увеличения показателей выживаемости больных.

Однако, несмотря на существенно расширившийся арсенал ПОП и отмеченные успехи в области ПХТ, ее эффективность оставалась не достаточно высокой и в подавляющем большинстве случаев не позволяла добиваться полного излечения большинства пациентов со ЗО.

В начале 80-х гг стало очевидным, что повысить эффективность ПХТ можно путем эскалации вводимых доз ПОП. Однако, в силу малой терапевтической широты ПОП и ограниченности диапазона переносимости пациентами этих препаратов, повышение интенсивности ПХТ сопровождалось неизбежным повышением частоты регистрации и выраженности тяжелых проявлений побочного токсического действия ПОП. Это обстоятельство поставило задачу по разработке подходов и изысканию средств, способных повысить переносимость пациентами ПХТ. В процессе разработки таких подходов сформировалось самостоятельное направление лечения онкологических заболеваний, получившее название "поддерживающей терапии". Это название отражало существенное отличие целей такой терапии от целей ПХТ, направленной на уничтожение в организме первопричины ОЗ - опухолевых клеток и, по существу, являющейся "каузальной терапией" ОЗ [3,12].

Широкое внедрение поддерживающей терапии в онкологическую практику значительно расширило возможности применения высокодозной ПХТ, но не сняло с повестки дня вопрос о необходимости дальнейшего повышения эффективности лекарственного лечения ОЗ.

Становилось все более очевидным, что добиться дальнейшего и, причем, ощутимого повышения эффективности консервативного лечения ОЗ можно было бы, если узко селективно воздействовать только на те молекулярные "мишени" опухолевых клеток, которые непосредственно определяют их способность к безудержной пролиферации, инвазии ими окружающих тканей и формированию отдаленных метастазов.

Теоретически такая возможность представлялась весьма реалистичной, поскольку к началу 80-х гг развитие молекулярной онкологии позволило не только установить важнейшие механизмы канцерогенеза и особенности биологии опухолевого роста и инвазии, но и раскрыть их "привязанность" к конкретным генам или эпигенетическим характеристикам опухолевых клеток [6,17,24].

Это позволяло конкретно определить важнейшие потенциальные "мишени", избирательно воздействуя на которые, можно было бы эффективно подавить опухолевый рост, избежав неоправданного, но неизбежного при традиционной ПХТ, повреждения остальных структур и функций здоровых клеток. Использование этого принципа, позволяющего принципиально изменить подходы к лекарственному лечению ОЗ, в молекулярной онкологии было предложено называть *targeted therapy*, т.е. "мишенивой" или "прицельной" терапией (от английского "target" – мишень) [8,18,23].

Вскоре были сделаны и первые шаги в реализации принципа таргетной терапии в практике, чему, в немалой степени, способствовали успехи, достигнутые в области иммунологии, молекулярной генетики и геномной инженерии, а также в химическом синтезе и биотехнологии [9].

В этом контексте, в первую очередь, привлекла к себе внимание возможность селективной (иммуноспецифической) "доставки" цитотоксических агентов к опухолевым клеткам с помощью моноклональных антител к их антигенам [13].

Предтечей такой возможности послужили полученные еще в начале 80-х гг результаты изучения в экспериментальных наблюдениях на животных, так называемых, "иммунотокси-

нов". Последние представляли собой полученные с помощью гибридной технологии моноклональные антитела к антигенам опухолевых клеток; к этим антителам ковалентными связями "пришивались" те или иные токсические для клеток вещества (растительный токсин рицин и др.), или даже атомы радионуклидов (радиоиммунотоксины).

Введенные в организм иммунотоксины селективно связывались с клетками опухоли и ее метастазов, а токсические субстанции, находящиеся в их составе, оказывали на опухолевые клетки губительное воздействие [15].

Применение иммунотоксинов выглядело весьма перспективным, но их создание на их основе ПОП, пригодных для использования в клинической практике, сдерживалось экономическими факторами (их изготовление оставалось весьма дорогим и трудоемким делом) и отсутствием надежных способов обеспечения гарантий их безопасности для человека [7].

Тем не менее, перспективы использования принципа точной "адресной" доставки цитотоксического агента побудили исследователей в самом начале 80-х гг XX в начать интенсивные изыскания в этом направлении, тем более, что к этому времени методика получения моноклональных антител (МАТ) стала общедоступной.

В качестве самых первых "мишеней" для МАТ были избраны всего две: иммунофенотипический маркер (кластер дифференцировки) CD20, представленный по поверхности клеток некоторых типов неходжкинских лимфом, и белок рецептора эпидермального фактора роста HER-2, идентифицированный на клетках некоторых ЗО человека эпителиального гистогенеза.

Заметим, что стремительное развитие иммунологии привело к появлению методов, позволяющих выделять в чистом виде иммуноактивные мембранные гликопротеины, каковым являлся белок, формирующий CD20 - поэтому получение моноклональных антител к нему не представляло особых технических трудностей. Выбор второй "мишени" был предопределен двумя обстоятельствами.

Во-первых, с 1980 г в лаборатории американской биотехнологической компании "Genentech Inc." в г.Сан-Франциско на коммерческой основе проводилась масштабная работа по клонированию целого ряда генов человека (к примеру, именно здесь были проклонированы гены инсулина и альфа-интерферона). В этой лаборатории в 1985 г Аксель Ульрих осуществил клонирование белка, формирующего гликопротеиновый рецептор Her-2 и получил его в чистом виде.

Во-вторых, в 1987 г Дэнис Слэмон высказал мнение о ключевой роли рецептора HER-2 в обеспечении пролиферации клеток РМЖ, которое вскоре подтвердилось результатами ретроспективного анализа, проведенного в Раковом центре М.Андерсена в г.Хьюстоне - при иммуногистохимическом пересмотре архивных препаратов ткани РМЖ у больных с отсутствием эффекта от лечения тамоксифеном оказалось, что в большинстве случаев на мембранах опухолевых клеток имелось повышенное количество белка, входящего в состав рецептора HER-2.

Это означало, что избыточная экспрессия протоонкогена, кодирующего синтез белка, входящего в состав рецептора Her-2, усиливает чувствительность клеток к приходящим в ней извне митогенным сигналам, а значит, прямо коррелирует с ее пролиферативной активностью. На основе этого, а в последующем и других наблюдений было сделано заключение о важной прогностической роли этого белка, по крайней мере, при РМЖ.

Уже в самом начале 90-х гг были получены концентрированные препараты МАТ как к CD20, так и к HER-2. При исследовании их влияния на ЗО выяснилось, что введение этих препаратов, само по себе, оказывало выраженное тормозящее влияние на пролиферацию ОК, что показало возможность их использования без предварительного "пришивания" к ним цитотоксических агентов.

Выяснилось, что хотя МАТ, сами по себе, не оказывают на клетки цитодеструктивного действия, но включают иммунологические и, главное, антитело-зависимые механизмы цитотоксической защиты организма, т.е. связываясь с расположенными на мембране этих клеток "мишенями", МАТ "превращают" эти клетки в весьма уязвимые "мишени" для узко селективного повреждающего действия цитотоксических Т-лимфоцитов и даже, частично, естественных киллерных клеток. В итоге происходит селективное повреждение несущих указанные "мишени" опухолевых клеток, причем, не только в самой ЗО, но и за ее пределами, т.е. в составе ее микрометастазов.

Более того, терапевтический эффект от препаратов на основе МАТ, направленных к мембранным структурам клетки, усиливается тем, что, связываясь с рецептором, МАТ блокируют их и препятствуют возможности воздействия на них и, соответственно, на клетку внешних сигналов, побуждающих клетку к вступлению в митоз. Так, при использовании МАТ к CD20 блокирование последнего ведет к снижению чувствительности клетки к соответствующим цитокинам, действующим на нее "через" этот рецептор. В случае же использования МАТ к HER-2, которые блокируют рецептор эпидермального фактора роста, клетка перестает реагировать на митогенное действие этого фактора роста и останавливает свою пролиферацию.

Вместе с тем, выяснилось, что использованию в качестве основы для препаратов МАТ, полученных у мышей, препятствует их иммуногенность для человека - при их введении в организм человека к ним быстро вырабатываются "анти-антитела", блокирующие активность МАТ. Это побудило исследователей при изготовлении препаратов использовать, так называемые, "химические" антитела, представляющие собой иммуноглобулины человека, к которым присоединена только серологически активная часть (т.е. Fab-фрагменты) мышинных иммуноглобулинов, составлявших до 30% молекулярной массы всего иммуноглобулина. Такие МАТ вызывали значительно более слабую продукцию "анти-антител" и не столь быстро утрачивали свою активность после введения в организм человека.

На основе именно таких антител к началу 90-х гг была получена первая экспериментальная партия препарата на основе МАТ к рецептору CD20, который получил название "rituximab". В процессе клинических испытаний было установлено, что этот препарат проявлял терапевтический эффект не только при лимфомах, но и при некоторых лейкозах. К середине 90-х гг препарат прошел надлежащие клинические испытания, а их результаты были переданы в Федеральную комиссию по лекарственным препаратам США (FDA) для получения официального разрешения на клиническое применение. Такое разрешение было получено в 1997 г и первый препарат для таргетной терапии получил название "Мабтера" - "Mabthera" (от англ. Mab – аббревиатура, принятая для обозначения МАТ и Thera - начало слова "терапия").

Такой же путь прошел и препарат на основе МАТ к HER-2, названный "trastuzumab". Однако, основу этого препарата, в отличие от мабтеры, составили не химерические, а, так называемые "гуманизированные" МАТ - человеческий иммуноглобулин, к которому присоединен не целый Fab-фрагмент иммуноглобулина мыши, а только лишь его активные центры, связывающиеся с эпитопами антигена HER-2. В таких МАТ доля мышинового белка составляла не более 10%, что еще больше снизило их иммуногенность для человека.

Углубленное исследование терапевтической активности трастузумаба, осуществленное в ходе его клинических испытаний, показало, что препарат эффективен при лечении не только РМЖ, но и рака желудка. Более того, выяснилось, что его противоопухолевое действие реализуется посредством нескольких механизмов [21].

Во-первых, он блокирует поступающие "через" рецептор HER-2 экзогенные сигналы, побуждающие клетку к делению и освобождению от связей с другими клетками - это приводит к торможению инвазии и метастазирования. Во-вторых, он проявляет способность подавлять процесс фосфорилирования тирозинкиназ и, тем самым, блокировать процесс внутриклеточной передачи митогенных импульсов от рецептора HER-2 в ядро. В-третьих, он подавляет ангиогенез, регулируемый при участии рецептора HER-2. И, наконец, в-четвертых, он активизирует антиген-зависимый противоопухолевый иммунитет.

В 1998 г FDA выдала официальное разрешение на клиническое применение трастузумаба, который получил коммерческое название герцептин (Herceptin).

Итак, в самом конце 90-х гг в клинической онкологии началось применение первых ПОП, предназначенных для таргетной терапии, основанной на селективном воздействии на конкретные "мишени", обеспечивающим подавление пролиферации опухолевых клеток [1].

Высокая эффективность этих двух препаратов при лечении, по крайней мере, некоторых ЗО подтвердила перспективность применения ПОП такого типа и побудило исследователей искать новые "мишени" и разрабатывать пригодные для воздействия на них ПОП на основе соответствующих МАТ. Вскоре эти поиски привели к созданию еще нескольких ПОП на основе соответствующих МАТ: авастин, гливек, эрбитукс и др.

Авастин - таргетный ПОП, основу которого составили МАТ к белку, называемому фактором роста эндотелия - vascular endothelial growth factor (VEGF).

Заметим, что существование этого фактора впервые еще в 1971 г доказал американец Джу-да Фолькман, который назвал его "фактором ангиогенеза". В 1983 г Д.Сенгер и Х.Дворак выделили этот белок, а в 1989 г в упоминавшейся выше лаборатории компании "Genentech Inc." Наполеон Феррара осуществил клонирование гена, кодирующего синтез этого белка. Последнее позволило использовать его для получения гуманизированных МАТ к этому белку, т.е. таргетного препарата, позволяющего инактивировать VEGF и, тем самым, подавить неоангиогенез в ткани ЗО. Этот препарат предварительно был назван "бевацизумабом".

В процессе клинических испытаний, начавшихся в 1997 г было установлено, что этот ПОП не только угнетает появление новых микрокапилляров в ЗО, но и разрушает уже сформировавшуюся de novo сосудистую сеть и снижает тканевой отек вокруг ЗО. В 2004 г FDA выдала разрешение на клиническое применение препарата под коммерческим названием "авастин".

И, наконец, на основе применения МАТ удалось реализовать и принцип "адресной" доставки к опухолевым клеткам радионуклидов, т.е. подход, разработанный в свое время для применения радиоиммунотоксинов. Сегодня такие препараты уже нашли применение для лечения больных В-клеточными лимфомами. Это "зевалин", представляющий собой конъюгат МАТ и изотопа иттриум-90, и "бекзар" - конъюгат МАТ с иодом-131.

Надо подчеркнуть, что успехи в создании и клиническом применении первых ПОП для таргетной терапии ОЗ в немалой степени способствовали изменению взглядов на методологию консервативного лечения ОЗ, вообще. Более того, это позволило переосмыслить предыдущий опыт развития ПХТ в свете вновь открывшихся возможностей для терапии ОЗ путем высокоселективного воздействия на опухолевые клетки.

Стало очевидным, что принципы таргетной терапии, по существу, и ранее использовались в клинической онкологии и четкую границу между таргетной терапией и цитостатической терапией провести не удастся [20]. Для этого достаточно привести лишь два примера.

Так, в 1958 г Чарльз Хайдельберг предложил в качестве цитостатического ПОП использовать 5-фторурацил (5-ФУ). Позднее, когда выяснилось, что 5-ФУ является ингибитором фермента тимидилат-синтазы, начался поиск возможности повысить селективность воздействия на этот фермент, что позволило бы снизить побочных эффектов такого воздействия.

Итогом этих, продолжавшихся до середины 90-х гг, поисков такой возможности стало создание высокоселективного препарата, получившего название "кселода" (капецитабина). Будучи неактивным и, соответственно, малотоксичным предшественником 5-ФУ, кселода при введении в организм "превращается" в 5-ФУ, преимущественно в ткани ЗО - это происходит в силу того, что конвертирующий кселода в 5-ФУ фермент (тимидинфосфорилаза) наиболее активен в опухолевой ткани. В итоге 5-ФУ, образующийся при биотрансформации кселода, накапливается именно в опухолевой ткани - это позволяет рассматривать кселода как таргетный препарат, "мишенью" которого является указанный выше фермент [4,19].

Второй пример демонстрирует эволюцию лекарственного воздействия на рецепторы эстрогенов от тамоксифена до ингибиторов этих рецепторов. Так, в самом начале 70-х гг Крейг Джорджан доказал, что ранее разработанный для целей кронтрацепции препарат тамоксифен оказывает выраженное антипролиферативное действие на РМЖ - в основе этого действия лежала антиэстрогенная активность тамоксифена, а точнее его способность блокировать рецепторы эстрогенов.

Этот факт послужил мощным стимулом для поиска альтернативных способов антиэстрогенного воздействия на РМЖ. И именно эти поиски привели к созданию нескольких поколений антиэстрогенных препаратов - сначала ингибиторов ароматазы, угнетающих синтез эстрогенов в организме (аримидекс и др.), далее - ингибиторов продукции гонадотропинов (золадекс), а затем - и ингибиторов рецепторов эстрогенов (фазлодекс). Разумеется, что все эти препараты, с небольшими оговорками, могут считаться таргетными.

Отмеченное выше отсутствие принципиальной разницы между таргетными и нетаргетными ПОП предопределило развитие второго направления изысканий по созданию средств, пригодных для таргетной терапии. Это направление было связано с попытками использования с этой целью химических веществ с небольшими молекулами, обладающих, благодаря наличию

у них тех или иных свойств, способностью избирательно действовать, в основном, лишь на определенные молекулярные "мишени".

Уже несколько лет назад был получен ряд ПОП такого типа и, в частности, "тарцева" (иресса), эффективный при раке легкого и поджелудочной железы, "сутент" и "нексавар" для лечения рака почки, "тайкерб" для лечения РМЖ.

Перспективы развития этого направления достаточно широки и, в первую очередь, благодаря тому, что за последнее время идентифицирован ряд новых молекулярных "мишеней", воздействуя на которые, скорее всего, удастся получить желаемый терапевтический эффект при различных ОЗ. Наиболее привлекательными в этом отношении являются супрамолекулярные структуры генного, рецепторного и сигнал-проводящего аппаратов клетки, а также некоторых других отделов клетки.

Идентификация этих мишеней позволяет осуществлять поиск адекватных средств, способных обеспечить, с одной стороны, селективно направленную "адресную" доставку (иммунологическую или химическо-аффинную) действующих веществ к соответствующим "мишеням" воздействия, а с другой стороны, подавление деления опухолевых клеток за счет воздействия на эти "мишени". Очевидно, что реальные успехи в развитии этого направления, во многом, будут зависеть от того, насколько предполагаемые ПОП окажутся специфичными и от степени доступности мишени и возможностей "доставки" этих ПОП.

Ниже мы лишь перечислим наиболее перспективные задачи, которые, в принципе, могут быть решены с помощью средств таргетной терапии: 1) прерывание аутокринной и паракринной стимуляции клеточного деления и, в частности, блокирование как рецепторов факторов роста и гормонов, так и процесса внутриклеточной передачи митогенных сигналов; 2) торможение неоангиогенеза и снижение инвазивного (и метастатического) потенциала опухолевых клеток; 3) восстановление активности генов-супрессоров и восстановление негативного контроля пролиферации на уровне циклинов; 4) индукция апоптоза опухолевых клеток и их элиминация "естественным" путем и 5) индукция дифференцировки клеток [2].

Весьма вероятно, что способы воздействия на эти мишени окажутся полезным дополнением к другим методам лечения ОЗ и, в том числе, к традиционной цитостатической ПХТ (комбинированная терапия), тем более, что таргетные ПОП с такими свойствами, скорее всего, должны быть малотоксичными. Последнее позволяет надеяться на то, что эти препараты или, по крайней мере, часть из них, окажутся пригодными в качестве средств адъювантной терапии ОЗ.

Вместе с тем, указанные препараты отличаются узкой направленностью терапевтического действия и потому каждый из них эффективен, как правило, лишь при одном или двух ОЗ - в силу этого, имеет потребность в таргетных ПОП, предназначенных для лечения разных ОЗ, по крайней мере, наиболее распространенных из них. Иначе говоря, каждый из создаваемых таргетных ПОП будет иметь лишь ограниченное число потребителей. Именно поэтому одновременно ведется разработка по созданию разных таргетных ПОП для лечения различных ОЗ.

Согласно высказанным недавно прогнозам, в ближайшее десятилетие можно ожидать появления нескольких десятков новых таргетных препаратов, часть из которых уже востребована в клинике. Однако, их создание ограничивается высокой стоимостью научных разработок и продолжительностью периода "продвижения" разработок в клинику (обычно, он длится более 10 лет, включая предклинические и клинические испытания).

Кроме того, применение таргетных ПОП, в большинстве случаев, предполагает определение показаний к их назначению, а именно, определение факта наличия в ЗО конкретного пациента избранной молекулярной "мишени". Это требует молекулярного исследования опухолевых клеток, как например, при назначении герцептина необходимо оценить степень гиперэкспрессии гена белка этого рецептора. Сегодня возможности проведения молекулярно-генетических исследований для нужд клиники во многих случаях остаются ограниченными. И, наконец, стоимость лечения таргетными ПОП все еще остается весьма высокой и, учитывая увеличение продолжительности жизни больных ЗО, не менее, чем в 100 раз превосходит по величине стоимость цитостатической ПХТ, проводимой, к примеру, еще 20 лет назад.

Тем не менее, уже не вызывает сомнений, что в обозримом будущем таргетная терапия ОЗ займет важное место среди всех методов, используемых в клинической онкологии. Более того, есть основания полагать, что принципы таргетной терапии могут быть с высокой эффектив-

ностью использованы и для реализации воздействий, направленных на управление противоопухолевым иммунитетом, тем более, что, согласно современным воззрениям, такие воздействия могут обеспечить значительное повышение итоговой эффективности комбинированных методов лечения [22,25]. В этом отношении таргетная терапия в будущем будет тесно связана с такими перспективными методами лечения ОЗ, как адаптивная иммунотерапия и генная терапия рака.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Герцептин: новые возможности и подходы к лечению рака молочной железы. - Азерб. Ж. онкологии, 2000, №1, с.3-10;
2. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Современные аспекты изучения онкологических заболеваний - на пути раскрытия молекулярных механизмов. - Азерб. Ж. онкологии, 2009, №1, с.3-8;
3. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С. Перспективы развития поддерживающей терапии в онкологии. - Мат-лы юбил. конф., посвящ. 85-летию со дня рожд. Г.А.Алиева. Баку, 2008, с.12-21;
4. Алиев Д.А., Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р. и др. Кселода - новые горизонты использования пероральных фторпиримидов. - Азерб. Ж. онкологии, 2001, №2, с.3-9;
5. Алиев Д.А., Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р. и др. Применение таксола при лечении метастазирующего рака молочной железы. - Азерб. Ж. онкологии, 1997, №1-2, с.13-15;
6. Барышников А.Ю. Биотерапия злокачественных новообразований. - В кн.: Экспериментальная онкология на рубеже веков /Под ред. М.И.Давыдова и А.Ю.Барышникова. М.: РОНЦ им.Н.Н.Блохина, 2003, с.543-558;
7. Гудратов Н.О., Мамедов М.К. Введение в экспериментальную онкологию /Под ред. Д.А.Алиева. Баку;
8. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб: Изд. дом СПбМАПО, 2007;
9. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М: Практическая медицина, 2006, 503 с.;
10. Мамедов М.К. Фармакотерапии онкологических заболеваний 70 лет. - Биомедицина, 2009, №1, с.31-35;
11. Мамедов М.К. Лекарственное лечение онкологических заболеваний: развитие, принципы и перспективы. - Азерб. Ж. онкологии, 2008, №2, с.158-168;
12. Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р. Поддерживающая терапия в онкологии: проблемы и решения. - Азерб. Ж. онкологии, 2001, №1, с.21-28;
13. Полосухина Е.Р., Барышников А.Ю. Моноклональные антитела: путь от научной разработки до клинического применения. - В кн.: Экспериментальная онкология на рубеже веков /Под ред. М.И.Давыдова и А.Ю.Барышникова. М.: РОНЦ им.Н.Н.Блохина, 2003, с.511-528;
14. Химиотерапия опухолевых заболеваний /Под ред. Н.И.Переводчиковой. М., 2005;
15. Чмутин Е.Ф., Иванова П.К., Полосухина Е.Р. Иммунотоксины в онкологии - состояние и перспективы. - В кн.: Экспериментальная онкология на рубеже веков /Под ред. М.И.Давыдова и А.Ю.Барышникова. М.: РОНЦ им. Н.Н.Блохина, 2003, с.399-414;
16. Cancer: Principles and practice of oncology /Eds.V.De Vita et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;
17. Chabner B., Roberts T. Timeline: chemotherapy and war on cancer.- Nat. Rev. Cancer, 2005, v.5, p.65-72;
18. Cristofanilli M., Hortobagyi G. Molecular targets in breast cancer. - Endocrin. Related Cancer, 2002, v.9, p.249-266;
19. Danenberg P. Thymidylate synthetase - a target enzyme in cancer chemotherapy. - Biochim. Biophys. Acta, 1977, v.473, p.73-92;
20. De Bono J., Tolcher A., Rowinsky E. The future of cytotoxic therapy: selective cytotoxicity based on biology is the key. - Breast cancer research, v.5, p.154-159;
21. Mass R. The HER receptor family: a rich target for therapeutic development. - Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys., 2004, v.58, p.932-940;
22. Rosenberg S. A new era for cancer immunotherapy based the genes that encoding cancer antigens. - Immunity, 1999, v.10, p.281-285;
23. Sawyers C. Targeted cancer therapy. - Nature, 2004, v.432, p.294-297;
24. The genetic basis of human cancer /Eds B.Vogelstein, K.Kinzler. N.Y.: McGraw-Hill Co., 2001;
25. Verweij J. Rational design of new tumoractivated cytotoxic agents. - Oncology, 1999, v.57S, p.9-15.

## Summary

### CONSERVATIVE TREATMENT OF ONCOLOGIC DISEASE: HALF-CENTURY WAY FROM EMPIRIC TO TARGET CHEMOTHERAPY

*J.Aliyev, M.Mamedov, R.Zeinalov*

The authors described main directions and peculiarities of development of approaches to conservative treatment of cancer patients. They noted that development of cancer patient's treatment started as empiric usage cytotoxic drug. Later it transformed to ideologically based elaboration of drugs with more selective action to tumor cells. And during the last decade of XX century was remembered for the beginning of the targeted therapy application in oncologic clinic.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ  
НОСОГЛОТКИ ПРИ КЛАССИЧЕСКОМ, УСКОРЕННОМ ГИПЕРФРАКЦИОННОМ  
РЕЖИМЕ ОБЛУЧЕНИЯ В САМОСТОЯТЕЛЬНОМ ВАРИАНТЕ И В КОМБИНАЦИИ  
С 5-ФТОРУРАЦИЛ И ЦИСПЛАТИНОЙ**

*Н.М.Аскеров, Р.С.Зейналов, Р.Р.Казиева, З.М.Гасанова  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Лучевая терапия злокачественных опухолей носоглотки сопровождается с облучением значительных объемов тканей: патологического очага, зон регионарного метастазирования, и при этом в зону воздействия ионизирующего излучения попадают прилегающие здоровые ткани и органы [2,6]. В результате облучения нормальных тканей и органов возникают лучевые реакции и осложнения различной степени тяжести, которые существенным образом ухудшают качество жизни пациентов, а иногда приводят к летальным исходам. Это обстоятельство является неизбежным при лечении больных методом дистанционной гамматерапии, который на сегодняшний день является ведущим для рака носоглотки [1,5,7].

При проведении лучевой терапии рака носоглотки воздействию ионизирующего излучения попадают следующие области и органы. В первую очередь следует отметить, что кроме некоторых головного и шейного отдела спинного мозга, все 12 черепных нерва, проходящих через отверстие костей мозговой и лицевой части черепа входят в поле облучения. При этом одновременно воздействию ионизирующего излучения подвергаются тело клиновидной кости, височная, скуловая кость, решетчатая пластинка решетчатой кости, носовая части лобной кости, верхняя и нижняя челюсть, артерии, вены, нервные сплетения, оро-, гипо-, парафаренгеальная, каротидная зона, мягкие ткани - кожа и подкожные клетчатки и мышцы, слизистая оболочка полости рта, глотки, гортани, шейного отдела пищевода, полость носа, твердое небо, Параназальные синусы, орбита и орбитальное отверстие, щитовидная железа, гортань, шейный отдел пищевода, слюнные железы и зубы [2,3,7].

Для лечения пациентов раком носоглотки более эффективным является осуществление Радиотерапии в ускоренном гиперфракционном режиме в комбинации с цисплатин+5фторурацилом ("золотой стандарт"; 2,4). Однако, побочные эффекты данного метода лечения изучены недостаточно, что послужило основанием для проведения настоящего анализа.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В работе проанализированы результаты лечения 118 больных раком носоглотки, которые находились в состоянии полной ремиссии после химиолучевого лечения. Больные в зависимости от тактики лечения были распределены на 3 группы:

- 1 группа - 38 больных, после ускоренного гиперфракционного режима облучения (лучевая терапия в РОД 1,6 Гр 2 раза в сутки, до СОД 70-75 Гр);
- 2 группа - 50 больных, после радиотерапии, идентичной 1 группе, но в комбинации с 5 фторурацилом (в 1 и 5 дни недели в дозе 500 мг/м<sup>2</sup>) и цисплатиной (20 мг/м<sup>2</sup>, в 1 и 5 дни лечения);
- 3 группа - 30 больных, лучевая терапия в классическом режиме фракционирования дозы (СОД 70-75 Гр).

При топо-, дозиметрической подготовке осуществления программы радиотерапии мы руководствовались рекомендациями 50 и 62 Международной комиссии по радиационным единицам International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU Report 50 «Назначение, регистрация и отчет о терапии пучками фотона» (Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy) - 1993 г и приложение к этому документу 1999 г - ICRU Report 62).

Для оценки побочных явлений использовали классификацию RTOG (Radiation Treatment Oncology Group - Acute Radiation Links), EORTC (Европейской организацией по радиотерапии рака - Late Radiation Morbidity Scoring Schema, RTOG/EORTC) и CTCAE 2006, (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) Национального института рака США [1,5,8].

Во всех вышеуказанных классификациях степени тяжести побочных проявлений разделяются на 5 категорий:

0 = Побочных явлений нет;

1 = Слабовыраженные осложнения;



- 2 = Умеренно-выраженные осложнения;  
 3 = Выраженная реакция;  
 4 = Опасные для жизни осложнения;  
 5 = Смерть в результате осложнений проводимой терапии.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась Microsoft Excel 97 в операционной системе Windows'98. Относительные показатели рассчитывались в % от общего количества наблюдений (P). Для каждого показателя вычислялась средняя арифметическая величина (M), средняя ошибка (m). Для определения достоверности различия сравниваемых величин использовали критерий Стьюдента (t).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Через 1 месяц после завершения планируемого лечения больные подвергались контрольному клинко-инструментальному обследованию. При этом изменения со стороны носоглотки, а также отдельных органов и систем складывались из пострadiационных осложнений, или же, сочетания последнего с остаточной опухолью (у больных с неполной регрессией). В связи с этим, мы изучали пострadiационные реакции и осложнения после завершения радиотерапии у больных, у которых в результате лечения была достигнута полная регрессия опухоли, то есть клинический эффект остаточной опухоли отсутствовал.

В таблице 1 представлены данные общих реакций (конституциональные симптомы) лучевой терапии больных раком носоглотки во время и в ближайшее время после завершения лечения.

**Таблица 1. Побочные явления лечения у больных раком носоглотки при осуществлении лучевой терапии (критерии RTOG, RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema, CTCAE v.3.0)**

Реакции	1 группа (38 б-х)	2 группа(50 б-х)	3 группа (30 б-х)
<b>Конституциональные симптомы</b>			
Усталость:	21 (55,3±4,9%)	38 (76±4,6%)	16 (53,3±5,2%)
1 степень	15	32	11
2 степень	6	6	5
3 степень	-	-	-
4 степень	-	-	-
Бессонница:	13 (34,3±5,4%)	19 (38±5,6%)	11 (36,7±4,8%)
1 степень	12	14	9
2 степень	1	4	2
3 степень	-	1	-
4 степень	-	-	-
Потливость:	23 (60,5±6,4%)	27 (54,0±4,8%)	13 (43,3±5,2%)
1 степень	21	25	12
2 степень	2	1	1
3 степень	-	1	-
4 степень	-	-	-
Похудание:	15 (39,5±6,1%)	22 (44±4,7%)	11 (36,6±7,2%)
1 степень	10	17	8
2 степень	5	5	2
3 степень	-	-	2
4 степень	-	-	-
Тошнота:	8	21	4
1 степень	30,4±5,4%	42±6,3%	13,3±3,9%
2 степень	6	9	4
3 степень	15,8±4,5%	18±3,9%	13,3±3,6%
4 степень	2	11	-
5 степень	5,3±2,6%	22±4,9%	-
6 степень	-	1	-
		2±1,1%	

Из 30 больных в 1 группе усталость наблюдалась у 21 (55,3%): из них у 15 – слабовыраженная, а у 6 – умеренно выраженная. Бессонница отмечалась у 13 (34,3%), из них 12 пациентов имели слабовыраженные проявления, 1 в умеренно выраженной форме. Потливость наблюдали у 23 (60,5%): из них у 21 этот симптом был невыраженным, а у 2 – умеренно выраженным. Симптом похудения установлен у 15 (39,5%) больных в этой группе, из которых у 10 отмечалась небольшая потеря веса и у 5 – потеря веса была значительной. Во 2 группе, где пациентам лучевая терапия осуществлялась в ускоренном гиперфракционном режиме, из 50 пациентов на усталость во время и в ближайшее время после окончания лечения жаловались 38 (76%) больных, из которых у 32 этот симптом был слабовыражен, а 6 жаловались на постоянную усталость.

Нарушение сна отмечалось у 19 (38%): из них 14 пациентов страдали слабовыраженной и 4 умеренновыраженной бессонницей, а у 1 – стойкое нарушение сна. Повышенная потливость наблюдалась у 27 (54,0%), из них 25 больных жаловались на слабовыраженную потливость, 1 – умеренновыраженную, а у 1 – в тяжелой форме. У 22 (44%) пациентов этой группы отмечалось похудание: из них у 17 потеря веса была незначительной, а у 5 – выраженное похудание. В 3 группе из 30 пациентов у 16 наблюдалась усталость (11 - 1 ст., 5 - 2 степени), у 11 - бессонница (у 9 - 1 ст., у 2 - 2 степени), у 13 - потливость (у 12 - 1 ст., у 1 больного - 2 степени) и у 11 - похудание (8 - 1 ст., 2 чел. - 2 ст., и 2 пациентов - 3 степени).

Таким образом, можно отметить что частота и выраженность конституциональных симптомов в группе стандартной лучевой терапии и в группе больных, которым проводилась лучевая терапия в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы облучения в отдельности и в комбинации с противоопухолевыми препаратами практически не отличались. Также не установлено существенное влияние использования 5-фторурацила и цисплатина на выраженность этих реакций. Все эти симптомы купировались при проведении соответствующего консервативного лечения.

В таблице 2 представлены острые лучевые реакции отдельных тканей, органов и систем при проведении радиотерапии больным 1-3 групп.

Лучевая реакция со стороны кожных покровов выражалась в развитии в полях облучения при дозе  $40,0 \pm 5,0$  Гр эпидермитов различной степени тяжести. Однако по завершению радиотерапии у всех пациентов наблюдались лучевые эпидермиты: в первой группе в 18,4% случаях - 1-й, 57,9% - 2-й и в 23,7% случаях - 3 степени тяжести. Эти же показатели для пациентов 2 группы составили у 70% больных 2-й, 28% - 3-й и одного больного - 4 степени тяжести. В 3 группе, где лучевая терапия осуществлялась в классическом режиме 2 и 3 степени эпидермиты встречались, соответственно, в 50% и 26,7% случаях. Таким образом, при проведении лучевой терапии в ускоренном режиме фракционирования дозы в отдельности и в комбинации с противоопухолевыми препаратами лучевые реакции кожи тяжелой степени развивались значительно чаще, чем после классического курса радиотерапии. Данный факт, по-видимому, связан с поглощением высокой дозы энергии ионизирующего излучения в более короткие сроки.

Для профилактики пострадиационных реакций со стороны кожи больным с самого начала лучевой терапии рекомендовали «беречь» кожу в участках лучевого воздействия - не носить шерстяное, грубое нижнее белье, всячески избегать травм (при мытье, купании и т.д.) кожи. При развитии же эпидермитов 3-й степени лучевую терапию пациентам прерывали и проводили симптоматическое лечение, которое включало противовоспалительные средства и препараты, стимулирующие репаративную регенерацию. После промывания кожи (в полях облучения) слабым раствором фурациллина эти области смазывали метилурациловой мазью (10%). При инфицировании пораженных участков, после обработки кожи раствором фурациллина, использовали антибактериальные мази (тетрациклиновая или другие). Следует отметить, что проводимые лечебные мероприятия позволяли в течении  $10 \pm 3$  дней купировать явления эпидермитов. После этого лучевое лечение пациентам возобновлялось, однако у них в дальнейшем 1-2 раза в сутки кожу в облученных участках обрабатывали слабыми противовоспалительными растворами и смазывали метилурациловой, актовегиновой мазью или же маслами облепихи или шиповника.

В течение 3 месяцев развитие лучевых осложнений 4 степени со стороны кожи наблюдали только у одного пациента 2-й группы.

При проведении лучевой терапии наиболее часто развиваются лучевые реакции со стороны слизистой глотки, гортани и шейного отдела пищевода, поскольку доза ионизирующего излучения на нормальную слизистую велика – аналогична дозе на опухоль. Мукозиты, реакции со стороны слизистой оболочки различной степени тяжести встречались у всех пациентов. В 1 группе мукозиты 2 степени наблюдались у 10,5%, 3 степени - 86,8%, 4 степени - 2,6% пациентов. Эти же показатели для больных 2 группы соответственно составили, 18%, 76%, 6%, 3 группы, 20%, 80% и 0% больных. Таким образом, по частоте и выраженности мукозитов в группах особых различий не было выявлено. Для профилактики лучевых реакций со стороны слизистой мы пациентам назначали полоскание горла со слабым раствором фурациллина, отваром ромашки и щелочно-масляные ингаляции, а также рекомендовали щадящий голосовой режим и антибиотики (с учетом чувствительности бактериальной флоры). Проведенные мероприятия позволили купировать эти явления и продолжать лучевую терапию.

Как известно ткани слюнной железы считаются относительно радиорезистентными. При облучении слюнной железы в дозе более 70 Гр происходит дегенерация ацинарного эпителия и развитие внутритканевого фиброза, что в свою очередь приводит к тяжелым последствиям. Пострадиационную ксеростомию различной степени тяжести мы наблюдали у всех пациентов. В 1 группе, где лучевая терапия осуществлялась в ускоренном гиперфракционном режиме, ксеростомию 1 степени наблюдали у 10,5% больных, 2-й степени - 65,8%, 3 степени - 23,7% пациентов. В то же время во 2 группе, где радиотерапия проводилась в сочетании с противоопухолевыми препаратами – 5-фторурацил и цисплатиной мукозиты 3 степени встречались значительно чаще, чем в 1 и 3 группах, соответственно, 36%, 23,7% и 10% пациентов.

**Таблица 2. Острые лучевые реакции у больных раком носоглотки, получавших радиотерапию в самостоятельном варианте - через неделю после завершения лечения (RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring)**

Острые побочные эффекты	Число больных		
	1 группа (38 чел.)	2 группа (50 чел.)	3 группа (30 чел.)
Кожа:			
-Фолликулярная, слабовыраженная или тусклая эритема, эпиляция и сухое шелушение, пониженная потливость (1 ст.)	38-100% 7 18,4±5,2% 22	50-100% - 35	30-100% 7 23,3±2,6% 15
-Нежная или яркая эритема, очаговое влажное шелушение, умерен. отёк (2 ст.)	57,9±7,3% 9	70,0±3,3% 14	10,0±3,4% 8
-Сливной, влажный эпидермит, шелушение, выраженный отёк (3 ст.)	23,7±4,4 % -	28,0±5,3% 1	26,7±3,3% -
-Изъязвление, некроз (4 ст.)		2±1,3% %	
Слизистая оболочка:			
-Очаговое воспаление слизистой с серозно-кровянистым выделением, умеренные боли, требуются анальгетики (2 ст.)	38 4 10,5±3,3% 33	50 9 18,0±2,9% 38	30 6 20,0±4,2% 24
-Выраженный сливающийся смешанный мукозит, требующий использования наркотиков (3 ст.)	86,8±4,5% 1	76,0±3,4% 3	80,0±3,6% -
-Изъязвление, геморрагия, некроз (4 ст.)	2,6±1,8% -	6±3,8 -	
Слюнные железы:			
-Небольшая сухость во рту, незначительная вязкая слюна, возможно изменение вкуса, металлический привкус - эти изменения не приводят к изменению привычного приема пищи, запивание жидкостей с пищей (1 ст.)	38 4 10,5±2,1%	50 8 16,0±3,9%	30 3 10,0±2,3%
-Выражен. сухость во рту, тягучо-вязкая слюна, заметно измененный вкус (2 ст.)	25 65,8±5,4%	24 48,±3,8%	16 53,3±6,6%

-Отсутствие слюны, извращ. вкуса (3 ст.).	9 23,7±4,9%	18 36,0±7,6%	11 36,7±3,5%
Глотка/пищевод:	38	50	30
-Слабая дисфагия или odynophagia, может требовать анальгетиков и мягкой диеты (1 ст.)	3 7,9±3,8%	4 8,0±2,8%	9 30,±4,8%
-Умеренная дисфагия или odynophagia, может требовать анальгетиков, жидкой диеты (2 ст.).	28 73,3±7,5%	39 78,0±3,6%	20 66,7±5,8%
-Выраженная дисфагия или odynophagia с обезвоживанием или потерей веса более 15 %. Требуется зондовое (назогастрал) или внутривенное парентеральное питание (3 ст.).	7 18,4±4,6%	7 14,0±4,4%	1 3,3± 2,6%
Гортань:			
-Слабая или периодически возникающая охриплость, кашель, гиперемия, эритема слизистой оболочки (1 ст.)	34 89,5±7,7%	39 78±5,7%	27 90±3,7%
-Стойкая охриплость, боли, иррадиирующие в ухо, боли в горле, очаговый отек, кашель. Требуется анальгетики, препараты против кашля (2 ст.)	6 15,8±5,4%	11 22,0±3,4%	7 23,3±6,7%
Гипотиреозидизм (СТСАЕ v.3.0): 2 ст.	2 5,3±3,1%	3 6±4,6%	1 3,3±1,2%
Отит	-	-	-
Энцефалопатия	-	-	-
Миелит	-	-	-
Кератит	-	-	-
Остеопороз	-	-	-
Лейкоциты (X 1000):			
- 3,0 - <4,0 (2 ст.)	4 15,8±2,1%	7 14±4,7%	4 13,3±3%
- 2,0 - <3,0 (3 ст.)	3 7,9±2,6%	4 8±3,7%	1 3,3±2,4%
Тромбоциты (X 1000):			
- 75 - <100 (1 ст.)	3 7,9±2,6%	4 8±3,7%	2 6,7±3,4%
Гемоглобин (г л %):			
- 11-9,5 (1 ст.)	2 5,3±3,1%	2 4±2,4%	1 3,3±1,2%
- <9,5 – 7,5 (2 ст.)	2 5,3±3,1%	3 6±4,6%	3 10±5,4%

Лучевую реакцию со стороны пищевода и глотки мы наблюдали у всех пациентов. Первые признаки этих явлений проявлялись в суммарной дозе 35-40 Гр и дальнейшем прогрессировали. При этом больные жаловались на жжение в горле и за грудиной, незначительное ухудшение проходимости пищевода. При фиброфаринго-гастроскопии у этих пациентов отмечались катаральные изменения – гиперемия и незначительный отек слизистой, которая местами была покрыта белыми налетами. В этих случаях больные жаловались на сильные боли в горле и шею при прохождении пищи, появление субфебрильной температуры. В анализах крови отмечались лейкоцитоз, ускоренное СОЭ (до 30±6 мм/час). При фиброфарингогастроскопии со стороны слизистой оболочки глотки и шейного отдела пищевода наблюдались катаральные или же эрозивные (на фоне гиперемии и отека слизистой имелись множественные эрозии, легко кровоточащие и большей частью покрытые фибринозными налетами) изменения. Эзофагит и фарингит

1 степени в 1-й группе встречали у 7,9%, во 2-й группе - 8,0% и 3-й группе - 30% пациентов. Однако, в 1 и 2 группах эти явления в дальнейшем у большинства больных прогрессировали - 2 и 3 степени реакций в указанных группах соответственно встречали 73,3% и 78%, 18,4% и 14%. В то же время, в 3 группе эзофагиты и фарингиты 2-3 степени наблюдали значительно меньше.

Для профилактики развития лучевых фарингитов и эзофагитов больным назначали щадящую диету, т.е. в их рацион входила только жидкая пища, и им запрещалось применять грубую, острую еду, чтобы избежать механической и химической травмы слизистой оболочки. При появлении первых признаков фаринго-эзофагита больным назначали антибиотики широкого спектра действия и растительные масла (в частности облепихи или же шиповника по 1 ст. ложке 3 раза в день за 10-15 мин до еды), спазмолитики. Поскольку период развития лучевых эзофагитов умеренной степени совпадал, как правило, с 3-й неделей проведения лучевой терапии, то мы облучение продолжали. С появлением лучевой реакции средней и тяжелой степени перерыв в 7-10 дней и осуществление симптоматической терапии позволял купировать эти явления. В дальнейшем лучевую терапию продолжали на фоне приема растительных масел (3-4 раза в сутки по 1 столовой ложке за 10-15 минут до еды). Следует отметить, что во всех трех группах частота и выраженность этих реакций особо не отличались. После завершения планированного курса лечения в течение 2 недель эти явления полностью купировались.

При проведении лучевой терапии со стороны гортани у всех пациентов при дозе 40-45 Гр появлялись признаки ларингита 1 степени. Однако по окончании радиотерапии симптомы 2 степени ларингита встречались: в 1 группе - 15,8%, во 2 группе - 22,0% и 3 группе - у 23,3% пациентов ( $p > 0,05$ ). Не установлена частота проявления радиационного ларингита 3 и 4 степени. Проведение симптоматической терапии позволяло купировать явления ларингита и успешно завершить запланированный курс радиотерапии.

Изучение гемопозитической системы во время лечения особых изменений не показало. Перед началом лечения установлено наличие небольшого нейтрофильного сдвига влево и умеренно ускоренного СОЭ, а также некоторая тенденции к лимфоцитопении. В результате лечения установлено снижение числа лейкоцитов до нижней границы нормы (у 23 больных). Установлен палочкоядерный сдвиг влево, увеличение числа эозинофилов и моноцитов, развитие лимфоцитопении. СОЭ в результате гамма-терапии у 76 пациентов ускорилось, у 16 - замедлилось, у остальных не изменилось.

Следует отметить, что изменения со стороны периферической крови были нестойкими. При склонности к лейкопении пациентам назначали симптоматическое лечение. Поскольку у всех больных с умеренной лейкоцитопенией тенденция к дальнейшему снижению числа лейкоцитов отсутствовала, им лучевую терапию не прерывали.

Во время лечения у 6 пациентов наблюдали симптомы гипотиреодизма и проведение соответствующей заместительной терапии позволило купировать эти явления.

Через 3 месяца и в более отдаленные сроки (до 3 лет) после завершения радиотерапии (табл.3), как показывают данные комплексного обследования (клинического, рентгенологического, КТ и/или ЯМР, эндоскопического, цито- и гистологического), изменения со стороны облученных участков складывались из пострadiационных осложнений, или же, сочетания последнего с рецидивом опухоли. Поэтому побочные явления радиотерапии в отдаленные сроки мы изучали, учитывая вышеуказанный фактор.

В отдаленные сроки (от 1 года до 3 лет), после окончания лучевого лечения, осложнения со стороны кожи 3 степени тяжести наиболее чаще встречались в 1-й и 2-й группах, где радиотерапия проводилась в ускоренном гиперфракционном режиме фракционирования в отдельности и в комбинации с противоопухолевыми препаратами, чем при классическом режиме (соответственно, 13,2% и 12,0%, 3,3%;  $p < 0,05$ ). Очаговая атрофия, умеренная телеэктазия, полная потеря волос - изменения 2 степени во всех изучаемых группах встречались одинаково - у 65-70% пациентов. Присоединение химиопрепаратов к лучевому лечению существенным образом на частоту и выраженность побочных явлений со стороны кожных покровов не влияли (табл.3).

Постлучевые изменения со стороны подкожной клетчатки шейно-надключичной области различной степени тяжести - небольшое уплотнение и потеря подкожной клетчатки, умеренный бессимптомный фиброз, небольшая полевая контрактура (меньше 10%) или выраженный фиброз и потеря подкожной клетчатки, контрактуры более 10%, встречались во всех группах у

**Таблица 3. Поздние побочные реакции лучевой терапии у больных раком носоглотки (RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema)**

Поздние лучевые реакции	Число больных		
	1 гр (38 чел.)	2 гр (50 чел.)	3 гр (30 чел.)
Кожа:			
-Слабовыраженная атрофия, изменение пигментации, незначительная потеря волос (1 ст.)	8 21,1±6,8%	11 22,0±10,6%	8 26,7±3,9%
-Очаговая атрофия, умеренная телеэктазия, полная потеря волос (2 ст.)	25 65,8±8,5%	33 66,0±7,7%	21 70,0±3,8%
-Выраженная атрофия, телеэктазия, занимающая все поле облучения (3 ст.)	5 13,2±2,6%	6 12,0±3,6%	1 3,3±1,8%
Подкожная ткань:			
-Небольшое уплотнение и потеря подкожной клетчатки (1 ст.)	25 65,8±7,8%	36 72,0±4,8%	36 52,2±6%
-Умеренный бессимптомный фиброз, небольшая полевая контрактура (меньше 10%) (2 ст.)	2 5,2±2,9%	5 10,0±4,4%	11 15,9±4,4%
-Выраженный фиброз и потеря подкожной клетчатки. Контрактуры более 10% (3 ст.)	1 2,6±1,8%	4 8,0±3,2%	2 2,8±2%
Слюнные железы:			
-Небольшая сухость во рту, сохранение реакции на стимуляцию (1 ст.)	33 86,8±6,7%	45	26
-Умеренная сухость во рту, слабый ответ на стимуляцию (2 ст.)	3 7,9±6,3%	90,0±4,9%	86,6±3,6%
-Полная сухость во рту, отсутствие реакции на стимуляцию (3 ст.)	3 7,9±6,3%	1 2,0±1,3%	2 6,7±2,6%
Гортань:			
-Хрипота, незначительный отек (1 ст.)	3 7,9±6,3%	4 8,0±3,7%	1 3,3±1,5%
-Умеренный отек, хондрит (2 ст.)	1 2,6±1,4%	3 6,0±2,4%	2 6,7±2,8%
-Выраженный отек и хондрит (3 ст.)	-	1 2,0±1,6%	-
Пищевод:			
-Незначительный фиброз, умеренное затруднение глотания твердой пищи, отсутствие болей при глотании (1 ст.)	1 2,6±1,4%	2 4,0±2,3%	1 3,3±1,5%
Щитовидная железа (гипотиреозидизм-классификация СТСАЕ v3):			
-Бессимптомный, показаний для лечения нет (1 ст.). Имеются симптомы гипотиреозизма, активность самостоятельного проживания сохранена <sup>1</sup> , нуждается в заместительной терапии (2 ст.)	17 44,7±3,9%	23 46,0±5,8%	13 43,3±6,4%
	7 18,4±6,4%	11 22,0±5,8%	6 20,0±5,7%
Отит:			
Наружный-серозный (2 ст.)	1 2,6±1,4%	3 6,0±2,9	-
Миелит (Синдром Лермитта)	-	1 2,0±1,6%	-
Артрит	1 2,6±1,4%	1 2,0±1,6%	-

Примечание:<sup>1</sup>- активность ежедневного проживания, (activities of daily living- ADL) Выполнение задач повседневной жизни, в частности самостоятельной прием пищи, ванны, использования туалета, телефона, выполнение работы по дому и т.д.

большинства пациентов. Во 2-й группе, где радиотерапия в ускоренном гиперфракционном режиме осуществлялась в сочетании с 5 фторурацил и цисплатиной побочный эффект радиотерапии (осложнения тяжелой 3-й степени - выраженной фиброз и потеря подкожной клетчатки), встречался значительно чаще (8%), чем в остальных 1 и 3 группах (соответственно, 2,6% и 2,8%).

В поздние сроки после завершения лечения побочные явления со стороны слюнных желез встречались в 1-й и 2-й группах у всех и в 3-й группе у 28 из 30 пациентов. 1 степень реакции - небольшая сухость во рту, сохранение или слабый ответ на стимуляцию во всех изучаемых группах встречались одинаково 1-3 группах, соответственно, в 86,8%, 90% и 86,6% случаях. В то же время, 3 степени побочные явления мы наблюдали в группах, где пациентам проводилась лучевая терапия в ускоренном гиперфракционном режиме. Присоединение противоопухолевых препаратов к лучевому лечению на частоту и выраженность этих реакций не влияло.

Изучение частоты и выраженности постлучевых осложнений со стороны глотки, гортани и шейного отдела пищевода с использованием инструментальных методов обследования указывает на характерную картину состояния этих органов, которые не зависят от применявшейся методики лечения. Это различной степени рубцовое сужение, атрофия слизистой оболочки. При цито-, гистологическом исследовании биоптатов во всех случаях найдены выраженные атрофические изменения слизистой, а также фиброзные изменения подлежащего слоя. Частота и выраженность лучевых реакций и осложнений не зависела от методов фракционирования дозы облучения и использования противоопухолевых препаратов.

Изучение состояния щитовидной железы в процессе лечения и в различные сроки после ее завершения проводилось путем исследования органа ультразвуковым исследованием и уровня гормонов органа - Т3, Т4 и ТСГ. У более 60% пациентов были выявлены симптомы гипотиреозидизма, из них у 25-30% пациентов снижение уровня гормонов более чем на 25% от исходных значений. Однако использование заместительной терапии (гормоны щитовидной железы) позволило купировать эти явления. Следует отметить, что через 6 месяцев после завершения лечения наблюдалась нормализация показателей щитовидной железы.

При динамическом наблюдении за больными, случай лучевого поражения спинного мозга, как в ближайшие, так и в отдаленные сроки (до 3 лет) после завершения лечения, мы наблюдали только в одном случае.

Таким образом, при проведении лучевой терапии больным раком носоглотки, со стороны отдельных тканей и органов развиваются лучевые изменения, и эти явления наиболее часты и более выражены при использовании агрессивных схем лечения - ускоренном гиперфракционном режиме фракционирования дозы в самостоятельном варианте и в комбинации с противоопухолевыми препаратами. Осуществление комплекса профилактических и лечебных мероприятий, в которых участвуют не только врачи-радиологи, онкологи, а также другие узкие специалисты (в частности, стоматологи, дерматологи, эндокринологи и др.), как правило, позволяют купировать побочные явления облучения и завершить запланированный курс лучевой терапии. По-традиционные осложнения, развивающиеся в отдаленные сроки после завершения лучевой терапии, требуют динамического наблюдения за пациентами и интенсивного медикаментозного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1.Əliyev C.Ə., İsayev İ.H. Bədxassəli şişlərin müalicəsinin nəticələri, onların fəsadları, xəstələrin həyat keyfiyyətinin qiymətləndirilməsi kriteriyalarının müasir klassifikasiyaları. Onların praktikada tətbiqi. Metodik tövsiyələr. Bakı, 2009, 98s.;
2. Agulnik M., Siu L. - Br J Cancer, 2005, v.92, p.799-806; 3. Baujat B., Audry H., Bourhis J. et al. - Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2006, v.64, p.47-56; 4. Chua D., Ma J., Sham J. et al. - J Clin. Oncol., 2005, v.23, p.1118-1124; 5. Cox J., Stetz Pa-jak T. - Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, v.31, p.1341-1346; 6. Guigay J., Temam J., Bourhis J. - Annals of Oncology, 2006, v.17, p.304-307; 7. Sciubba J., Goldenberg D. - Lancet Oncol., 2006, v.7, p.175-183; 8. Yeh S., Tang Y., Lui C. et al. - Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2005, v.62, p.672-679.

## Summary

### **SIDE EFFECTS OF RADIOTHERAPY OF PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA TREATED BY CLASSIC AND ACCELERATED HYPERFRACTIONATED REGIMENS WITH AND WITHOUT CONCURRENT CHEMOTHERAPY BY 5-FU AND CISPLATIN**

*N.Asgarov, R.Zeynalov, R.Kaziyeva, Z.Hasanova*

Radiotherapy of patients with nasopharyngeal carcinoma unavoidably develops radiation damages of surround tissues and organs. These events occur more frequently while using more aggressive treatment schedules like accelerated hyperfractionation particularly in combination with concurrent chemotherapy. To reduce these kind of complications complex medical care of specialists of different fields (stomatologists, dermatologists, endocrinologists etc.) is necessary and quite effective as a rule.

\* \* \*

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ В УСКОРЕННОМ ГИПЕРФРАКЦИОННОМ РЕЖИМЕ ОБЛУЧЕНИЯ В САМОСТОЯТЕЛЬНОМ ВАРИАНТЕ И В КОМБИНАЦИИ С 5-ФТОРУРАЦИЛ И ЦИСПЛАТИНОЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

*И.Г.Исаев, З.М.Гасанова, С.Ю.Алиева*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Ежегодно во всем мире примерно у 533000-534000 человек диагностируется рак органов головы и шеи, и из них в первый год наблюдения умирают 30-40% [5,9,10], то есть индекс агрессивности этой группы злокачественных новообразований весьма высок, что подтверждает низкую эффективность применяемых методов лечения.

Отметим, что злокачественные новообразования области головы и шеи прогностически неблагоприятны. Для рака этих локализаций характерны неспецифичность ранних клинических проявлений, сложность анатомо-топографического строения, быстрое распространение поражения, высокая частота регионарного метастазирования, низкая эффективность применяемых методов лечения, в частности, калечащий характер операций у курабельных больных [6,8,11].

Лучевая терапия в различных режимах фракционирования дозы облучения, как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с противоопухолевыми препаратами является одним из наиболее важных компонентов мультимодальной терапии этих пациентов. Однако, основной причиной неудач (до 80%) радиотерапии является неполная резорбция-элиминация опухоли, что в последующем приводит к прогрессированию заболевания и смерти больных [8].

Одним из путей расширения радиотерапевтического интервала, и в конечном итоге улучшения эффективности лечения, является использование нетрадиционных режимов фракционирования дозы излучения и использование противоопухолевых препаратов в качестве радиосенсибилизаторов [1,2,3,4,7]. Изучение эффективности лучевой терапии при различных режимах фракционирования дозы в комбинации с противоопухолевыми препаратами является стратегической линией повышения результатов лечения больных раком головы-шеи, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В работе нами проанализированы результаты обследования и лечения 479 больных раком головы и шеи (из них 162 больных раком гортаноглотки, 317 - раком гортани). Средний возраст больных составлял 57 лет, более 89,4% пациентов были старше 40 лет и 76,8% из 490 больных были мужчины. Объем обследования пациентов соответствовал международным стандартам.

Поражение глоточно-пищеводного соединения гортаноглотки было установлено у 66 (40,8%) больных, грушевидного синуса – 42 (25,9%), задней стенки глотки - у 54 (33,3%), надсвязочного отдела гортани – 84 (26,5%), связочного – 113 (35,7%), подсвязочного - 29 (9,1%), вовлечение в патологический процесс 2-х и более отделов - 91 из 479 (18,9%) пациентов.

В результате обследования из 479 больных у 241 установлена экзофитная, у 106 - эндофитная и у 132 - смешанная форма макроскопического роста новообразования.

Во всех случаях диагноз морфологически верифицирован и при этом у 56 больных степень диффе-



ренцировки не установлена, у 92 установлен плоскоклеточный рак высокой, у 228 (31%) - средней и у 103 (28%) - низкой степени дифференцировки.

У 11 больных была установлена I, у 85 - II, у 261 - III, и у 122 - IV стадии заболевания. Необходимо отметить, что наблюдалась прямая корреляция между символом T и N, так как при значении символа T<sub>2</sub> метастазы в регионарных лимфатических узлах были установлены у 40,9%, T<sub>3</sub> - у 80,2%, T<sub>4</sub> - у 95,6% пациентов. Больные с отдаленными метастазами (символ M1) в исследование не были включены.

Пациенты в зависимости от тактики лечения были распределены на 3 группы. Необходимо отметить, что группы по основным параметрам пациентов (стадии, локализации опухоли, морфологической структуре опухоли и др.) особо не отличались.

1-я группа - контроля (190 чел.). Пациентам проводилась лучевая терапия в классическом режиме фракционирования (РОД-1,8-2,0 Гр 5 раз в неделю до СОД-65±5 Гр).

2-я группа - где пациентам (179 чел.) осуществлено лучевое лечение в ускоренном режиме фракционирования дозы облучения (РОД - 1,6-1,8 Гр 2 раза в сутки с 4 часовым интервалом, 5 раз в неделю до СОД по биологическому изoeffекту 65±5 Гр).

3-я группа - (110 чел.) после обследования в 1-ю неделю в течение 4 дней введен 5-фторурацил в дозе 2 г. Во 2-ю неделю начиналась лучевая терапия по программе, идентичной 2-й группе. В последний день каждой недели облучение сочеталось с внутривенным введением цисплатины в дозе 15-20 мг/м<sup>2</sup>.

При планировании и осуществлении лучевой терапии мы руководствовались рекомендациями соответствующих международных организаций и в первую очередь докладами 50 (1993 г) и 62 (1999 г) Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям (11, International Commission on Radiation Units and Measurements- ICRU Reports 50, 62).

**Таблица. Результаты лечения больных раком головы и шеи в зависимости от основных клинических показателей**

Основные клинические показатели (всего б-х)	Полная регрессия	Рецидивы в облуч.х зонах у б-х с полной регрессией	Общая 3-летняя выживаемость	Средняя продолжительность жизни умерших б-х (в мес.)	Умерли за период наблюдения (6-45 мес.)
Всего (479)	163-34%	61-37%	37%	19 мес.	211-44%
Рак гортани (317)	113- 36%	19-17%	62%	26 мес.	86-27%
Рак гортано-глотки (162)	50-31%	42-84%	22%	17 мес.	125-77%
Макроскопическая форма роста					
Экзофитная форма (241)	111-46%	24-22%	66%	31 мес.	77-32%
Эндофитная форма (106)	20-18%	15-75%	8%	18 мес.	83-78%
Смешанная форма (132)	32-24%	22-69%	16%	22 мес.	51-39%
Стадия					
I (11)	11-100%	-	88%	38 мес.	-
II (85)	68-80%	9-13%	76%	32 мес.	20-23%
III (261)	78-30%	46-59%	45%	19 мес.	88-34%
IV (122)	6-5%	6-100%	22%	16 мес.	103-84%
В зависимости от тактики лечения					
1 группа (190)	38-20%	84,6±10,0%	11,3±3,8%	12,8±2,1 мес.	112-59%
2 группа (179)	66-37%	90,0±9,5%	22,5±2,7%	19,6±3,4 мес.	70-39%
3 группа (110)	47-43%	53,8±9,8%	30,3±3,6%	28,9±1,8 мес.	29-26%

Результаты лечения оценивались по критериям ВОЗ 1979 года. Также изучались трехлетняя годовая, общая и безрецидивная выживаемость (по методу Kaplan-Meier), продолжительность жизни пациентов, частота рецидивирования у пациентов, в результате лечения которых была достигнута полная регрессия опухоли.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Из 479 больных раком головы и шеи в результате лечения полная регрессия опухоли была достигнута у 163 (34%), при раке гортани - у 36%, гортано-глотки - 31% пациентов (табл.). За период наблюдения (6-45 месяцев) из 479 пациентов умер-

ли 211 (44%) и средняя продолжительность их жизни составила 19 месяцев, медиана - 18,6 (5-45) месяцев. Показатель общей трехлетней выживаемости составил 37%.

На эффективность лучевого лечения существенным образом влияла макроскопическая форма роста опухоли. Из 241 пациента с экзофитной формой роста опухоли у 111 (46%) был зарегистрирован полный терапевтический эффект, а общая 3-летняя выживаемость составила 66%. При эндофитной форме роста эффект радиотерапии существенным образом оказался ниже - полная регрессия установлена у 20 (18%) больных, 3 года прожили 8%. У пациентов со смешанной формой роста опухоли по сравнению с экзофитной формой роста также наблюдались значительно низкие результаты - полная регрессия была зарегистрирована у 32 из 132 (24%) пациентов, 3-летняя выживаемость 16% ( $p < 0,005$ ). За период наблюдения у больных с экзофитной формой опухоли количество умерших составило 77 из 241 (32%), эндофитной - 83 из 106 (78%) и смешанной - 51 из 132 (39%). При изучении результатов в зависимости от стадии заболевания установлено: при II стадии заболевания показатели полной регрессии опухоли оказались значительно выше (80%), чем при III и IV стадиях (30% и 5%, соответственно;  $p < 0,005$ ). Средняя продолжительность при II стадии была 32 месяца, при III стадии - 19 месяцев.

Анализ результатов в зависимости от методики лечения показал следующее: значительно лучшие результаты по сравнению с другими группами были зарегистрированы в 3-й группе, где лучевая терапия в ускоренном режиме фракционирования применялась в комбинации с радиомодифицирующими агентами - фторурацил и цисплатиной: из 110 больных полный терапевтический эффект установлен у 47 (43%), трехлетняя выживаемость составила 30,3%, общая продолжительность жизни - 28,9 месяца. По сравнению с классическим курсом радиотерапии (1 группа) эффективность во 2-й группе, где использовался ускоренный режим фракционирования дозы облучения, оказалась также значительно выше (полная регрессия опухоли, соответственно, в 37% и 20% случаев). Следует отметить, что во всех изучаемых группах эффективность ускоренного режима фракционирования в комбинации с противоопухолевыми препаратами - фторурацил и цисплатиной оказалось значительно лучше, чем после радиотерапии, проведенной в самостоятельном варианте. Нами проанализированы отдаленные результаты лечения больных раком головы и шеи в зависимости от степени регрессии опухоли, установленной по окончании лечения. При этом выявлена прямая корреляция между степенью регрессии опухоли и длительностью жизни пациентов. Так, при полной регрессии 3-летняя выживаемость составила 37%, средняя продолжительность жизни умерших - 19 месяцев. В случаях, когда в результате лечения была достигнута частичная регрессия, или эффект отсутствовал, а также наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне лечения, никто из пациентов 3 года не прожил. Следует отметить, что из 163 больных с полной регрессией опухоли после завершения лечения у 61 (37%) были установлены рецидивы в облученных зонах, что подтверждает неполную биологическую элиминацию опухолевых клеток в зонах воздействия ионизирующего излучения. Истинные рецидивы в 1 группе диагностированы у 84,6%, во 2 группе - у 90%, в 3 группе - у 53,8%.

Для определения степени влияния фторурацил и цисплатины на частоту и выраженность реакций, развивающихся в процессе и после лучевой терапии в ускоренном гиперфракционном режиме фракционирования дозы, мы провели сравнительный анализ между группами 1-2 и 3. В 1-2 группах, где пациентам облучение опухоли проводилось в самостоятельном варианте, эти реакции встречались из 369 больных у 186 (50,4%, из них 3 степени 67,2%). В 3 группе конституциональные симптомы наблюдали у 86 из 110 (78,2%) больных, из них у 82,6% 3 степени тяжести, то есть значительно больше, чем после только лучевой терапии. У пациентов конституциональные симптомы в основном отмечались в виде вялости, повышенной раздражительности, чувства тяжести в голове, головных болей, апатии.

Лучевая реакция со стороны кожных покровов выражалась в развитии в полях облучения эпидермитов различной степени тяжести. У всех пациентов наблюдались лучевые эпидермиты: в 1 группе в 54,6% случаях 2 степени тяжести и в 40,3% - 3 степени тяжести. Эти же показатели для пациентов 2 группы, где применялся более агрессивный режим радиотерапии соотв., составили 23,8% и 76,2%. В 3 группе, где лучевая терапия в ускоренном гиперфракционном режиме дозы осуществлялась в комбинации с химиопрепаратами, 2 и 3 степени эпидермиты встречались, соответственно, в 36,2% и 83,8% случаев.

При проведении лучевой терапии наиболее часто развиваются лучевые реакции со стороны слизистой глотки, гортани и шейного отдела пищевода, поскольку доза ионизирующего излучения на нормальную слизистую велика – аналогична дозе на опухоль. В 1-й группе мукозиты 2-й степени наблюдали у 25,8%, 3-й степени – у 74,2%. Во 2-й и 3-й группах мукозиты 3-й степени встречались значительно чаще – у 90,5% и 88,4% больных, соответственно, что по сравнению с 1-й группой достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Пострадиационная ксеростомия различной степени тяжести – сухость во рту, вязкая слюна, изменение вкуса, в частности, чувство металлического привкуса, в 1-й группе наблюдалась у 43,2%, во 2-й – 74,8% и 3-й – 78,0% больных.

Изменения со стороны подкожной ткани установлены у 93,2% больных в первой группе, у 94,2% – во второй и у 98,9% – в третьей. Умеренный смещаемый фиброз (2 степень) отмечали у 27,5% больных в группе классической радиотерапии и у 46,0% во 2-й и 3-й группах. И только у 1 больного в 3-й группе наблюдался выраженный фиброз (3 степень). Поздние лучевые реакции со стороны слюнных желез отмечались у 81,2% пациентов 1-й группы и у всех пациентов 2-й и 3-й групп. Поздние лучевые повреждения 1 степени в гортани наблюдались у 68,6% больных в группе классической лучевой терапии и у 74,9% – в группе ускоренного гиперфракционирования облучения. Умеренный отек слизистой гортани, хондрит (2 степень), мы наблюдали у 23,6% больных во второй и у 27,2% в третьей группах. Итак, поздние лучевые повреждения в группе классического курса лучевой терапии и в группе непрерывного ускоренного режима радиотерапии существенно не отличались. Возникшие симптомы купировались при проведении соответствующей симптоматической терапии.

Таким образом, частота и степень тяжести побочных явлений радиотерапии во 2 и 3 группах, где применялся более агрессивный режим фракционирования радиотерапии, встречались значительно чаще ( $p < 0,005$ ), чем после стандартного курса лучевого лечения. В то же время, использование противоопухолевых препаратов на частоту и тяжесть появления побочных явлений существенным образом не влияли.

В заключение следует отметить, что полученные нами данные согласуются с литературными данными: одновременное применение лучевой терапии в ускоренном гиперфракционном режиме облучения и противоопухолевых препаратов при лечении больных плоскоклеточным Раком органов головы и шеи по своей эффективности не уступает результатам иных исследователей, использующих хирургический, комбинированный и другие методы терапии. Это позволяет считать ее по сравнению с классическим курсом радиотерапии наиболее рациональным методом лечения довольно тяжелой по течению и прогнозу группы больных раком головы и шеи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Дрошнева И.В. и др. – Тез-сы докл. Всеросс. конф. «Радиобиологические основы лучевой терапии». М., 2005, с.16; 2. Конопляников А.Г., Саенко А.С. – Мат-лы V Росс. конф., 27-29 ноября 2001 г., М., 2001; 3. Лушников Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. М.: Медицина, 1977, 328с.; 4. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. М., 1992; 5. Ahmedin J., Taylor M., Elizabeth W. et al. – Cancer J. Clin., 2005, v.55, p.10-30; 6. Fu K., Pajak T., Trotti A. et al. - Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000, v.48, p.7-16; 7. Hoffman H., Karnell L., Shah J. et al. – Laryngoscope, 1997, v.107, p.1005-1017; 8. Jeremic B., Shibamoto Y., Mi-licic B. et al. - J. Clin. Oncol., 2000, v.18, p.1458-1464; 9. NCI-SEER Survival (1995-2001) Oral Cavity and Pharynx, Larynx. – Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database 19 March 2006; 10. Parkin D. – Int. J. Cancer, 2001, v.94, p.153-156; 11. Wambersie A., DeLuca P., Whitmore G. - J of the ICRU, 2004, v.4, №1, p.11-13.

## Summary

### STUDY OF COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF A RADIOTHERAPY USING AN ACCELERATED HYPERFRACTIONATED REGIMEN ALONE AND IN COMBINATION WITH THE 5-FLUOROURACIL AND THE CISPLATIN FOR PATIENTS WITH A HEAD AND NECK CANCER

*I.Isayev, Z.Hasanova, S.Aliyeva*

It has been determined that concurrent application of accelerated hyperfractionated radiotherapy with antineoplastic drugs 5-fluorouracil and a cisplatin for patients with planocellular head and neck cancer is more effective method than only radiotherapy.

## ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ МЕСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ЛАРИНГОЭКТОМИИ

*Н.А.Гулиев, Э.Р.Искендеров, Р.Я.Махмудова, Р.З.Юсубов  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Проблема рака гортани в настоящее время остается весьма актуальной, о чем свидетельствует неуклонный рост больных с данной патологией. По встречаемости рак гортани занимает первое место среди всех злокачественных опухолей головы и шеи [6]. По заболеваемости в Азербайджанской Республике рак гортани занимает пятое место, уступая раку желудка, молочной железы, легкого и пищевода [1].

Применение новых методов диагностики позволили достигнуть определенных успехов в выявлении больных с ранней стадией заболевания. Однако, не смотря на это, более чем у 70% больных при первичном обращении к онкологу выявляется местнораспространенная форма рака гортани [4,5]. В настоящее время в лечении рака гортани выделяют два направления: лучевая терапия и хирургическое лечение [7]. Оба метода лечения самостоятельно применяются у больных с ограниченной формой рака гортани. Исследование литературы показывает, что на сегодняшний день убедительных данных о преимуществах того или иного метода лечения ограниченного рака гортани не существует [8,11].

В случае местнораспространенного рака гортани мнения ряда авторов совпадают, и в конечном итоге сводятся к комбинированному методу лечения. Метод основан на комбинации лучевой терапии и хирургического лечения. В объем хирургического лечения входит выполнение минимальных операций типа резекций гортани, а также расширенных операций типа тотальной ларингоэктомии в комбинации с шейной лимфодиссекцией или без нее [2,3,6,10].

По данным зарубежных авторов, частота встречаемости местных осложнений у больных раком гортани после тотальной ларингоэктомии составляет 20-50% [8,9,12]. Возникновение местных послеоперационных осложнений отрицательно влияет на течение заболевания, увеличивает число койко-дней и существенно ухудшает "качество жизни" больного. Ввиду этого проблема профилактики местных послеоперационных осложнений у больных раком гортани, подвергшихся тотальной ларингоэктомии, остается достаточно актуальной.

Целью исследования явилось определение частоты местных послеоперационных осложнений у больных раком гортани, подвергшихся тотальной ларингоэктомии, и путей их профилактики.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Больные были разделены на две группы - основную и контрольную. В основную группу вошли 90 больных раком гортани, получивших хирургическое лечение на базе Национального центра онкологии и Центральной Дорожной больницы Минздрава Азербайджанской Республики. Среди больных было 86 мужчин и 4 женщины. Средний возраст больных составил 57 лет. Тотальная ларингоэктомия была выполнена 48 (53,3 и 31,1%) больным. Контрольная группа была составлена на основе архивного материала Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики. В нее вошли 69 больных. Тотальная ларингоэктомия была выполнена 63 (91,3 и 3,3%) больным.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Проведенное исследование позволило нам установить, что несостоятельность глоточных швов с последующим образованием свища у больных после выполненной ларингоэктомии, занимает первое место среди общего числа ранних местных послеоперационных осложнений. Частота встречаемости глоточных свищей (ГС) в нашем исследовании составила 8,3 3,2% от общего числа прооперированных больных. Адекватное послеоперационное ведение больных с ГС позволило добиться заживления свищей, обеспечив в дальнейшем свободное питание per os. Нами было установлено, что непрерывный вид глоточного шва с прохождением через все слои глотки, использование кетгута в качестве шовного материала для ушивания глотки, расширенный объем хирургического вмешательства (верхняя ларингоэктомия), предоперационная лучевая терапия, проводимая по радикальной программе, уровень гемоглобина ниже 100 г/л, уровень белка крови ниже 60 г/л отрицательно влияют на заживление неоглотки и являются основными причинами развития в послеоперационном периоде ГС различного объема.

Мы установили, что формирование плановой фарингостомы является эффективным методом профилактики развития ГС у больных с распространением опухолевого процесса на горта-

ноглотку и особенно на корень языка, а также у больных, получивших предоперационно лучевую терапию по радикальной программе. Полученная разница статистически достоверна ( $p < 0,005$ ). Плановая фарингостомия была выполнена у 4 (5,2 2,5%) больных, подвергшихся ларингоэктомию. Проведенные исследования позволяют утверждать, что адекватная пластика глотки, узловый шов глотки по кишечному типу, использование викрила в качестве шовного материала являются основными методами профилактики развития в послеоперационном периоде ГС. Разница статистически достоверна ( $p < 0,001$ ). Данная методика позволила добиться в 63 (87,5%) случаях стойкого заживления глоточной раны у больных исследуемой группы.

Исследования показали, что нагноение операционной раны, отек лица и шеи, краевой некроз кожи находились на втором месте по частоте встречаемости среди ранних осложнений локального порядка у больных после ларингоэктомию. Причем отек лица и шеи возникал исключительно у больных после перенесенной ларингоэктомию с радикальной шейной лимфодиссекцией (операция Крайля). Проведенное исследование показало, что нагноение операционной Раны встречалось у 5 (6,9 3%) больных, подвергшихся ларингоэктомию. Причем нагноение раны без нарушения целостности глотки встречалось у 3 (4,1 2,3%), а с нарушением целостности глотки – 2 (2,7 1,9%) больных.

Проведенный анализ данных исследования позволил заключить, что причинами развития нагноения раны без нарушения целостности глотки являлись операционное вскрытие полости глотки, предшествующая трахеостомия, и предоперационная радиотерапия, проведенная по радикальной программе. Проведенные исследования доказали, что снижение гемоглобина (ниже 100г/л) и общего белка крови (ниже 60г/л) отрицательно сказывается на заживлении неоглотки и значительно повышает вероятность развития ГС в послеоперационном периоде. Полученная разница статистически достоверна ( $p < 0,001$ ).

Впервые в качестве интраоперационной профилактики местных послеоперационных осложнений в нашей работе был применен препарат Октенисепт. Данные исследования показали, что Октенисепт является эффективным средством профилактики нагноения раны без нарушения целостности глотки. Полученная разница статистически достоверна ( $p < 0,005$ ). Исследования, направленные на изучение эффективности различных схем антибиотикотерапии, показали, что схема (цефтриаксон 1г + метронидазол 100 мл) в 1,5-2 раза превосходит по эффективности другие комбинированные схемы. Антибиотикопрофилактика, проводимая по схеме (цефтриаксон+метронидазол), на фоне других методов профилактики позволила в 96,6% случаев исключить развитие нагноения операционной раны без нарушения целостности глотки. Разница статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

Исследования, проводимые с целью определения зависимости нагноения операционной раны от предшествующей трахеостомии, показали, что последняя отрицательно влияет на заживление операционной раны. Доказательством этому служит тот факт, что у всех больных с нагноением операционной раны без нарушения целостности глотки имелась в анамнезе предшествующая трахеостомия.

Основным методом профилактики стеноза трахеостомы, относящейся к поздним осложнениям локального характера, является формирование трахеостомы методом "ракетки", предложенной Е.Г.Огольцовой [3]. Лигатурный свищ имел место у 5 (6,5 2,8%) больных, подвергшихся ларингоэктомию, и относится к поздним осложнениям локального порядка. Возникновение лигатурного свища зависело от качества шовного материала. Было установлено, что осложнение возникало у больных с использованием капрона в качестве шовного материала. Профилактикой возникновения лигатурного свища является использование викрила в качестве шовного материала, при котором реакция отторжения полностью отсутствует.

Стеноз неоглотки встречался у 3 (4,1 2,3%) больных, подвергшихся ларингоэктомию. Исследование, проводимое в направлении выявления причин стеноза неоглотки, показало, что Y- и T-образный методы ушивания глотки являются основными причинами развития в позднем послеоперационном периоде стеноза неоглотки. Предложенный В.И.Письменным [5] H-образный метод ушивания дефекта глотки, применяемый у 32 (44,4 5,8%) больных, является адекватным методом профилактики стеноза неоглотки. По ряду технических причин выполнение H-образного метода у 29 (40,2 5,7%) больных было невозможным. Поэтому нами был разработан новый метод ушивания дефекта глотки - X-образный метод. Использование новой методики плас-

тики глотки позволило добиться формирования максимально приближенной к физиологическим размерам неоглотки, обеспечивающей свободное прохождение любой пищи. У всех больных с использованием X-образного метода пластики глотки в позднем послеоперационном периоде не отмечалось развитие стеноза неоглотки. Данные исследования позволяют рекомендовать применение X-образного метода ушивания глотки в хирургии РГ.

В итоге можно отметить, что только лишь комплекс профилактических мероприятий, проводимых во всех периодах хирургического метода лечения, позволяет добиться значимых результатов в решении проблемы возникновения местных послеоперационных осложнений у больных РГ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гулиев Н.А., Абдуллаев М.Н., Марданлы Ф.А. – Мат-лы II конгр. онкологов закавказских государств. Баку, 2001, с.66;
2. Дарьялова С.Л., Ольшанский В.О., и др. Лучевая терапия и комбинированное лечение больных раком гортани. Метод. рекомендации. М.: Медицина, 1989, с.13-22;
3. Огольцова Е.С. Злокачественные опухоли верхних дыхательных путей. М.: Медицина, 1984, с.146-205;
4. Пачес А.И., Ольшанский В.О., Любаев В.Л. и др. Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани. М.: Медицина, 1988, с.162-281;
5. Письменный В.И. - Ж Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия, 2006, №4, т.44, с.227-237;
6. Ушаков В.С., Иванов С.В. - Практическая онкология, 2003, №1, т.4, с.56-60;
7. Энциклопедия клинической онкологии /Под ред. М.И.Давыдова. М.: ООО "РЛС-2004", 2004, с.159-163, 873-887;
8. Harish K. - World J Surg. Oncol., 2005, v.3, №1, p.21;
9. Javed A., Zafar A. et al. - Pakistan j of medical sciences, 2006, v.1, p.113-120;
10. McCombe A., Jones A. - J Laryngol. Otol., 1993, v.107, p.130-132;
11. Pellini R., Mancio V., Spriano G. – Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg., 2006, v.132, №11, p.1221-1225;
12. Semczuk B. et al. – Otolaryngol. Pol., 1989, v.43, №5-6, p.36.

#### Summary

#### PROPHILAXIS A LOCAL COMPLICATIONS IN PATIENTS AFTER TOTAL LARYNGECTOMY *N.Quliyev, E.Ickenderov, R.Makhmudova, R.Yusibov*

Early postoperative complications have the negative impact on the course of the disease, cause an increase in the number of bed days and a significant deterioration in quality of life. Based on the performed researches we have determined that suture failure and following fistula formation are the most common complications in patients who have undergone total laryngoectomy due to laryngeal cancer. The using of "Octenisept" and new laryngeal plastic methods allowed us to form neoglottises, which are maximally adapted to the physiologic.

\* \* \*

#### ВЛИЯНИЕ АКРИЛОВОЙ ПЛАСТМАССЫ «ЭТАКРИЛ» НА СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРОТЕЗНОГО ЛОЖА

*А.М.Сафаров, Х.К.Мурадов*  
*Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Неблагоприятные структурные и функциональные сдвиги в тканях и органах ротовой полости при утрате значительного количества зубов определяет необходимость съемного зубного протезирования. Но многолетний опыт применения различных базисных конструкционных материалов, например, таких как акриловые пластмассы, свидетельствует о серьезных осложнениях после их применения, которые выражаются в неблагоприятном воздействии на слизистую оболочку протезного ложа, сдвиги в показателях иммунологической реактивности организма, что, в конечном счете, приводит к резкому ослаблению адаптационных возможностей организма ортопедических больных к ношению протезов [1].

Акрилы по своей структуре являются высокополимерными органическими соединениями и при определенных условиях обладают многими положительными качествами: имитируют мягкие и твердые ткани, легко окрашиваются, обладают хорошими технологическими свойствами, хорошо соединяется с искусственными зубами. Однако наполнители, которые вводятся

для изменения механических и физических свойств изделия, красители в сочетании и каждый в отдельности могут обладать токсическим действием, по главным токсикогенным факторам остается свободный мономер.

Содержание остаточного мономера в пробе из акриловой пластмассы горячей полимеризации составляет 0,2-0,5%, для пластмасс холодной полимеризации – 2-7%. Нарушение режима полимеризации приводит к увеличению полиметилметакрилата и пористости пластмассы.

Научные исследования выявляют различную частоту осложнений в форме очаговых или разлитых воспалительных процессов от 5 до 90% протезоносителей, что, естественно, зависит от индивидуальных особенностей органов и систем организма, правильного подхода в выборе конструкционного материала и технологического процесса [1,5,6].

Анализ научной литературы, посвященной этой все ещё актуальной проблеме современной стоматологии, в частности, стоматологического материаловедения, свидетельствует о необходимости глубокого изучения роли каждого патогенного фактора осложнений съемного протезирования. Например, комплексные морфологические и гистохимические исследования структурных изменений тканей протезного ложа при ношении съемных пластиночных протезных конструкции из разных материалов дают возможность конкретизирования и уточнения характера и динамики развивающихся патологических процессов в зависимости от вида базисного материала, типа конструкции, технологии изготовления и длительности их ношения [6].

А полученные при этом результаты открывают широкие возможности по разработке и внедрению эффективных методов и средств патогенетической терапии осложнений данного вида стоматологического ортопедического лечения.

Все вышеуказанное послужило причиной проведения экспериментальных и лабораторных исследований, целью которых явилось: определить механизм структурно-функциональных сдвигов в тканях протезного ложа при ношении ортопедических конструкции на базе акриловой пластмассы «Этакрил».

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследования проводили на 10 собаках-дворняжках в возрасте 2-4 лет, которые содержались на обычном рационе вивария. После препарирования опорных зубов под штампованные коронки получали оттиск, после лабораторного этапа изготовления коронок они фиксировались на зубах с помощью цемента.

Оттиск с верхней челюсти получали с помощью индивидуальной ложки из воска, сформированного на отлитой гипсовой модели. После изготовления частичного съемного протеза осуществлялась его припасовка к верхней челюсти и опорным зубам посредством гнутых кламмеров, жестко соединенных с базисом протезов.

Исследования включали морфогистохимический анализ слизистой оболочки протезного ложа экспериментальных животных, которым фиксировали ортопедические конструкции, изготовленные: Б1 группа из «этакрила», БЫ1 группа – из «фторакса» и БЫБЫ группа из литьевого термопласта медицинской чистоты. Материалы-срезы со слизистой забирались на 7, 15 и 30-й день после протезирования.

Для гистологических и гистохимических исследований полученные кусочки сначала фиксировали в 10% нейтральном формалине. Далее фиксированный материал обезвоживался в спиртах восходящей концентрации, уплотнялся и заливался в парафин с дальнейшим изготовлением срезов толщиной 7 мкм. Для морфологического исследования срезы окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону окрашивались коллагеновые волокна, ретикулярные волокна импрегнировались азотно-кислым серебром по Футу [2,3,4].

В криостатных срезах выявлялись активность лактатдегидрогеназы – ЛДГ (нитротетразолиевая реакция по Гессу, Скарнелли и Пирсу, малатдегидрогеназы – МДГ (реакция по Гессу, Скарнелли и Пирсу) на цитоплазмой изоцитрат дегидрогеназы – цИДГ (реакция Нахласа в модификации З Ллойда, сукцинат дегидрогеназы – СДГ (Реакция Нахласа в модификации З.Ллойда), глюкоза 6 фосфат Дегидрогеназы – Г-6-ФДГ (реакция по Гессу, Скарнелли и Пирсу), кислой фосфатазы – КФ и щелочной фосфатазы – (методом Гомори), аденозинтрифосфатазы (АТФГ-аза)

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** На 7-й день после наложения протеза в слизистой оболочке протезного ложа микроскопически наблюдается сглаживание рельефа слизистой оболочки, истончение, а местами полное разрушения поверхностных слоев эпителия, усиление процессов десквамации. Все остальные слои несколько сдавлены. В поверхностных слоях соединительнотканной оболочки отмечается увеличение числа клеток ретикуло-эндомелиальной системы.

В отдельных участках выявляются процессы дезорганизации эпителия. Слои шиповидных клеток во всех участках утолщены и составляют примерно 15-30 слоев. Базальный слой интенсивно окрашен. Пучки соединительнотканых волокон собственного слоя несколько уплотнены между собой, а сосуды сдавлены. Количество названных элементов в эпителии и поверхностных слоях собственно слизистой оболочки уменьшено, главным образом за счет терминальных отделов чувствительных нервных волокон. Выявленные по методу Футу терминалы свободных древовидных и кустиковидных окончаний имеют слабо выраженную дисхромия, чаще в виде гипоимпрегнации, встречаются участки разволокнений и разрывов.

При постановке нитротетразолиевых реакций на окислительно-восстановительные ферменты (ЛДГ, 2-6-ФДГ), а также на гидрогеназу тканевого дыхания (ИДГ, МДГ, СДГ) в участках атрофии и микродеструкции эпителиоцитов отмечается маркировка перечисленных ферментов нестандартным, агрерированным диформазаом, выпадением в осадок монофармазана, явлениями «ферментивной диффузии»

Через 15 суток микроскопически поверхностный слой местами полностью отсутствует, заметен усиленный процесс десквамации поверхностных эпителиальных клеток. Между слоями эпителия нет четкого структурного отличия. Слои шиповатых клеток сильно сдавлены так, что большинство из них имеет уплощенную форму.

В отдельных местах эпителиальные и соединительно-тканые сосочки деформированы, в структуре нервных элементов резко выражены процессы дегенерации. Терминалы большей частью не обнаруживаются. Часть терминалей огрубевшие, имеют очаги набухания, чередующиеся с резким истончением.

Гистохимическими отмечаются явления ферментативной диффузии при выявлении ЛДГ, 2-6 ФДГ, ИДГ, МДГ и СДГ. Аналогичные гистохимические нарушения отмечаются при постановке нитротетразолиевых реакций на окислительно-восстановительные ферменты терминального окисления, НАД-Н и НАДФ-Н – оксиредуктазы, активность которых колеблется от низкой (2+) до умеренной (3+) степени, при этом маркируются крупные комплексы гомогенно-диффузного диформаза или же сплошная диффузия этих ферментов в составе цитоплазмы эпителиоцитов.

Через 30 суток микроскопически отмечаются пролиферативные изменения эпителия вследствие регенерации. Однако в некоторых участках эпителий истончен. Во всех участках слизистой оболочки, особенно в её суббазальном и базальном слоях много пролиферативных клеточных элементов. В большинстве участков собственного слоя слизистой количество мягкотных нервных волокон и их окончаний заметно увеличено по сравнению с предыдущими сроками исследования. Особенно много терминалей в суббазальном, базальном и шиповидном слоях эпителия. Терминалы здесь имеют вид густых малодифференцированных разветвленных сетей, а также компактных и нежных разволокненных клубочков. Последнее свидетельствует о явлениях пролиферации нервных элементов, имеющих нормальную структуру.

Гистохимически выявляется некоторое восстановление количества ЛДГ, МДГ, СДГ. Нами выявляется увеличение содержания окисленного дифармазана в составе эпителиоцитов, маркирующего умеренную активность ИДГ, МДГ, НАД-Н и НАДФ-Н- оксиредуктазы. Однако параллельно в зонах деструкции эпитемальной выстилки выявляется снижение уровня содержания солей свинца, маркирующих гидролитический потенциал неспецифических (КФ или ЩФ 2+) и специфических (АТФ-аза 2+) гидролитических ферментов.

Таким образом, даже на 30-й день после фиксации протеза выявляется перегрузка эпителиального пласта слизистой, в основе структурных нарушений которых лежат грубые сдвиги в энергообразовании и гидролитических процессах. Об этом свидетельствуют угнетение и дислокация активности ликолитических ферментов, дегидрогеназ тканевого дыхания и терминального окисления в эпителиальных клетках. Следовательно, обнаруженные нами структурные и функциональные нарушения в организации многослойного эпителия должны рассматриваться в непосредственной связи с теми структурными и гистохимическими нарушениями, которые имеют место в составе волокнистой соединительной ткани.

## ЛИТЕРАТУРА

1.Василенко З.С. Функциональные и морфологические изменения в слизистой оболочке полости рта и ее рецепторном аппарате под влиянием съемных протезов. Дисс. ... докт. мед. наук. Киев, 1977; 2.Лили Р. Патологическая тех-



ника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1969, 635 с.; 3.Лойда З., Гаспрау Г., Шибир Т. Гистохимия ферментов. М.: Мир, 1982, 271 с.; 4.Цитология ферментов /Под ред. А.А.Покровского. М.: Мир, 1971, 397 с.; 5.Щевченко О.В. Состояние слизистой оболочки полости рта под влиянием частичных съёмных пластиночных протезов. Дисс. ... канд. мед. наук. Полтава, 2004, 136 с.; 6.Knezović Z., Celebic A., Valentic-Peruzović M. et al. A survey of treatment outcomes with removable partial dentures. - Oral Rehabil., 2003, №306, p.847-854.

## Summary

### THE ACTION OF ACRYL RESIN „ETAKRYL” ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CONDITION OF MUCOSE MEMBRANE UNDER DENTURE

*A. Safarov, KH.Muradov*

The performed investigation and its results suggests the pathological changes in the mucose membrane tissue and ferment system at the 7,15 and 30 days after placement of removable acrylic partial prothesis in the upper jaw. So that, the process „fermentative diffusion” have been revealed during determination of some ferment: LDG, 2-6-FDQ, MDG, SDG and etc. Have been found the process of degeneration in the structure of nervous elements and deformation of epythelial and connective tissue' s papilla.

\* \* \*

### ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В НАХИЧЕВАНСКОЙ АВТОНОМНОЙ РЕСПУБЛИКЕ АЗЕРБАЙДЖАНА

*С.С.Ватанха, Ф.А.Марданлы, Н.Б.Гасымова, Н.Б.Алиева, С.И.Джафарова, А.И.Бурджуева  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

В мире ежегодно регистрируется более 1 миллиона случаев рака молочной железы (РМЖ). В каждом конкретном случае однозначно сказать, почему возник РМЖ невозможно. Можно лишь с той или иной степенью достоверности говорить о некоторых факторах. Известно, что причиной появления раковых клеток являются мутации в нормальных клетках молочной железы [5].

Под действием канцерогенов генетический материал в клетках изменяется и в случае РМЖ существует множество факторов его возникновения: повышенный уровень эстрогенов, нарушения менструального цикла, аборт, отсутствие лактации, нарушение деятельности щитовидной железы нарушение работы надпочечников [8].

Около 10% случаев рака молочной железы наследуется в результате изменения генов (мутаций). Наиболее часто происходит изменения в генах BRCA 1 и BRCA 2. В норме эти гены помогают предотвращать рак путем выработки белков не позволяющих клеткам превращаться в опухолевые клетки. Однако, если наследуется измененный ген от одного из своих родителей, тогда имеется повышенный риск РМЖ [8].

Женщин с наследуемой мутацией BRCA, или BRCA 2 имеют 35-85% вероятности развития РМЖ в течении жизни. Также выявлены и другие гены, которые могут приводить к наследуемому РМЖ. К ним относится ген ATM и CHEK2 [5].

Также к группе риска относят больных с ожирением (нарушение метоболического процесса). Выявлена отчётливая взаимосвязь между изменениями биохимических показателей обмена липидов и распространенного опухолевого процесса [7].

Доказано, что развитие опухоли в организме сопровождается изменением процессов депонирования и мобилизации липидов, причём гистологическая структура опухоли не оказывает существенного влияния на характер выявленных изменений [7].

Также наличие большого количества жировой ткани может увеличить уровни эстрогена и повысить вероятность развития РМЖ. Например, риск возникновения рака молочной железы повышен у женщин набравших лишний вес во взрослом возрасте и также жир, расположенный в области талии (это объясняется тем что жировая ткань в различных частях тела отличается по метаболизму) [5].

Перспективные исследования свидетельствуют о том, что пептидные гормоны – инсулиноподобный фактор роста IGF-1 (у пременопаузальных женщин) и пролактин (у постменопаузальных женщин) могут также иметь отношение к развитию РМЖ независимо от эстрогенов.

Недавними лабораторными и эпидемиологическими исследованиями подтверждено существование связи между физиологией ИПФР (IGF, инсулиноподобного фактора роста и риском развития рака [3].

По последним данным ВОЗ, на сегодняшний день в мире ежегодно раком заболевает 10 млн. и по этой же причине умирает приблизительно 6 млн. человек [8].

Злокачественные новообразования представляют собой серьёзную проблему современности, так как в ней сконцентрированы медицинские, социальные, биологические, демографические и другие вопросы, прямо или косвенно связанные с ростом поражаемости населения этими заболеваниями, требующими для своего решения объединений усилий специалистов различных областей фундаментальной и прикладной науки [6].

Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической патологии во всём мире [4].

Высокая заболеваемость РМЖ и продолжающийся рост диктует постоянное изучение эпидемиологических данных, как в отдельных странах, так и проведение сравнительной оценки этих данных с состоянием в других странах [2].

Это позволяет координировать и проводить общие мероприятия по ранней диагностике и более эффективное применение опыта по профилактике онкологических заболеваний [4].

В странах СНГ за последние десятилетия повышение заболеваемости РМЖ остаётся в среднем в пределах 38-42% на женское население. В Азербайджанской Республике РМЖ представляет одну из важнейших как медицинских так и социальных проблем и особый эпидемиологический интерес [4].

Нами было изучено заболеваемость и смертность женщин от рака молочной железы в Нахичеванской Автономной Республике в 2009 году. В качестве анализируемых показателей количественно отображающих заболеваемость РМЖ, были использованы интенсивный и экстенсивный показатели, а также был рассчитан коэффициент летальности, общий коэффициент смертности [3].

Рак молочной железы является первой по частоте заболеваемости среди злокачественных новообразований у женщин. Как видно из таблицы РМЖ является “лидером” среди других злокачественных новообразований.

**Таблица. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями в Нахичеванской Автономной Республике**

Онкологические формы	Экстенсивный показатель, %	Интенсивный показатель на 100 тыс
Всего	100	185,1
РМЖ	21,9*	80,5*
Новообразования кожи	13,9	25,7
Кости и соед. Ткань	6,4	11,8
Лимфомы	5,9	10,8
Трахея, бронхи и легкие	5	9,3

Примечание: \*- по отношению к женскому населению

Как видно из таблицы, наиболее высокие уровни заболеваемости отмечаются у больных с диагнозом рак молочной железы, экстенсивный показатель которого составил 21,9%, а интенсивный - 80,5 на 100 тысяч. Далее в порядке убывания разместились новообразования кожи и рак кости, соединительной ткани, интенсивные показатели которых составили 25,7 и 11,8 на 100 тысяч, соответственно.

На основании данных собранных из историй болезней пациентов, находившихся на стационарном обследовании и лечении в Национальном центре онкологии с гистологическим верифицированным диагнозом РМЖ, можно сказать, что показатель заболеваемости омолаживается. Эту тенденцию можно наблюдать на нижеследующих диаграммах.

Ранжируя материал следует отметить, что пик заболеваемости женщин РМЖ в 2007 г приходится на возраст 50-59 лет (42,8%) в 2008 году на 40-49 лет (56,5%) а 2009 году тоже на возраст 40-49 лет (58,7%). Это говорит об омоложении РМЖ.

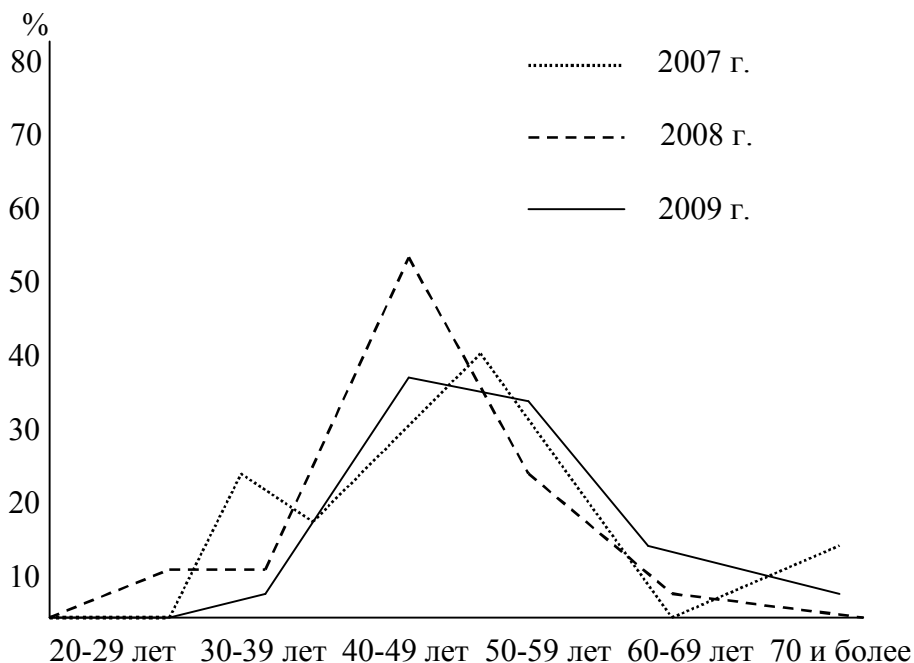
Для прогноза дальнейшей жизни больных большую роль играет стадии заболевания рака молочной железы, которая отражает распространенность процесса. В зависимости от заболевания выделяют 4 стадии. Как видно из рисунка 1 при описании стадий заболевания РМЖ в 2007 г в НАР отмечается наибольший показатель в IV стадии (35,7%). В 2008 году в IV стадии показатель заболеваемости снизился до 8,7% от общего числа. В 2009 году наиболее высокий показатель заболеваемости РМЖ приходится на III стадию (58%).

Анализируя данные по смертности за 2008 и 2009 гг., следует отметить, что в 2008 г летальность от всех злокачественных новообразований составила 11,9%, из которых 2,6% составляет рак молочной железы. В 2009 году летальность от всех злокачественных новообразований составила 5,5%, из которых 2,1% составляет рак молочной железы.

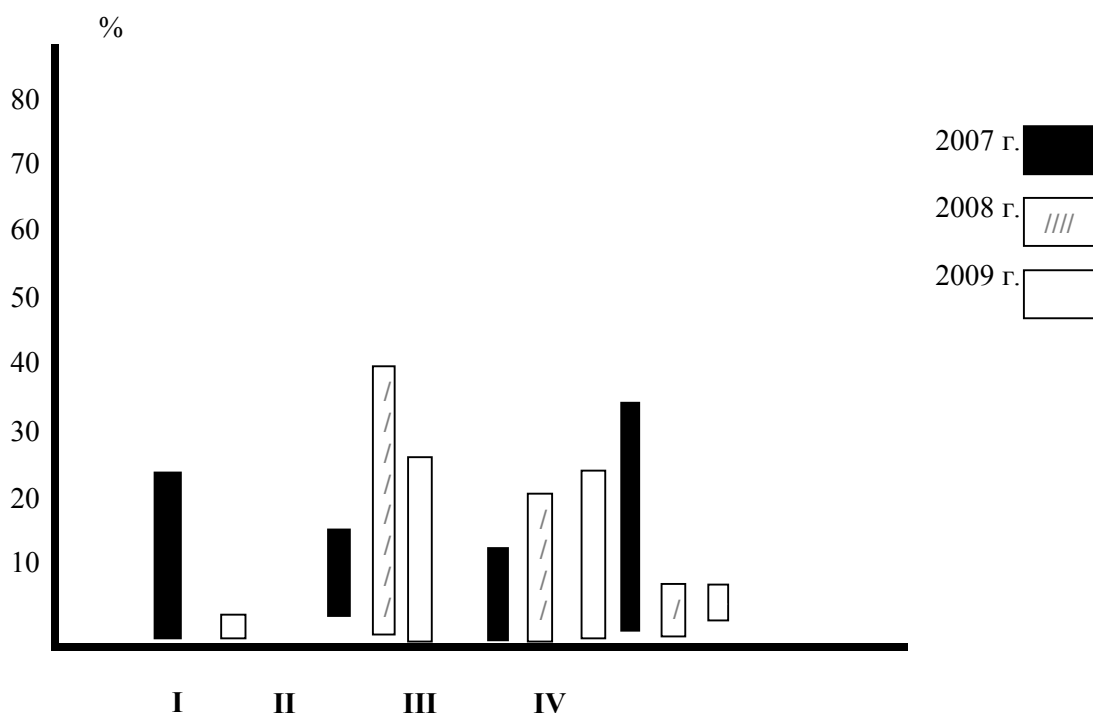
При расчете показателя смертности в 2008 году всех злокачественных новообразований составила 71,2, причем на долю рака молочной железы приходится 8,5. В 2009 г общее количество составило 51,9, а РМЖ - 7,4.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

В структуре онкологической заболеваемости в Нахичеванские Автономной Республике рак молочной железы занимает первое место среди женского населения.



**Диагр. Заболеваемость больных РМЖ в зависимости от возраста**



**Рис. Заболеваемость женщин РМЖ в зависимости от стадии заболевания в Нахичеванские Автономной Республике**

Среди всех злокачественных форм новообразований наиболее высокий показатель экстенсивности и интенсивности отмечен при раке молочной железы.

Отмечается высокий показатель диагностики ранних форм РМЖ. В 2007 году наибольшее количество больных диагностированных в IV стадии (35,7%). В 2008 и 2009 гг. во II (43,5%) и в III стадии (58%).

В предыдущих годах пик заболеваемости рака молочной железы приходился на 50-59 лет. В 2008 и 2009 гг. возрастная группа 40-49 лет является наиболее уязвимой в риске возникновения злокачественных новообразований. Это говорит об омоложении РМЖ.

Наблюдается уменьшение коэффициента летальности и смертности в 2009 г.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А. и др. – Мат-лы 4 съезда онкологов радиологов СНГ, 2006, с.62-63; 2. Баженова А.П., Островцев Л.Д., Хаханашвили Г.И. РМЖ.: Медицина, 1985; 3. Биглхол Р., Бонита Р., Кельстрем Й. - Основы эпидемиологии, 1994, с.28-34; 4. Брюзгин В.В. - Опухоли женской репродуктивной системы, 2007, №3, с.6-104; 5. Лекции онколога Д.А. Краснжкома. - <http://www/lood.ru/breast-cancer/>; 6. Марданлы Ф.А., Алиева Н.Б., Бурджуева А.И. и др. – Азерб. ж онкологии, 2007, №2, с.104; 7. Оруджли Р.Н. Липидный обмен при злокачественном росте опухоли и возможный механизм его нарушения. Баку, 1995, с.9-10; 8. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб., 2006, с.5,7,19-20; 9. Эюбов А.К. Эпидемиология рака молочной железы в городе Баку. Дисс. ... канд. мед. наук. 1996.

#### Summary

### DISEASE AND DEATH RATE FROM THE CANCER OF THE MAMMARY GLAND IN NAXICHEVAN AVTONOMY REPUBLIC OF AZERBAIJAN

*S. Vatankha, F. Mardanli, N. Qasimova, N. Aliyeva, S. Jafarova, A. Burjueva*

Disease and death rate by a mammary gland cancer in Naxichevan Avtonomy Republic is studied. In Naxichevan Avtonomy Republic the mammary gland cancer wins first place in structure of on-

cological disease among the female population. The epidemiological characteristic of a mammary gland is given.

\* \* \*

## SÜD VƏZİSİ XƏRÇƏNGİNİN DİAQNOSTİKASININ MÜASİR ASPEKTLƏRİ

*S.S.Vətənxə, L.B. Musayeva*  
*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Süd vəzisi xərçənginin erkən diaqnostikası problemi bugünkü gün üçün onkologiyada və, ümumiyyətlə, kliniki təbabətdə ən aktual problemlərdən biridir. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) məlumatına əsasən, dünyada hər il 1 milyona yaxın süd vəzisi xərçənginin (SVX) yeni hadisələri aşkar olunur, bununla belə, hər 15 dəqiqədən bir süd vəzisi xərçəngi, orta hesabla, 5 qadında qeydə alınır, bir qadın isə həmin xəstəlikdən vəfat edir [8]. Azərbaycanda süd vəzisi xərçəngi ilə xəstələrin faiz dərəcəsi qeydiyyatda olan onkoloji xəstələrin ümumi sayından 24% yaxın təşkil edir. Hər il ilkin süd vəzisi xərçənginin 1000 artıq hadisəsi qeydə alınır. Qadınlar arasında SVX ölüm faizinin xüsusi çəkisi 10000 xəstələnmə hadisəsinə təxminən 1% təşkil edir. Azərbaycanda süd vəzisi xərçəngindən ölüm hadisələrinin əksəriyyəti skrining tədbirlərinə cəlb edilməyən qadınlarda müşahidə olunmuşdur, və bunun nəticəsi olaraq, həmin qadınlara diaqnoz vaxtında qoyulmamışdır.

1997-ci ilin mart ayında American Cancer Society (ACS) tərəfindən skriningin aparılması üzrə yeni tövsiyələr təqdim edilmişdir. Bunlara əsasən, əsas skrining rentgenomammoqrafiyası (RMQ) 40 yaşından aparılmalıdır. SVX üzrə risk qrupuna aid qadınlarda skrining mammoqrafiyasının aparılması 10 il əvvəl (30 yaşından başlayaraq, lakin 25 yaşdan əvvəl olmamaq şərti ilə) göstərilir. Əmizdirən qadınlar, hamilələr və yeniyətmələr istisna təşkil edir, bunlara mammoqrafiya ciddi göstəricilər əsasında təyin olunur [7]. Beləliklə, skrining RMQ üçün əsas yaş qrupunu 40 yaşından yuxarı olan qadınlar təşkil edir. Süd vəzisi xərçənginin müxtəlif formaları dəyişən inkişaf sürətlərinə malikdirlər, onlardan bəziləri kifayət gəddər tez böyüyür, digərləri isə - daha ləng inkişaf edirlər. Lakin cavan qadınlarda tez-tez rast gəlinən sürətlə inkişaf edən şişlərin vaxtında aşkar etməsi üçün hər il skriningin aparılması tövsiyə olunur.

Skrining RMQ SVX ölüm faizinin minimum 25-30% azaldılmasına imkan yaradır, İsveçdə isə həmin göstərici 36-44% çatır. Digər müəlliflərin məlumatlarına əsasən, kütləvi skrining müayinələri zamanı xərçəngin 15-20% hadisələri, ümumiyyətlə, gözdən qaçırılır, müşahidələrin 30% qədər hissəsini isə vizualizasiya zamanı mötəbər olmayan əlamətlərin müşahidə olunması səbəbindən şübhəli hesab etməyə məcburiyyət yaranır. Bu səbəbdən diaqnostika avadanlığının, o cümlədən rentgenoloji müayinə üsulları arasında daha möhkəm mövqə tutan rəqəmsal RMQ işləməsi və təkmilləşdirilməsi davam etdirilir. Bostonda Mərkəzi Şəhər Xəstəxanasında alimlər qadınlar arasında süd vəzisi xərçənginin skrininginin aparılması üçün ən münasib müddətlərin qiymətləndirilməsi məqsədi ilə kompyuter vasitəsilə modelləşdirmə üsulunu istifadə etmişdirlər. Onlar əvəllər aparılan tədqiqatlarda müəyyən edilmiş xərçəngin böyümə sürətlərini əsas tutaraq, onları hazırkı modelə tətbiq etmişdirlər. Onlar hesablamışdılar ki, skriningin aparılması zamanı hər bir əlavə il üçün süd vəzisi xərçəngindən ölüm faizinin 22% azalması müşahidə olunmuşdur, müayinələrin hər il aparılması zamanı isə ölüm faizinin azalması göstəricisi 51% təşkil etmişdir [3].

Hər il aparılan skriningin əks tərəfi - radiasiya təhlükəsi, hiperdiaqnostika (yanlış müsbət nəticələr) və bunlarla bağlı psixoloji nəticələri kimi mammoqrafiyanın və şüa diaqnostikasının digər üsullarının neqativ aspektləri hesab olunur. Həmin məsələlərə ayrı-ayrılıqda nəzər salaq:

- Məlumdur ki, olduqca yüksək dozalarda radiasiyaya məruz qalan qadınlarda süd vəzisi xərçəngi ilə xəstələnmə göstəricisi daha yüksəkdir. Süd vəzisi üçün orta doza bir ekspozisiya zamanı 2 mQr təşkil edir. Süd vəzisi xərçənginin təhlükəsinin artması ikitərəfli (2 proyeksiyada) mammoqrafiya zamanı müşahidə olunur və 45 yaşında olan qadınlarda 0,0055% təşkil edir. Mammoqrafiyanın faydası dərhal reallaşır, mümkün olan əlavə təsirləri isə - 20-30 ildən sonra özünü büruzə verə bilər. Hər il aparılan mammoqrafiya nəticəsində qadınlarda süd vəzisi xərçənginin əmələ gəlməsini sübut edən mötəbər dəlillər indiyə qədər mövcud deyil.

- Müayinələrin yanlış müsbət nəticələri səbəbindən baş verən psixoloji təsirlər şişirdilmişdir. 100 yaxın qadın arasında aparılan sosioloji sorğunun nəticələri göstərmişdir ki, qadınların 63% heç olmasa bir həyatın qorunması üçün 500 və ondan da artıq yanlış müsbət nəticələrə razıdırlar. Süd vəzisi xərçəngindən ölüm stressi skrining nəticəsində istənilən stressdən üstündür.

Baxış və palpasiya üçün əlverişli olan orqanda xərçəngin əmələ gəlməsi zamanı onun vaxtında müəyyən edilməsi tam mümkün ola bilər. Lakin, kliniki onkologiyanın təcrübəsi göstərdiyi kimi, diaqnoz qoyulması zamanı vaxtı ötmüş hadisələrin faiz dərəcəsi 30-40% çatır. Bu cür hallar süd vəzisinin bədxassəli yenitörəmələrinin kliniki, rentgenoloji, sonoqrafik və patomorfoloji formaların təzahürlərinin müxtəlifliyi səbəbindən baş verir, bu isə, öz növbəsində, düzgün diaqnoz qoyulmasını çətinləşdirir və, müəyyən dərəcədə, müalicənin uğursuz nəticələrini izah edə bilər. İndiki dövrdə müasir şüa müayinə üsullarından istifadə etməmiş, SVX klinikaya qədər formaların diaqnostikasına diqqətli cəlb etmək mümkün deyil.

Hal-hazırda dünyada əksəriyyət hallarda qadın süd vəzisinin diaqnostikası məqsədi ilə bir sıra vizualizasiya üsullarından istifadə olunur, onların arasında ən əsası – “qızıl standart”, ən köhnə və etibarlı üsul sayılan rentgenomammografiya (RMQ) hesab olunur (rentgenoloji proyeksiyalı mammoqrafiya, plyonkalı (analoq) yaxud rəqəmsal). Həmin müayinə üsulu 30 ildən artıqdır ki, istifadə olunur. Mammoqrafiya süd vəzilərinin obyektiv qiymətləndirilməsi üsuludur və 95% hallarda süd vəzilərində baş verən patoloji dəyişikliklərin vaxtında diaqnostikasına imkan yaradır. Bu səbəbdən, digər diaqnostika üsullarından fərqli olaraq, mammoqrafiya süd vəzisi xəstəliklərinin skrininginin əsas üsulu hesab olunur. Klinikaya qədər inkişaf fazasında palpasiya olunmayan törəmələrin, mastopatiyanın diffuz və düyünlü formaları zəminində bədxassəli şişlərin aşkar olunmasında həmin müayinə üsulunun rolu olduqca böyükdür. Həmin müayinə üsulu diaqnoz vaxtında qoyulmasına, xəstəliyin quruluş xüsusiyyətlərinin müəyyən edilməsinə, onun gedişinin qiymətləndirilməsinə və xəstələr üzərində nəzarətin aparılması zamanı arzuolunmaz dəyişikliklərin müəyyən edilməsinə imkan yaradır. Gec reproduktiv və klimakterik dövrlərdə qadınlar üçün səciyyəvi olan piy involyusiyası zəminində mammoqramlarda 0,2-0,3 sm ölçüdə olan yenitörəmələri aşkar etmək mümkündür, bu zaman müəyyən etmə dəqiqliyi 95-98% çatır [5].

Mammoqrafiyanın əsas üstünlükləri aşağıdakılardır:

- süd vəzisinin polipozisiyalı təsvirinin əldə etməsi mümkünlüyü
- ən yüksək məlumat vermə imkanları (həssaslığı - 95% qədər, spesifikliyi – 97% qədərdir)
- palpasiya olunmayan törəmələrin vizualizasiya imkanları (düyün, quruluşun yerli bağışkeilli yenidən qurulması, mikrokalsinatların toplanması şəklində)
- bir sıra xəstəliklərin həm diaqnostikası, həm də müalicəsi məqsədi ilə istifadə olunan geniş spektrdə invaziv və qeyri-invaziv metodikaların (aspirasiyalı biopsiya, kistaların sklerozlaşdırılması, duktoqrafiya, şişin toxumadaxili markalanması və s.) icra etməsi mümkünlüyü
- mammoqram üzərində süd vəzisinin təsvirinin dinamikada obyektiv müqayisəli təhlilinin aparılması mümkünlüyü.

Rentgenoloji mammoqrafiyanın qüsurları aşağıdakılardır:

- doza gərginliyi (hər şəkil üçün – 0,15-0,2 mZv)
- retromammar sahəsinin tədqiq olunmasının çətinliyi
- süd vəzisinin mənzərəsinin dolğunluğu, o cümlədən 6% qədər rentgenoneqativ SVX zamanı həmin üsulun məlumatlılığının azalması (mammoqrafiyanın bu cür nəticələri “yanlış mənfə” adlandırılır) [2].

Cavan qadınlarda mammoqrafiya zamanı yanlış nəticələrin səbəbləri aşağıdakılardır: şişin sıx fibroqlandulyar kompleksin kölgəsi arxasında gizlənməsi, fibroz-kistoz mastopatiyanın mövcudluğu, aybaşının ikinci yarısında rentgenoqrafiyanın aparılması, laktasiya dövrü, süd vəzisinin iltihab xəstəlikləri, həmçinin süd vəzilərinin səhv mövqedə yerləşdirilməsi və onların qeyri-adekvat kompressiyası.

Rəqəmsal mammoqrafiya rentgenoloji mənzərəsi dolğun olan süd vəzisinin müayinəsi zamanı diaqnostik çətinliklərin bir qədər azalmasına imkan yaratmışdır. Parlaqlığın və aydınlığın səviyyəsinin dəyişdirilməsi, təsvirin inversiyası, lazım olan sahələrin ayırmaq böyüdülməsi nəticəsində həmin müayinə üsulu dəqiq və hərtərəfli diaqnostikanın aparılmasına imkan yaradır. Bu səbəbdən indiki dövrdə analoq mammoqrafiyası digital mammoqrafiyadan geridə qalır. Rəqəmsal təsvirinin aydınlığı və rentgenoloji mammoqrafiya plyonkasının arasında olan fərqlərlə (müvafiq olaraq, 1 mm 6-15 xətt cütləri və 1 mm 33 qədər xətt cütləri) bağlı çətinlikləri tədricən aradan qaldırmaqla, texniki tərəqqi nəticəsində rəqəmsal müayinələrin aparılması üçün nəzərdə tutulmuş avadanlıq sürətlə inkişaf edir.

Məlumdur ki, SVX hadisələrinin əksəriyyəti süd axarların epitel qatından inkişaf edir. Axardaxili papillomaların və kistaların, həmçinin axardaxili xərçəngin müxtəlif növlərinin aşkar olunmasına imkan yaradan rentgenokontrast mammoqrafiya – duktoqrafiya axarların müayinəsində qəbul edilmiş metodikalardan biri hesab olunur. Duktoqrafiyanın aparılması üçün əsas göstəriş – bir qayda olaraq, bir axardan müşahidə olunan birtərəfli patoloji hemorragik ifrazatın mövcudluğudur. Gilədən qanlı ifrazatın müşahidə olunması zamanı axardaxili xərçəngin ehtimalı 2-28% arasında dəyişir. İfrazatın sitoloji müayinəsi yüksək spesifikliyə malik deyil, sitoloji müayinənin yanlış mənfi nəticələrinin sayı isə 18% qədər çata bilər [6].

Son kliniki tədqiqatlar göstərmişdir ki, süd vəzisinin toxuması bərkimiş olan qadınlarda süd vəzisi xərçənginin əmələ gəlmə təhlükəsi daha yüksəkdir – məsələn, 2009-cu ilin noyabr ayında American College of Radiology tərəfindən dərc edilmiş kiniki tədqiqatlar həmin qadınlarda, süd vəzisi toxumasının sıxlığı nisbətən az olan qadınlarla müqayisədə, təhlükənin 4 dəfə artmasını göstərmişdir [1]. Süd vəzisi toxumasının rentgenoloji təsviri dolğun olan qadınlarda əlavə olaraq, USM, MRT kimi müayinə üsullarından istifadə olunur.

Şüa gərginliyi ilə müşayiət olunmayan ultrasəs müayinəsi (USM) lokalizasiyadan asılı olmayaraq patoloji prosesin vizualizasiyasına, maye tərkibli və solid törəmələrin ayırd edilməsinə, az invaziyalı nişanə müdaxilələrin aparılmasına imkan yaradır.

USM zərərsizliyi və istifadə olunmasının sadəliyi gənc, hamilə və laktasiya dövründə olan qadınlarda süd vəzisi xəstəlikləri zamanı onun ilkin diaqnostika üsulu kimi istifadə olunmasına imkan yaradır. Həmçinin, USM güclü inkişaf etmiş fibroqlandulyar kompleksi və fibroz-kistoz mastopatiya zamanı müşahidə olunan yenitörəmələrin aşkar olunması və differensial diaqnostikanın aparılması üçün səmərəli müayinə üsulu hesab olunur. Üçölçülü təsvirinin əldə edilməsi mümkünlüyünü yaradan müasir ultrasəs avadanlığının kliniki təcrübəyə tətbiq edilməsi süd vəzisi xəstəliklərinin şüa diaqnostikasında yeni bir dövr yaratmışdır. Xərçəngin müxtəlif formaların diaqnostikasında USM həssaslığı yenitörəmənin histoloji quruluşundan asılıdır və 68-100% arasında dəyişir. Süd vəzisinin bədxassəli və xoşxassəli yenitörəmələrinin diaqnostikası və differensial diaqnostikası üçün mühüm məlumatları qan dövranının rəngli doppler xəritəçiliyi (RDX) verə bilər. Həmin müayinə üsulunun mahiyyəti real zaman miqyasında bədəndə hərəkətdə olan bütün mayələrin vizualizasiyası və onların hərəkətinin təhlil olunması mümkünlüyündən ibarətdir. RDX eyni zamanda qan dövranının üç parametrisini: istiqamətini, sürətini, xüsusiyyətini (həmcinslik və burulğanlıq) qiymətləndirir və B-rejimində skanerləşdirmə zamanı gözlə görünməyən ən kiçik damarların eyniləşdirilməsinə imkan yaradır.

Məlumdur ki, istənilən diaqnostika üsulu qəti hesab oluna bilməz. USM imkanları bir sıra exoqrafiya əlamətlərinin qeyri-spesifikliyi ilə məhdudlaşır. USM diaqnostika imkanlarının məhdudluqları – preinvaziv karsinomaların, piy involyusiyası əlamətləri olan xəstə qadınlarda ölçüləri 1 santimetrdən kiçik olan, palpasiya olunmayan invaziv karsinomaların müəyyən edilməsində müşahidə olunan çətinliklərdir, lakin RMQ və USM birgə istifadə olunması 100% həssaslığın əldə edilməsinə imkan yaradır [3].

American Cancer Society tərəfindən 2007-ci ilin mart ayında süd vəzisi xəstəliklərinin erkən aşkar olunması üçün yeni prinsiplər dərc edilmişdir. Məqalədə qeyd edilmişdir ki, SVX əmələ gəlmə təhlükəsi yüksək olan (ömürlük təhlükə 20% artıq olan) qadınlarda hər il süd vəzilərinin MRT və mammoqrafiyası aparılmalıdır.

Süd vəzilərinin MRT əhəmiyyəti kliniki təcrübədə artmaqda davam edir. MRT digər şüa müayinə üsulları ilə müqayisədə danılmaz üstünlükləri – şüa gərginliyinin olmaması, rentgenoloji təsviri dolğun olan və əməliyyatdan sonrakı çapıqlarla deformasiyaya uğrayan süd vəzilərinin, regional limfa kollektorlarının və ətraf yumşaq toxumalarının müayinəsini mümkünlüyü hesab olunur. Həmçinin, MR mammoqrafiya kosmetik və rekonstruktiv əməliyyatlardan sonra süd vəzilərinin müayinəsi zamanı seçmə üsulu hesab olunur (rentgenoloji mammoqramların interpretasiyasını çətinləşdirən silikon implantlarla qadınlarda skrining diaqnostika üsuludur). Kontrast maddənin yeridilməsi ilə müşayiət olunan dinamik MRM gizli həcmi törəmələrin aşkar olunmasına, törəmənin xüsusiyyətlərinin müəyyən edilməsinə, xərçəng prosesinin mərhələsinin daha dəqiq müəyyən edilməsinə imkan yaradır. Təəssüflər olsun ki, MRT aparılmasına bir sıra qəti və nisbi əks göstərişləri mövcuddur.

MRT aparılması üçün qəti əks göstərişləri aşağıdakılardır:

- ritmin süni rəhbərinin mövcudluğu, ağciyərlərin süni ventilyasiyasının aparılması
- yekə ferromaqnit implantantların, qəlpələrin mövcudluğu

- qan damarların üzərində metal pərçimlərin, sıxacların mövcudluğu.

Döş sümüyünün üzərində tantal pərçimlərin mövcudluğu müayinənin aparılması üçün əks göstəriş deyil, lakin təsvirin keyfiyyətini aşağı sala bilər.

MRT aparılması üçün nisbi əks göstərişləri aşağıdakılardır:

- klaustrofobiya
- epilepsiya, şizofreniya
- hamiləlik (ilk üç ayı)
- maqnit metalların mövcudluğu (toxumaların yerli isinməsi baş verə bilər)
- xəstənin çox ağır vəziyyətdə olması.

Bundan əlavə, həmin üsulun tətbiq edilməsində ciddi məhdudiyyətlərdən biri onun bəhə olmasıdır, həmçinin yüksək polyuolu (1,5T) maqnit-rezonans tomoqrafların və süd vəzilərinin müayinəsi üçün nəzərdə tutulmuş xüsusi çarxların sayının məhdud olmasıdır. Gen anomaliyaların mövcud olub-olmamasının müəyyən edilməsi üçün nəzərdə tutulmuş testlərin müsbət nəticələri ilə xəstələrdə (irsi xərcəng), xərcəngin okkult formaları zamanı, həmçinin ciddi dishormonal dəyişikliklər zəminində xərcəngin multifokal və multisentrik növlərinə şübhə yarandıqda MRT aparılması daha tez-tez hallarda göstərişdir [4].

Rentgenoloji kompyuter tomoqrafiyası (KT) süd vəzisinin yenitörəmələrinin aşkar olunmasında köməkçi diaqnostika üsullarına aiddir, çünki bir sıra mövqelər üzrə ənənəvi RMQ əhəmiyyətli dərəcədə geridə qalır. Süd vəzisinin yenitörəmələrinin KT-əlamətləri, ümumiyyətlə, onların mammoqrafik təsvirinə oxşardır, lakin KT zamanı əks olunmayan incə xırdalıqların (xüsusilə, mikrokalzinatların) daha az olması müşahidə olunan dəyişikliklərin əsil mahiyyətinin ayırd edilməsinə ciddi maneçiliklər törədir. Həmin diaqnostika üsulu palpasiya olunmayan yenitörəmələr zamanı az məlumatlıdır, xəstə qadına yüksək şüa gərginliyi ilə müşayiət olunur.

Yaxın vaxtlara qədər süd vəzisinin yenitörəməsinin əsas verifikasiya üsulu əməliyyat masası üzərində aparılan sektoral rezeksiya olmuşdur. Lakin cərrahi yolu ilə aparılan biopsiya süd vəzisinin kosmetik qüsurlarının əmələ gəlmə təhlükəsi ilə tez-tez müşayiət olunur, həmçinin xoşxassəli törəmələrin diaqnostikasında məcburi müayinə üsulu hesab olunmur.

Yüksək keyfiyyətli RMQ və USM tətbiq edilməsi palpasiya olunmayan törəmələrin aşkar olunması ilə nəticələnmişdir, bu isə, öz növbəsində, cərrahi müdaxilə olunmadan, onların morfoloji quruluşunun verifikasiyası üçün nəzərdə tutulmuş az invaziyalı üsulların işləyib hazırlanmasına təkan vermişdir. Şüa müayinə üsullarının nəzarəti altında aparılan az invaziyalı müdaxilələrin həyata keçirilməsi üçün nəzərdə tutulmuş yüksək dəqiqliyə malik avadanlığın tətbiq edilməsi materialın alınması zamanı səhvlərin ehtimalını minimuma endirmişdir. Differensial diaqnostika və verifikasiya məqsədi ilə aparılan az invaziyalı proseduraların yerinə yetirilməsi zamanı şüa diaqnostika üsullarının arasında USM ən sadə və əlverişli hesab olunur. Bədxassəli prosesə şübhəli olan, USM zamanı vizualizasiya olunmayan törəmələr rentgenoloji nəzarət altında stereotaksik qurğular üzərində müayinənin aparılması üçün əsas substrat hesab olunurlar. Müasir rentgenoloji rəqəmsal avadanlığı süd vəzində maraqlı doğuran sahələrdən 90-100% dəqiqliklə sitoloji və histoloji materialın əldə edilməsinə imkan yaradır.

Stereotaksik biopsiyanın icra edilməsi məqsədi ilə standart mammoqrafik qurğulara əlavə olaraq həm analoq, həm də rəqəmsal artırılmalara və xüsusi üfüqi masalara işləyib hazırlanmışdır.

Diaqnozun əməliyyatdan əvvəl morfoloji verifikasiyasına ehtiyacı onkoloji təcrübəyə neoadyuvant terapiya üsullarının tətbiq edilməsi ilə birbaşa bağlıdır, bu isə, öz növbəsində, onkoloji xəstələrin 5-illik yaşama göstəricilərinin, orta hesabla, 10,2% yaxşılaşdırılmasına imkan yaratmışdır. Nazik iynə vasitəsilə aparılan aspirasiyalı və avtomatik trepan-biopsiya - süd vəzisinin patoloji törəmələrindən və sahələrindən morfoloji materialın alınması üçün ən geniş yayılmış metodikalardır. Nazik iynə vasitəsilə aparılan aspirasiya yüksək diaqnostik effektivliyə malikdir və süd vəzisinin düyünlü törəmələrinin verifikasiyasının standart üsulu hesab olunur. Lakin avtomatik trepan-biopsiya daha yüksək laborator potensiala malikdir. Bəzən nəinki diaqnostika, hətta müalicə prosedurası kimi çıxış edə bilən trepan-biopsiyanın aspirasiya ilə birgə istifadəsi trepan-biopsiyanın bir növü hesab olunur.

Elastoqrafiya – süd vəzisi toxumalarının quruluş dəyişikliklərinin differensiasiyası üçün nəzərdə tutulmuş yeni, təhlükəsiz metodikadır. Toxumanın elastikliyinin vizualizasiyasını birbaşa US- və MR-mammoqrafiya vasitəsilə həyata keçirmək olar. US-elastoqrafiya vasitəsilə toxuma strukturlarının gərilmə qabiliyyəti qiymətləndirilir. Həmin müayinə üsulu ultrasəs dalğasının elastikliyə görə bir-birindən fərqlənən strukturlardan cürbəcür əks etdirilmə qabiliyyətinə malik olduğuna əsaslanır. MR-



mammoqrafiya mexaniki dalğanın hesabına toxumanın gərilmə qabiliyyətini göstərir. Həmin müayinə üsullarının tətbiq edilməsi əvəllər istifadə olunan invaziyalı metodikaların sayının əhəmiyyətli dərəcədə azalmasına gətirib çıxara bilər. American Society of Radiologists tərəfindən verilmiş məlumatlara əsasən, elastoqrafiyanın nəticələri 98% hallarda trepan-biopsiyanın və nazik iynə vasitəsilə aparılan aspirasiyalı biopsiyanın nəticələri ilə təsdiq olunmuşdur.

Yuxarıda adı çəkilən bütün müayinə üsullarına əlavə olaraq, SVX diaqnostikasında istifadə olunan radionuklid üsullarının əhəmiyyətini qeyd etmək lazımdır. Ssintimammoqrafiya süd vəzisinin bədxassəli yenitörəmələrinə yüksək həssaslığa malik diaqnostik radiofarmpreparatların (99 mTc-metoksi-izobutilizonitrit) süd vəzisi toxumasında paylanması qiymətləndirilməsinə əsaslanır.

Pozitron-emissiya tomoqrafiyası SVX uzaq metastazlarının ilkin diaqnostikası üçün əvəzolunmaz müayinə üsulu hesab olunur.

Beləliklə, diaqnostika prosesinin müəyyən edici amili - törəmənin aşkar olunması, göstəricilərin interpretasiyası və patoloji prosesin inkişafının qiymətləndirilməsi mümkünlüyünü optimallaşdıran müayinə metodikasının seçimi hesab olunur.

## ƏDƏBİYYAT

1. Семизоров В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы. М., 2009, с.18-21; 2. Терновой С.К., Абдурагимов А.Б. Лучевая маммология. М., 2007, с.36; 3. Труфанов Г.Е. Руководство по лучевой диагностике заболеваний молочных желез. СПб., 2009, с.51; 4. Труфанов Г.Е., Серебряков С.Е., Южно Е.А. МРТ в маммологии. СПб., 2009, с.38; 5. Фишер У., Баум Ф., Люфтнер-Нагель С. Лучевая диагностика заболеваний молочных желез. М., 2010, с.20; 6. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Маммология. Национальное руководство. М., 2009, с.61-70; 7. Roth-Gardner G. Mammographie - Handbuch für die tagliche Praxis. Stuttgart: Thieme, 2002, p.35-38; 8. Wenely Y.Chen, Andrew Wardly. Breast Cancer. Toronto, 2007, p.41.

## S u m m a r y

### MODERN ASPECTS OF THE DIAGNOSTICS OF THE BREAST CANCER

*S.Vatanka, L.Musayeva*

Nowadays, the Problem of the early diagnostics of the breast cancer is one of the most actual problems in oncology and clinical medicine as a whole. Screening diagnostic methods allow to reduce death-rate from breast cancer on 25-30% as minimum. Choosing right diagnostic method is the defining factor, which optimize possibility of the determination of the formation, interpretation and estimations of the pathological process development.

\* \* \*

### KİŞİLƏRDƏ SÜD VƏZİSİ XƏRÇƏNGİNİN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

*C.Ə.Əliyev, R.C.Cəfərov*  
*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Kişilərdə süd vəzisi xərçəngi nisbətən az təsədüf edilən onkoloji xəstəliklərdən olmaqla, statistik məlumatlara görə, 0,5-1% qədər hallarda qeydə alınır [1,3].

Belə ki, ilk dəfə XIV əsrdə inqilis cərrahi John Arderne ona müraciət etmiş bir keşişdə həmin xəstəliyin simptomlarını aşkar etmişdir. Bu xəstəliyə aid ilk geniş məlumat isə 1720-ci ildə Hophberg şəhərində Zaurentius Heiter tərəfindən nəşr olunmuş monoqrafiyada öz əksini tapmışdır.

Sonralar bir sıra əcnəbi alimlər (P.Poirier, 1883; B.Gchuchardi, 1885; W.Williams, 1889; V.Butkevic, 1908, V.Boqolyubov, 1911; N.Rufanova, 1922 və b.) bu barədə bəzi məlumatlar vermişlər.

Süd vəzisi ektodermmanın bazal hüceyrələrindən törəyərək, apokrin vəzilərinin rüseyminə bənzər olan dəri derivatları rüseymlərinin differensiasiyası nəticəsində inkişaf etdiyi ehtimal olunur.

Kişi və qadın süd vəziləri, embrionun II ayında onun qarın və ya döş divarının süd xəttində yerləşən IV cüt nöqtələrdən əmələ gəlir. Kişilərdə bu, rudimentar vəzi olmaqla, yeni doğulanların süd vəzilərinin histoloji quruluşuna bənzəyir.

Cinsi inkişaf dövründə hər 2 cinsdən olan şəxslərdə süd vəzilərin forması, histoloji quruluşu və ölçüləri, demək olar ki, eyni olur. Kişilərin süd vəzilərinin anatomik quruluşu bir sıra hormonların onlara təsirindən asılı olaraq dəyişir.

Yenidoğulan uşaqların 60-70% qədərində süd vəziləri ilk günlərdən böyüyərək süd ifraz etməyə başlayır. Həmin südün morfoloji və biokimyəvi müayinələrinin nəticələri laktasiya dövründə olan qadınların südünün tərkibi ilə eyni olduğu sübuta yetirilmişdir (И.Островская и др., 1988).

Yenidoğulanlarda süd axarlarında süd qalaktostaz əmələ gətirərək sonralar axacaq epitelisinin atrofiyası və axarların ektoziyası ilə nəticələnir.

Kişilərdə süd vəzilərinin II fizioloji böyüməsi oğlanların cinsi yetişmə dövrünə (10-26 yaş) təsadüf edir ki, bu "pubertat ginekomastiya" adlanır.

Bunun əsasını vəzi toxumasının hipofizar və steroid hormonların sürətli sekresiyasına olan həssaslıq təşkil edir. Bu zaman hipofizin hormonları: somatotropin və prolaktin, eyni zamanda estradiolun bu vəziyyətin patogenezinə müəyyən rolu olduğu qeyd edilir [2,4,6].

Kişilərdə süd vəzilərinin böyüməsinin III dövrü. 60-65 yaşdan sonrakı dövrə təsadüf edir ki, bu dövr "invalyutiv mastopatiya" adlanır. Bu dövrdə yenidən axar sistemi və birləşdirici toxuma süd vəzisi toxumasında artaraq onun əsasını təşkil edir. Buna səbəb, xayıarda fibroz prosesin artması ilə əlaqədar androgenlərin hasilatların azalması və estrogenlərin artması guman edilir (И.Островская, Л.Островцев, О.Ефимова, 1988).

Kişilərdə süd vəzilərinin patologiyası, onun anatomik quruluşu ilə əlaqədar müayinə üçün asan və əlverişli (vizual və palpator müayinələr) olmasına baxmayaraq, xərçəngin ilkin mərhələlərini yalnız 35-45% pasientlərdə aşkar etmək mümkün olur. 50-60% artıq xəstələrdə isə xəstəlik yerli yayılmış mərhələlərdə təsadüf edir. Bu vəziyyət bir tərəfdən xəstələrin özlərinin müvafiq informasiyalarının olmaması, digər tərəfdən isə ümumi müalicə müəssisələrinin həkimlərinin onkoloji ehtiyatsızlığı üçüncü baş verir.

Ədəbiyyatda olan məlumatlara görə, kişilərdə rast gəlinən süd vəzisi xəstəliyi ilə müraciət edən xəstələrin 6-30% anamnezində travmanın, qohumlarda onkoloji xəstəliklərin olmasının, 12-40% - isə ginekomastiyanın olması faktları ilə əlaqəli olduğunu qeyd edirlər [7,8].

Kliniki simptomların ən əsasını süd vəzində şiş törəməsinin olması dəridə "umbilikasiya", gilənin içəri batması və ya başqa formada deformasiyası, xoralaşma və diqərləri ilə xarakterizə olunur [5,9].

Xəstələrin həkimə ilkin müraciəti zamanı 50% yaxın hissəsində qoltunqaltı limfa düyünlərinin böyüməsi müşahidə olunur.

Süd vəzisi xərçəngi olan kişi xəstələrin ilkin kompleks müayinələri süd vəzisi xərçəngi olan qadınlardan prinsip etibarlı ilə fərqlənmir (palpasiya, USM və momoqrafik, NMRT və şiş törəməsinin punksiyon və ya trepan biopsiyası). Bunlarla yanaşı xəstəliyin yayılmasını müəyyən etmək üçün döş qəfəsinin rentgen, qarın boşluğu və genital üzvlərin USM və skelet sümüklərinin radioizotop müayinələri tövsiyə olunur. Labarator müayinələrdən CEA, CA-15-3 markerləri və hepatitlərin qanda müayinəsi vacib şərtlərdən hesab edilir.

Beləliklə, kişilərdə süd vəzisi xərçənginin bioloji xüsusiyyətləri qadınlarda süd vəzisi xərçəngi ilə eyni inkişafa malikdir. Belə xəstələrdə əsas proqnostik faktorlara aşağıdakılar aiddir:

1. İlkin şiş törəməsinin ölçüləri.
2. Prosesə regionar limfa düyünlərin cəlb olunma səviyyəsi.
3. Şişin histoloji tipi və bədləşmə dərəcəsi.
4. Şiş toxunmasında reseptor statusun vəziyyəti.

Qeyd olunduğu kimi qadınların süd vəzisi xərçənginin müalicəsində olduğu kimi kişilərin süd vəzisi xərçənginin ilkin müalicə alqoritmi prosesin inkişaf mərhələsindən asılı olaraq müəyyən edilir.

Xəstəliyin ilkin mərhələlərində (I-IIa) döş əzələlərinin saxlanması ilə icra edilmiş Madden radikal mastektamiya əməliyatı ilə kifayətlənmək olar. Kişilərdə süd vəzisi xərçəngi zamanı orqanqoruyan cərrahi əməliyyatlar məsləhət görülmür.

Belə mərhələlərdə dərman müalicəsi (kimyoterapiya) yuxarıda qeyd olunan proqnostik faktorların mənfi nəticələri zamanı, şüa terapiyası isə xəstəliyin loko-regionar residivlərinin yüksək ehtimal olunması zamanı tövsiyə olunur [3].

1979-2009-cu illər ərzində Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Milli onkologiya mərkəzinin klinikasında 37 nəfər kişi kontingenti süd vəzisi xərçəngi diaqnozu ilə müalicə olunmuşdur.

Xəstələrin orta yaş dövrü 57,6 təşkil etmişdir.

**Cədvəl 1. Xəstələrin şiş törəməsinin inkişaf mərhələlərinə görə bölünməsi**

Mərhələ	Xəstələrin sayı	
	Rəqəmlə	%
I – IIa	5	13,5
II b	13	35,1
III	17	46,0
IV	2	5,4
Cəmi	37	100

Cədvəldən görüldüyü kimi, I-IIa mərhələrdə - 5 xəstə (13,5%), IIb mərhələdə - 13 xəstə (35,1%), III mərhələdə - 17 xəstə (46,0%) və IV mərhələdə (yəni prosesin generalizasiya etmiş mərhələsində) isə 2 xəstə (5,4%) qeyd olunmuşdur.

Kişilərdə süd vəzisi xərçəngi düyünlü törəmənin olması, gilə-aroşyar kompleksin deformasiyası, törəmənin üzərində dərinin xoralaşması, ödemi və s. dəyişikliklərin olması ilə xarakterizə olunur.

Morfoloji müayinə ilə təsdiq edilmiş xərçəng prosesi olan pasientlərdən 7 nəfərə (20%) yalnız cərrahi müalicə; 12 (34,3%) xəstəyə kombinə olunmuş müalicə; 15 (40,5%) xəstəyə kompleks müalicə aparılmışdır.

Prosesin generalizasiya olduğu xəstələrə simptomatik və palliativ müalicə metodları tətbiq edilmişdir (5,4%).

**Cədvəl 2. Süd vəzisi xərçəngi olan kişilərin cərrahi müalicə metodlarına görə bölünməsi**

Cərrahi əməliyyatın növü	Xəstələrin sayı	
	Rəqəmlə	%
RME (Xolested)	19	54,3
RME (Madden)	16	45,7
Cəmi	35	100

Xolsted üsulu ilə radikal mastektomiya cərrahi əməliyyatı Madden üsulu ilə radikal mastektomiyadan nisbətən çox həyata keçirilmişdir (19:15).

Şiş törəməsinin ölçülərinin süd vəzisi ilə müqayisədə nisbi böyük ölçüləri olduğu hallarda neoadyuvant – 4 xəstə (10,8%) yaxud, adyuvant – 6 xəstə (16,3%) şüa terapiyası aparılmışdır.

32 xəstəyə (91,4%) isə operasiyadan sonrakı dövrdə adyuvant PKT (CMF, yaxud CAF) sxemləri üzrə (antraciklin daxil olmaqla) aparılmışdır.

ER və PR müsbət nəticələri olan 13 xəstəyə tamoksifen, yaxud Farestonla 5 il müddətində anti-estrogen terapiya aparılmışdır. 21 xəstəyə (56,8%) adyuvant RKT və adi rejimdə şüa müalicəsi aparılmışdır. (BOD - 2 Qr, UOD = 40 Qrey olmaqla) Adyuvant müalicə aparılmış xəstələrə barədə məlumat aşağıda təsvir edilən cədvəldə öz əksini tapmışdır.

**Cədvəl 3. Adyuvant müalicəsinin növləri**

Adyuvant müalicə	Xəstələrin sayı	
	Rəqəmlə	%
RM + şüa terapiyası + tamoksifen	6	16,9
RM + CMF üsulu ilə PKT	18	48,7
PM + PKT (CAF)	7	18,9
Şüa terapiyası + RM+PKT(CMF)	4	10,8
Konservativ (palliativ)müalicə	2	5,4
Cəmi	37	100

Müalicənin uzaq nəticələrini analiz edərkən xəstəliyin I-IIa mərhələsində olan (48,5%) xəstələrdə 5-illik yaşama dövrü 90,2%, 10 illik yaşama dövrü isə 71,6% təşkil etmişdir.

Beləliklə, kişilərdə süd vəzisi xərçənginin inkişaf gedişi xüsusiyyətlərinin analizi aşağıdakı qanunluqlarla xarakterizə olunmuşdur:

- Kişilərdə süd vəzisi xərçəngi əsasən süd vəzində şiş törəməsinin olması, süd vəzisi giləsinin içəri batması və ya fiksasiya olması, bəzən gilədən qanlı, yaxud seroz maye ifraz olunması, şiş olan nahiyədə dərinin içəri dartılması, yaxud xoralaşması, ağrı hissiyyatının əmələ gəlməsi
- qoltuqaltı nahiyədə böyümüş limfa düyünlərinin palpator, yaxud USM müəyyən edilməsi ilə xarakterizə olunur.

Tədqiqatların nəticəsində məlum olmuşdur ki, kişilərdə estrogen reseptor status - 72-75%, proqesteron reseptor - 40-45% qədər xəstələrdə müşahidə olunur.

Eyni zamanda kişilərdə süd vəzisi xərçənginin qadınlara nisbətən steroid hormonal reseptor statusunun yaş dövrü ilə əlaqədar korrelyasiyası müəyyən edilməmişdir.

Beləliklə,

- Kişilərdə süd vəzisi xərçənginin radikal müalicəsinin optimal variantı döş əzələlərinin saxlanması ilə icra olunan radikal mastektomiya üsulu eyni zamanda funksional cəhətdən də ən əlverişli və adaptasiyon sayılır.
- Kişilərdə süd vəzisi xərçənginin IIb-III mərhələlərində kompleks müalicə zamanı müsbət reseptor status zamanı antisteroid hormonal müalicə aparılması daha məqsədəuyğun sayılır ki, bu da müalicənin nəticələrinin yaxşılaşdırmasını təmin etmiş olur.

### ƏDƏBİYYAT

1.Əliyev C.Ə. və baş. Süd vəzisi xərçənginin diaqnostikası və müalicəsi. Bakı: Elm, 1993; 2.Комисаренко В.Г., Сухина Т.В., Комисаренко О.В. – Тезисы докл. II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2005; 3.Летягин В.П., Высоцкая И.В., Зикиряходжаев А.А. - Вместе против рака, 2005, №3, с.42-44; 4.Святоухин О.В. - Клиническая онкология, М., 1979, т.1, с.682-685; 5.Frata P. et al. - Mznerua chir., 1984, v.39, №12, p.973-978; 6.Markami Tetel. - Jap. J. Cancer Clin., 1985, v.15, p.1926-1932; 7.Michels L. et al. - Radiology, 1987, v.132, p.117-122; 8.Spence R. et al. - Cancer, 1985, v.55, №3, p.648-652; 9.Vercintere A. et al. - Arch. Surq., 1984, v.119, №11, p.1301-1304.

\* \* \*

### SÜD VƏZİNİN XƏRÇƏNGİNİN DİAQNOSTİKASI ZAMANI FNAC VƏ TRU-CUT BIOPSİYASININ MÜQAYİSƏLİ SƏCİYYƏLƏNDİRİLMƏSİ

*C.Ə.Əliyev, S.E.Rəhimova, T.N.Məmmədova, N.S.Sofiyeva,  
Ş.Ş.Osmanov, R.F.Abdullayeva, K.S.Babayeva  
Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Süd vəzi xərçəngi sənayeləşmiş ölkələrdə qadınlar arasında ən çox rast gəlinən xərçəngdir və bütün qadın xərçənglərinin təqribən 18% təşkil edir. Xəstəliklə mübarizə və sayının azaldılmasına baxmayaraq bəzi ölkələrdə süd vəzi xərçəngi 35-55 yaşları arası qadınlarda hələ də öndə gələn ölüm səbəblərindən biridir. Belə ki, dünyada süd vəzi xərçənginə görə ölümlərin rastgəlinmə tezliyi ağciyər xərçəngindən sonra ikinci yeri tutur [8]. İngiltərədə süd vəzi xərçəngi hər il 13.000 ölümə səbəb olur və hər il təqribən 35.000 yeni xəstəlik halı aşkarlanır. ABŞ bu rəqəmlər müvafiq olaraq 40.580 və 217.500 [2].

Amerika Xərçəng Cəmiyyətinin (American Cancer Society) 2009-cu ilin əvvəlində olan ehtimallarına görə həmin il ABŞ 192,370 yeni invaziv süd vəzi xərçəngi, 62,280 yeni carsinoma in situ halı aşkarlanacaq, 40,170 qadın isə süd vəzi xərçəngindən vəfat edəcəkdə [2].

Amerika Xərçəng Cəmiyyətinin araşdırmalarına görə ABŞ son onillikdə qadınların süd vəzi xərçənginin rastgəlmə tezliyi hər il 2% azalır. Böyük ehtimalla bunun səbəbi Qadın Sağlamlıq Təşəbbüsünün (WHI) 2002-ci ildəki dərcinə əsasən hormon əvəzedici terapiyanın (HRT) daha məhdud tətbiqidir. Bu araşdırma HRT süd vəzi xərçəngi və ürək damar xəstəliklərini artırdığını sübut etdi [2].

Dünya Risk Statistikasına görə 2010-cu ildə 1,5 milyon insan süd vəzi xərçəngi xəstəsi olacaq. Dünyada hər 4 xərçəng xəstəsi qadından biri süd vəzi xərçəngi xəstəsidir və onların yarısı inkişaf etmiş ölkələrdə yaşayır [8].

Azərbaycanda süd vəzi xərçəngi qadın onkoloji xəstəlikləri arasında I yeri tutur. Şimal bölgənin statistikasına görə süd vəzi xərçəngi ilə hər 100 000 əhaliyə 108,8 xəstələnmə halı düşür ki, bu da 16,4% təşkil edərək II yeri tutur. Həmin bölgədə süd vəzi xərçənginə görə hər 1000 nəfərə düşən ölüm halı 0,1 [1].

Süd vəzi xərcənginin rastgəlinmə tezliyinin azalmasının mühüm səbəblərindən biri profilaktik müayinələr və skriningdir. Süd vəzi törəmələrinin dəqiq diaqnostikası üçün vacib olan üçlük - kliniki müayinə, görüntüləmə (geniş tətbiq olunan ultrasəs və/və ya mammoqrafik, həmçinin son zamanlarda inkişaf etməkdə olan maqnit - rezonans və infraqırmızı şüalar vasitəsilə icra olunan müayinələr) və törəmədən alınmış hüceyrə və ya toxumanın tədqiqi şübhəli süd vəzi xərcəngi olan xəstələrdə 95% - lik dəqiqliklə diaqnozu təsdiqləyir [6].

Ölkəmizdə bu üçlüyün üçüncü komponentinin icrası bir çox hallarda incə iynə aspirasion sitologiyası (FNAC) və ya cərrahi biopsiya vasitəsilə icra olunur. Ancaq dünyada bir çox mərkəzlər təcrübələrində bu üsullarla yanaşı Tru-cut biopsiyası və vaakum biopsiyasından da geniş istifadə edirlər.

İncə iynə aspirasion biopsiyası - FNAC (fine needle aspiration cytology) illər əvvəl İsveçdə məşhurlaşmış, son illərdə Avropanın digər ölkələrinə də geniş yayılmışdır. Ancaq ABŞ hələ də bu üsuldən az istifadə edirlər. Bu üsul vasitəsilə sitoloji analiz üçün material almaq mümkün olur. Bu istifadə olunan iynənin daha nazik – 2,1 mm diametrində (21 Gauge) olması ilə əlaqədardır. Bu üsulda iynə törəmənin içinə daxil edilir, iynənin və şprisində toxuma hissəcikləri alınana qədər təkrari aspirasiya icra olunur. İynə 3–5 dəfə vəzin patoloji törəmə olan sahəsinə daxil edilir və aspirasion material alınır. Digər müayinələrdən üstünlüyü daha nazik iynədən istifadə olunduğu üçün xəstələr tərəfindən daha rahat qəbul edilməsidir [4,17].

Vaakum biopsiyası (mammotom) zamanı isə daha çox miqdarda toxuma əldə olunur. Adətən 16 çox toxuma nümunəsi götürülür ki, onların da hər biri 20 mm uzunluğunda, 3 mm diametrindədir. Bu üsulda istifadə olunan iynənin qalınlığı 11 gauge diametrindədir. Bu üsulun üstünlüyü iynənin vəz toxumasına cəmi bir dəfə salınması və daha çoxsaylı toxumanın alınmasıdır [18].

Cərrahi biopsiya ümumi anesteziya altında bütün patoloji kütlənin çıxarılmasıdır. Xəstələrin 20% əməliyyat çapığı altında yeni bir törəmə əmələ gəlir və ya biopsiya bölgəsində ağrı yaranır. Buna görə cərrahi biopsiyadan digər müayinələr (mammoqrafiya, FNAC, Tru-cut biopsiyası) ilə dəstəklənməmiş maliqnezasiyanın diaqnostikasında tətbiq olunması məsləhət görülür [3].

Tru-cut biopsiyası (TCB, Free needle technique, Core biopsy) FNAC nəzərən daha böyük toxuma nümunəsi alınır ki, bu da materialın histoloji araşdırılmasını mümkün edir. Bu üsulda adətən 16 və ya 14 gauge iynələr işlənir. Müayinə zamanı həmçinin yüksək tezlikli linear transducer ilə 7,5 MHz az olmaqla ultrasəs müayinəsindən istifadə olunur [12]. Bu iynələr ultrasəsə müvafiq işıq əks - sədasına malik olduğundan biopsiya zamanı həmin lokalizasiyaya doğru irəliləməyə və məhz şübhələnən törəmədən parça götürməyə imkan verir. Biopsiya edən həkim bütün kvadrantlara eyni dərəcədə yaxınlaşa biləcək vəziyyətdə dayanmalıdır [5]. Biopsiya sahəsi dezinfeksiya edilib, steril örtüklərlə örtüldükdən sonra həmin sahə yerli olaraq keyləşdirilir. Sinir sistemi adekvat olmayan xəstələrə qısa müddətli sedasiya da verilə bilər. Biopsiya zamanı istifadə olunan uzun iynələr (22 mm) qısa iynələrdən (15 mm) daha çox toxuma parçası əldə etmə cəhətdən daha üstündür [12]. Bu iynələr vasitəsilə törəmənin daxilinə yüksək sürətlə atəş açılır. Atəş açan hissə daxili və xarici iynələrdən ibarətdir. Toxuma daxili iynədə olan oyuğa, xarici iynə isə onun üzərindən önə keçir və toxumayı kəsir. Bir prosedura zamanı adətən 3–10 toxuma parçası alınır ki, onların da hər biri 20 mm uzunluğunda və 2 mm diametrində olur. Əgər prosedura ağrılı olarsa əməliyyatı dayandırmaq, biopsiyayı daha sonra və ya sedasiya ilə icra etmək, iynəni törəməyə düzxətlə mümkün qədər yumşaq daxil etmək, əgər törəmə möhkəmdirə daha təkənverici hərəkətlə itələmək lazımdır. Çox sərt itələmə nəticəsində iynə əyilə bilər. Əgər iynə əyilərsə iynəni geri çıxartmaq, proseduranı “qorunan” iynə texnikası (Sheathed Needle Technique) ilə icra etməyin və ya açıq biopsiyanın tətbiqini müzakirə etmək lazımdır [9,12,14].

Süd vəzi xərcənginin diaqnostikası zamanı Tru-cut biopsiyasının əhəmiyyətini araşdırmaq məqsədilə təcrübəmizdə istifadə etdiyimiz FNAC və Tru-cut biopsiya nəticələrini retrospektiv olaraq araşdırdıq.

Mərkəzimizdə tətbiq etdiyimiz ultrasəs müşayiətilə icra olunan Tru-cut biopsiyasını nəzəri və statistik nəticələrə görə də digər üsullarla müqayisə etdik. Üsulun üstünlüklərinə:

- FNAC nəzərən daha informativ olması ( histoloji cavab almağı mümkün edərək ) [4,15,17]
- Vaakum biopsiyasına nəzərən
- vaakum biopsiyası MRT müşayiətilə icra olunduğu üçün şüalanma müddəti və dozasının artıqlığı
- uzun müddət tərənəmədən eyni vəziyyətdə qalmağın xəstə üçün daha çox narahat olması [18]

- Cərrahi biopsiyaya nəzərən daha ucuz olması [7], proseduranın müddətinin daha az olması, kosmetik çapıq deformasiyası və vəzin arxitektura pozğunluğu olmadığı üçün təkrari mammoqrafiya və biopsiya üçün texniki çətinliyin olmaması aiddir [10,11].

Üsulun çatışmayan cəhətlərinə isə aiddir:

- Bəzi törəmələr vəz parenximası ilə izoexogendir və USM ilə aşkarlanması çətindir
- Sınır sistemi daha oyanıq, ağrıya qıcıq qapısı aşağı olan xəstələrdə bu proseduranın icrası müəyyən qədər məhdudlaşır
- Qanama – laxtalanma pozğunluqları olan xəstələrdə biopsiyadan sonrakı dövrdə fəsadlaşma ola bilər. Əgər xəstə antikoagulyant qəbul edirsə o zaman müayinədən bir həftə əvvəl preparatın qəbulunu dayandırmaq lazımdır
- Laktasiya dövründə olan qadınlarda süd fistulası yaranma halları ola bilər
- Pnevmotoraks da nəzəri ağırlaşmalardan biridir
- İynə traktı boyunca karsinomanın yayılma ehtimalı uzun araşdırmalardan sonra təsdiq edilib [12].

Mərkəzimizdə Tru-cut biopsiyası zamanı Angiotech (PBN MEDICAL Denmark A/S) (Canada, Vancouver) firmasının istehsalı olan biopsiya alətlərindən (Pro-Mag Ultra, Tru-Core II avtomatik biopsiya iynələri) işlədilir. Xəstələrin əksəriyyətində Pro-Mag Ultradan istifadə etmişik. Pro-Mag Ultra

- 25 mm uzaqlığa “atəş açır”

- Alətin ön və ya arxa hissəsində yerləşmiş tətivi asanlıqla işə düşür
- Quraşdırılmış təhlükəsizlik sistemi təsadüfi atəş açılmasının qarşısını alır
- İynəni alətdən çıxarmadan alınmış toxuma nümunəsini götürmək olar
- Hər prosedura üçün yeni iynədən istifadə olunur.

Təcrübəmizdə həmçinin Tru-Core II avtomatik biopsiya alətləri də istifadə olunub. Tru-Core II:

- 22 mm məsafəyə “atəş açır”

- “İrəliləmə-geri çəkilmə” əmrini verən düymələr eyni səthdə yerləşməsi proseduranı tək əllə icra etməni mümkün edir

- Daha kiçik və yüngül olduğu üçün KT müşayiətilə biopsiya zamanı istifadəsi daha məqsədəuyğundur

- Bu alətdən ancaq bir dəfə istifadə etmək mümkündür ki, bu da Pro-Mag Ultra istifadəsinə nəzərən daha baha başa gəlir.

Retrospektiv araşdırmamıza 2009-cu ilin avqust ayından 2010-cu ilin aprel ayına kimi Milli onkologiya mərkəzində icra olunan FNAC və Tru-cut biopsiya nəticələri daxil edildi. Qeyd edilmiş zaman müddətində mərkəzdə 286 xəstəyə FNAC və 60 xəstəyə Tru-Cut biopsiyası icra olunmuşdur. Araşdırmaya daxil olan xəstələrin hamısı qadındır. Xəstələrin yaş aralığı FNAC qrupunda 16-81, Tru-cut qrupunda 25-71, orta yaş həddi isə müvafiq olaraq 44 və 49.

FNAC tətbiq olunmuş 286 xəstədən 26 nəfərdə atipik polimorfizm (9%), 51 nəfərdə bədxassəli hüceyrələr (17,8%), 84 nəfərdə quruluşsuz kütlə fonunda qan elementləri (29,3%), 76 nəfərdə monomorf hiperplaziya (26,5%), 24 nəfərdə iltihab elementləri (8,4%), 12 nəfərdə moloziv cisimciklər (4,2%) aşkar edilmiş, 13 nəfərdə isə material azlığı səbəbilə dəqiq nəticə alınmamışdır (4,5%).

Xəstələrdən 8 nəfərdə kliniki diaqnoz və FNAC nəticə uyğunsuzluğu ilə əlaqədar olaraq təkrari aspirasiyaya ehtiyac olmuşdur. Onlardan 5 nəfərində ilkin cavab atipik polimorfizm olaraq alınsa da, 3 xəstədə ikinci, 2 xəstədə isə üçüncü aspirasiya zamanı bədxassəli şiş hüceyrələri aşkarlanmışdır. Bir nəfərdə ilkin cavab quruluşsuz kütlə fonunda qan elementləri gəlsə də, ikinci cavab atipik polimorfizm müəyyən edilmişdir. Bir xəstədə əvvəlcə iltihab elementləri aşkarlansa da, sonrakı nəticə monomorf hiperplaziya olaraq alınmışdır. Bir nəfərdə iki dəfə təkrarlanmış aspirasiya nəticəsi az material, qan elementləri, üçüncü cavab quruluşsuz kütlə fonunda qan elementləri olaraq alınmışdır.

286 xəstədən 161 xəstənin sonrakı müayinə və müalicəsi mərkəzimizdə icra olunmadığı üçün həmin xəstələr tədqiqat qrupumuza daxil edilməmişdir. 38 xəstədə aspirasion sitologiya nəticəsi olaraq bədxassəli şiş hüceyrələri aşkarlanmış və həmin xəstələr inoperabel dəyərləndirilərək kimyaterapiya şöbəsində müalicə almışlar. Qalan 123 xəstə isə əməliyyatdan sonrakı nəticələrinə müvafiq olaraq qruplara bölünmüşlər.

Tru-cut tətbiq olunmuş 60 xəstədən 6 nəfərdə fibroz-kistoz (10%), 8 nəfərdə mastit (13,3%), 1 – nekroz toxuması (1,6%), 1 - fibroadenoma (1,6%), 28 - infiltrativ axacaq karsinoması (46,6%), 2 – musinoz karsinoma (3,3%), 2 - skirr tipli xərçəng (3,3%), 3 - infiltrativ lobulyar karsinoma (5%), 9 – infiltrativ karsinoma (15%) müəyyən olunmuşdur.

Tru-cut olunmuş 60 xəstədən mərkəzimizdə müalicə olunaraq sonrakı diaqnostik təsdiqi olan 55 nəfəri tədqiqat qrupuna daxil edilmişdir. Araşdırmaya daxil edilməyən 5 xəstədən birinə konservativ müalicə tətbiq olunmuş, 3 - digər müəssisələrdə müalicəsini davam etdirmiş, 1 isə - sonrakı müayinə və müalicədən imtina etmişdir.

Tru-cut müayinə qrupuna daxil olan 9 nəfərə hormonoterapiya müalicəsi məqsədilə estrogen/progesteron reseptor müayinəsi aparılmış və 5 xəstədə reseptor statusu pozitiv olaraq qiymətləndirilmişdir. Bu da tədqiq olunan xəstələrin 55,5% müvafiq gəlir.

Hər iki üsulun yararlılıq dərəcəsini müqayisəli olaraq araşdırmaq üçün xəstələri sitologiya/biopsiya və cərrahi əməliyyatdan sonrakı patohistologiya cavablarına müvafiq olaraq qruplara böldük.

#### **Cədvəl. FNAC və Tru-cut icra olunmuş xəstələrin nəticələri**

FNAC / Cərrahi təsdiq		Normal	Xoşxassəli	Şübhəli	Bədxassəli
Normal	Az material	0	5	0	2
	Yetərli material	0	34	0	3
Xoşxassəli		0	43	0	7
Şübhəli		0	3	0	10
Bədxassəli		0	0	0	17

Tru-cut/Cərrahi təsdiq		Normal	Xoşxassəli	Şübhəli	Bədxassəli
Normal		0	0	0	0
Xoşxassəli		0	9	0	2
Şübhəli		0	0	0	0
Bədxassəli		0	0	0	44

Əməliyyatdan əvvəl bədxassəli və şübhəli qrupuna daxil olub əməliyyatdan sonrakı nəticələri bədxassəli olan xəstələri A qrupunda, əməliyyatdan əvvəl bədxassəli və şübhəli qrupuna daxil olub əməliyyatdan sonrakı nəticələri normal və xoşxassəli olanlar B qrupunda, əməliyyatdan əvvəl normal və xoşxassəli qrupuna daxil olub əməliyyatdan sonrakı nəticələri bədxassəli olanlar C qrupunda, əməliyyatdan əvvəl normal və xoşxassəli qrupuna daxil olub əməliyyatdan sonrakı nəticələri də normal və xoşxassəli gələnlər isə D qrupunda toplanıb. Hər iki üsulun spesifikliyi və sensitivliyi hesablandı.

$$\text{Sensitivlik ( FNAC )} = A/A+C * 100 = 27/ 27+12 * 100 = 69\%$$

$$\text{Spesifikliyi ( FNAC )} = D/B+D * 100 = 82/2+82 * 100 = 97,6\%$$

$$\text{Sensitivlik ( Tru-cut )} = A/A + C * 100 = 44/44+2 * 100 = 95,6\%$$

$$\text{Spesifikliyi ( Tru-cut )} = D/D+B * 100 = 9/9+0 * 100 = 100\%$$

Avqust 2009 - aprel 2010 il tarixləri arasında Milli onkologiya mərkəzində müayinə və müalicə olunan 346 xəstənin FNAC, Tru-cut, əməliyyatdan sonrakı patohistologiya cavabları nəzərə alaraq belə qənaətə gəlinir ki:

1. Tru-cut nəticəsində histoloji cavab alınması mümkün olduğu üçün sitoloji cavab alınan FNAC daha informativdir. Belə ki, tədqiq etdiyimiz xəstələrdə FNAC xətalı neqativlik göstəricisi 4,19% (12 nəfər), xətalı pozitivlik göstəricisi 1,04% (3 nəfər). Tru-cut isə bu göstəricilər müvafiq olaraq 3,33% (2 nəfər) və 0%. Bu da Tru-cut yanılma dərəcəsinin FNAC nəzərə alınmadan daha az olduğunu göstərir.

2. Araşdırdığımız xəstələrdən 8 nəfərində kliniki və sitoloji cavabların uyğunsuzluğu olduğu üçün təkrari aspirasiya icra olmuşdur ki, onların da 3 nəfərində üçüncü aspirasiyaya ehtiyac olmuşdur.

3. Tru-cut biopsiyası nəticəsində toxuma fraqmentlərinin alınması inoperabel qəbul olunmuş xəstələrdə hormonoterapiya üçün estrogen/progesteron reseptor statusunun müəyyən edilməsini mümkün edir. Reseptor statusu məlum olmadan birbaşa verilmiş hormonoterapiyanın 10% halda effektiv olması haqqında ədəbiyyatlarda statistik məlumatlar var [9,13,16]. Bizim tədqiq etdiyimiz xəstə qrupunda isə reseptor statusu araşdırılmış xəstələrdən 44,5% ER/PR neqativ cavab alınmışdır. Bu da həmin xəstələrin qeyri-effektiv olaraq hormonoterapiya alması halının qarşısını alıb. Bundan əlavə 55,5% xəstənin hormonoterapiyaya göstərişi olduğu müəyyənləşib.

Yekunda hər iki üsulun süd vəzi xərçənginin diaqnostikası zamanı spesifiklik və sensitivliyini müqayisə edərkən Tru-cut və FNAC sensitivliyi müvafiq olaraq 95,6% və 69%, spesifikliyi isə müvafiq olaraq 100% və 97,6% olduğu müəyyən edildi. Beləliklə də Tru-cut spesifiklik və sensitivliyinə görə FNAC daha üstün olduğu aşkarlandı.

### ƏDƏBİYYAT

1.Vətənxah S.S, Mərdanlı F.A., Əliyeva N.B və b. - Azərbaycan onkologiya və hematologiya J, 2009, №1, s.21-24; 2.Breast Cancer Facts and Figures 2009–2010. American Cancer Society; 3.Crowe Jr., Rim A., Patrick R. et al. - Am J Surg., 2000, v.184, p.353–355; 4.Farshid G., Rush G. - Cancer Cytopathol., 2003, v.99, p.357–364; 5.Fishman J., Milikowski C., Ramsinghani R. et al. – Radiology, 2003, v.226, p.779–782; 6.Grumbach Y., Baratte B. - J Radiol., 2002, v.83, p.535-550; 7.Jeffrey H., Jonathan H. Radiology, 1999, v.212, p.181-188; 8.McPherson K., Steel C., Dixon J. – BMJ, 2000, v.321, p.624-628; 9.Michael Edwards. - Collaboratively building the most comprehensive and trusted free Surgical Encyclopedia, 2008, p.685-712; 10.Michael J., Cross W., Phil Evans et al. - Ann of Surgical Oncology, 2006, p.195-200; 11.Monica Morrow, Luz Venta, Tammy Stinson et al. - Ann Surg., 2001, v.233, №4, p.537–541; 12.Parker S., Jobe W., Dennis M. et al. – Radiology, 1993, v.187, №2, p.507-511; 13.Pijnappel R., van den Donk M., Holland R. et al. - Br J Cancer, 2004, v.90, p.595–600; 14.Sauer G., Deissler H., Strunz K. et al. - Br J of Cancer, 2005, v.92, p.231–235; 15.Scopa C., Koukouras D., Spiliotis J. et al. – Cancer Detect Prev., 1996, v.20, №6, p.620-624; 16.Smith W., Surry K., Mills G. et al. - Ultrasound Med. Biol., 2001, v.27, p.1025-1034; 17.Taki S., Kakuda K., Kakuma K. et al. - Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1997, v.57, №1, p.1-4; 18.Xiao L., Zhou P., Li R. et al. - Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2006, v.31, №3, p.417-419.

### S u m m a r y

#### RETROSPECTIVE COMPARISON OF TRU-CUT BIOPSY AND FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY AS DIAGNOSTIC PROCEDURES FOR BREAST CANCER PATIENTS

*J.Aliyev, S.Rahimova, T.Mammadova, N.Sofiyeva, Sh.Osmanov,  
R.Abdullayeva, K.Babayeva*

To assess the accuracy and predictive value of fine - needle aspiration cytology (FNAC) and Tru-cut needle biopsy of breast lesions, we studied 286 aspirates and 60 tissue - core biopsies. The FNAC and Tru-cut findings have been grouped as nondiagnostic, benign, suspicious and malignant and have been confirmed with postoperative results. Considering only cases with a definitive benign or malignant diagnosis, the sensitivity and specificity of FNAC were 69 and 97,6%, respectively. Likewise, the sensitivity and specificity of Tru-cut biopsy were 95,6 and 100%, respectively. Our study suggests that Tru-cut biopsy of the breast is a reliable diagnostic procedure and it should always be included in the preoperative diagnosis of breast tumors.

\* \* \*

#### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*С.С.Гурбанов, Н.М.Гурбанова, М.А.Гарашова, Р.В.Джавадов  
ФГУ НИИ Онкологии им. Н.Н.Петрова Росмедтехнологий, г.Санкт-Петербург;  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

В условиях длительного периода наблюдения (15 лет и более) изучены влияние статуса рецепторов стероидных гормонов на выживаемость после органосохраняющих операций при раке молочной железы. Выявлено что, гормоноположительные опухоли имеют отсроченный агрессивный потенциал.

Прогностическое значение эстроген-рецепторного статуса опухоли объясняется его корреляцией с другими факторами, определяющими благоприятный прогноз: пожилой возраст, низкая степень гистологической злокачественности, низкая S-фракция, низкий пролиферативный индекс [4]. По данным S.Thorge (1986), в отсутствии адьювантной гормонотерапии показатели 5-летней безрецидивной выживаемости у больных с ЭР-положительными опухолями при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах на 20% выше, чем у пациентов ЭР-отри-



цательными опухолями [7]. Результаты другого исследования подтверждают, что и при отсутствии регионарных метастазов различие в безрецидивной выживаемости также существует, хотя оно менее выражено [5].

Необходимо отметить, что эти наблюдения ограничиваются достаточно небольшим, 5-лет, сроком. Появляются сообщения о том, что некоторые рецептор-положительные (ЭР+) опухоли характеризуются отсроченным агрессивным потенциалом. Эти опухоли биологически и патогенетически отличны от рецептор-отрицательных РМЖ [1]. P.Ravdin (2003) сообщил результат анализа более 17000 случаев РМЖ T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> при сроке наблюдения 10 лет и более [6]. Оказалось, что у больных (ЭР-) опухолями показатель смертности достигает максимума через 3 года после окончания лечения, в то время как при ЭР(+) опухолях этот показатель нарастает медленно и достигает пика через 8,5 года. Как полагает P.Ravdin (2003), сам рецепторный статус не имеет прогностического значения. Значимыми факторами являются лишь размер опухоли и степень гистологической злокачественности. На самом деле речь идет о различном времени удвоения (т.е. скорости роста) скрытого системного заболевания – с коротким временем удвоения (менее 90 дней) при ЭР-отрицательных опухолях и продолжительным при ЭР положительных опухолях [2,3].

Итак, мнения о прогностическом факторе рецепторного статуса опухоли различны.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Работа основывается на анализе данных о лечении 677 больных РМЖ в возрасте от 23 до 85 лет, подвергшихся органосохраняющему лечению с января 1990 г по декабрь 2005 г. Все больные лечились в отделении опухолей молочной железы и общей онкологии ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова.

Критериями включения в исследование были:

- морфологически доказанный рак молочной железы
- стадия заболевания - T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (по классификации Международного противоракового союза TNM 1986 (пересмотр 2002 г.)
- отсутствие на момент постановки диагноза данных о наличии отдалённых метастазов, что подтверждалось рентгенографией грудной клетки, ультразвуковым исследованием органов брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфией, компьютерной томографией (при показаниях)
- отсутствие беременности или периода лактации
- отсутствие выраженной сопутствующей патологии, способной прервать планируемый курс лечения или помешать наблюдению.

По уровню экспрессии рецепторов эстрогенов (ЭР) в опухоли, были выделены группы больных с ЭР позитивной (n=134), со слабо позитивной (n=155) и негативной ЭР (n=160). По уровню экспрессии рецепторов прогестерона (ПР) в опухоли были выделены группы больных с ПР позитивной (n=274) и с ПР негативной опухолью (n=175).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Частота выявления местно-регионарных рецидивов при сроке наблюдения более 15 лет в группе больных со слабopоложительными ЭР составила 12,2% (19 случаев из 155 больных). Оказалось, что в группе больных с высокой экспрессией ЭР/ПР частота местно-регионарных рецидивов в 2,4 раза реже в сравнении с группой больных с негативными ЭР/ПР 7,4 % (10 случаев из 134 больных) против 18,1% (29 случаев из 160 больных). Частота местно-регионарных рецидивов в группе больных с неопределёнными ЭР/ПР равнялась 8,7%, что ниже того же показателя в группе больных с негативными ЭР (18,1%). Это вероятно связано с тем, что в этой группе могли встречаться больные как со слабopоложительными ЭР/ПР, так и с высокой экспрессией ЭР/ПР (табл.1).

В группе больных с высокой экспрессией ЭР/ПР 5-летняя местно-регионарная безрецидивная выживаемость оказалась выше того же показателя в группах больных со слабopоложительными и негативными ЭР.

В группе больных с высокой экспрессией ЭР 5-летняя местно-регионарная безрецидивная выживаемость составила 89%, в то время как этот же показатель в группе больных с негативными ЭР составляет 75% (разница 14%). В группе больных РМЖ со слабopоложительными ЭР 5-летняя местно-регионарная выживаемость составила 78%, что всего на 3 % выше, чем в группе с негативными ЭР.

При анализе 10-летней местно-регионарной безрецидивной выживаемости выявлено, что в группе больных с высокой экспрессией ЭР/ПР после 5 лет наблюдения местно-регионарное рецидивирование увеличивается и к 10 годам наблюдения местно-регионарная безрецидивная выживаемость в группе больных с гиперэкспрессией ЭР составляет 68%.

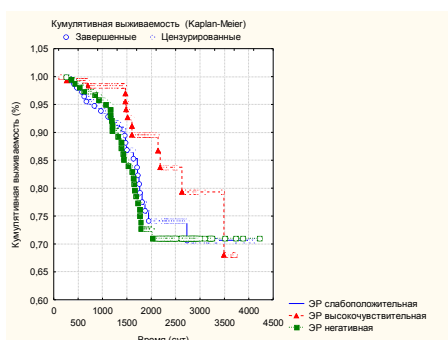
**Таблица 1. Частота развития местно-регионарного рецидивирования в зависимости от уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов ЭР/ПР (срок наблюдения >15лет)**

Уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов	Число больных	Наличие местно-регионарных рецидивов опухоли	
		Число больных	
		абс.	%
Высокий уровень ЭР/ПР >50 фмолей мг/белка	134	10	7,4
Слабopоложительная ЭР/ПР $\geq 10 \leq 50$ фмолей мг/белка	155	19	12,2
Негативная ЭР/ПР <10 фмолей/мг белка	160	29	18,1
Рецепторы ЭР/ПР не определялись	228	20	8,7
Всего	677	78	11,5

Примечание:  $P < 0,05$

10-летняя местно-регионарная безрецидивная выживаемость составляет 71% в обеих группах: как в группе больных со слабopоложительными так и в группе больных с негативными рецепторами ЭР/ПР. Возможно, это связано с другим характером течения заболевания после 5 лет (табл.2, рис.1).

Местно-регионарные рецидивы в течение первых 5 лет после органосохраняющих операций чаще возникают в группе больных с негативными ЭР. Этот факт находит подтверждение на рис.1.



**Рис.1. Местно-регионарная безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса рецепторов стероидных гормонов (ЭР/ПР),  $P < 0,05$**

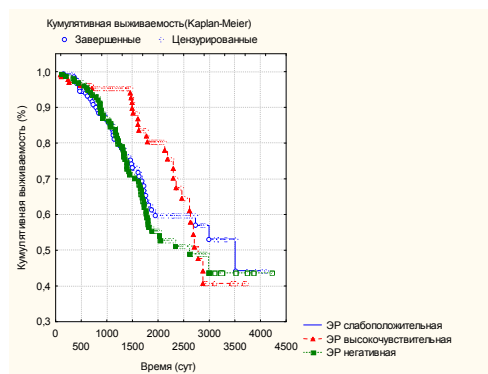
**Таблица 2. Показатели 5- и 10-летней безрецидивной, местно-регионарной безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ЭР/ПР) опухоли**

Уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов	Безрецидивная выживаемость (%)		Местно-регионарная безрецидивная выживаемость (%)		Общая выживаемость (%)	
	5 лет	10 лет	5 лет	10 лет	5 лет	10 лет
Высокий уровень ЭР/ПР >50 фмолей мг/белка	80	41	89	68	93	73
Слабopоложительная ЭР/ПР $\geq 10 \leq 50$ фмолей мг/белка	63	45	78	71	84	78
Негативная ЭР/ПР <10 фмолей мг/белка	58	43	75	71	80	73

Примечание:  $P < 0,05$

В группе больных с высокой экспрессией ЭР/ПР 5-летняя безрецидивная выживаемость равнялась 80%, в то время как в группах больных со слабоположительными и негативными ЭР/ПР показатели 5-летней безрецидивной выживаемости мало отличались и составляли 63 % и 58 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

Несмотря на то, что в группе больных с гиперэкспрессией ЭР/ПР показатель 5-летней безрецидивной выживаемости был выше чем у больных со слабоположительными и негативными ЭР/ПР, при 10-летнем периоде наблюдения эта тенденция не прослеживается, и показатели 10-летней безрецидивной выживаемости во всех трех группах больных становятся практически равными, 41%, 45%, 43% (табл.2, рис.2).



**Рис.2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса рецепторов стероидных гормонов ЭР/ПР,  $P < 0,05$**

Показатель 5-летней общей выживаемости в группе больных с гиперэкспрессией ЭР/ПР оказался выше, чем в группах больных со слабоположительными и негативными ЭР/ПР (93%, 84%, 80% соответственно). При 10-летнем наблюдении показатели общей выживаемости в группах с ЭР+ и ЭР- снижаются и выравниваются – по 73% (табл.2).

Гормонорезистентные опухоли молочной железы имеют отсроченный агрессивный потенциал который проявляется на 7-8 год после лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арзуманов А.С. Современная лучевая диагностика и комплексное лечение больных раком молочной железы с высоким риском прогрессирования. СПб., 2002, 40с.;
2. Моисеенко В.М. - Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 1994, 48с.;
3. Моисеенко В.М. – В кн.: Новое в терапии рака молочной железы /Под ред. Н.И.Переводчиковой. М., 1998, с.25-31;
4. Семглазов В.Ф. – Мат-лы Всесоюз. съезда онкологов. Л., 1986, с.167-169;
5. Cowen D. - Int J radiat. Oncol. Biol. phys., 1988, v.41, p.801-807;
6. Rosen P. - Ann surg., 1984, v.199, p.133-142;
7. Valagussa P. – Cancer, 1978, v.41, p.1170-1178.

## Summary

### PROGNOSTIC IMPORTANCE OF THE HORMONE RECEPTOR STATUS AFTER ORGAN-PRESERVING OPERATIONS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

*S.Gurbanov, N.Gurbanova, M.Garashova, R.Javadov*

Hormone-positive tumors of the breast have latent aggressive potential, which appears 7-8 years after radical treatment.

## ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЛЕГКОГО В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

*А.А.Солтанов*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Рак легкого - самый распространенный форма рака в мире с 1,3 миллионами новых случаев, диагностируемых каждый год [1,3]. Большинство случаев рака легкого вызвано курением. Считается, что в Великобритании 1 из 14 мужчин и 1 из 21 женщин имеют риск развития рака легкого. Это было вычислено в феврале 2009 г., используя данные заболеваемости и смертности для 2001-2005 гг. До конца 1990-х гг. рак легкого был наиболее частым раком в Великобритании; в 1997 г. опережал рак молочной железы, но все еще составляет приблизительно 1 из 7 новых случаев рака, то есть, 39027 новых больных диагностированных в 2006 г. [5,7,8,14].

В 1950 г. в Великобритании соотношение больных мужчин/женщин раком легкого, если было как 6:1, с уменьшением мужских случаев и увеличением женских рака легкого стало сейчас как 4:3 (22,381 мужских случаев и 16,646 женских случаев в 2006 г.). У мужчин рак легкого занимает второе место после рака предстательной железы и составляет 15% всех новых мужских случаев рака. У женщин рак легкого занимает третье место, уступив раку молочной железы и толстой кишки, составляет 11% всех новых женских случаев рака [7].

В Восточной Европе отмечается самая высокая смертность от рака легкого среди мужчин, в то время как в Северной Европе и в США самая высокая смертность отмечается среди женщин [14]. Приблизительно 71% (или приблизительно 960 000 случаев) этих случаев диагностированы среди мужчин [9], со стандартизированными возрастными показателями (использованы стандарты смертности Всемирной организации здравоохранения) 40 и 13 новых случаев на 100 000 населения для мужчин и женщин, соответственно [4].

Рак легкого - теперь ведущий убийца рака женщин, превзойдя рак молочной железы в 1987. Почти дважды больше женщин в Соединенных Штатах, как ожидали, умрут от рака легкого чем от рака молочной железы в 2009 (70 500 против 40 200) [6].

Несмотря на курительщики находятся в группе риска развития рака легкого были сравнены некурящими во всех возрастных группах (20-25 лет выше в разнице среди мужчин и 10-12 лет выше среди женщин через все возрастные группы), явной связи средним возрастом, диагнозом рака легкого и статусом курения не выявлено [10,11,13].

Среди курительщиков мужского пола риск развития рака легкого составляет 17,2%; среди женщин курительщиков - 11,6%. Этот риск значительно ниже среди некурящих: 1,3% у мужчин и 1,4% у женщин [12].

Целью исследования явилось изучение особенности распространения рака легкого по полу в Азербайджанской Республике.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Материалом исследования послужили истории болезни 870 больных раком легкого обследованных в Национальном центре онкологии Минздрава Азербайджана и Бакинском онкологическом диспансере за период 1995-2005 гг. Использован единый кодификатор, по которому собраны данные больных. Территория Республики условно разделена на 5 регионы: I - регион «Большой Кавказ», II регион «Кюринская межгорная низменность», III регион «Малый Кавказ», IV регион «Нахичевань» и V регион «Ленкорань». 786 (89,8%) были мужчин, 89 (10,2%) женщин. Соотношение мужчин и женщин было как 8,8/1.

564 (85,7%) больных были городскими жителями, 94 (14,2%) сельскими жителями. У 172 (36,1% из 476) больных в анамнезе имелись контакты с вредными веществами, 304 (63,9% из 476) больные отрицали этот контакт. В момент опроса 191 (22,1%) больных были служащими, 116 (13,4%) - рабочие, 35 (4%) - водителями. У 853 (97,4%) больных диагноз установлен на основании клинических, рентгенологических и морфологических данных. Из 869 (99,2%) больных у 546 (62,8%) был установлен центральный рак, у 184 (21,2%) - периферическая форма рака, а у 139 (16%) - атипическая (медиастинальная) клиничко-анатомическая форма рака легкого. У 732 (83,6%) больных стадирован опухолевый процесс. I стадия опухолевого процесса установлен у 9 (1,2% из 732), II стадия - у 136 (18,6% из 732), III стадия - у 364 (49,7% из 732), а IV стадия - у 223 (30,5% из 732). У 517 (59,9%) больных раком легкого отмечено поражение правого легкого, у 332 (38,5%) - левого легкого. Двухстороннее поражение легких диагностировано у 14 (1,6%) больных раком легкого. Из 865 больных раком легкого 191 (22,1%) были служащими, 116 (13,4%)

– рабочими, 35 (4%) - водителями, 304 (35,1%) - пенсионерами. Только 219 (25,3%) во время сбора анамнеза представились безработными.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA-6 Base (Basic Statistical Analysis Methods) с использованием 2-Way table summary. При отсутствии данных, по какому-то признаку больные автоматически исключались из исследования самой программой.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Выявлено, что соотношение больных раком легкого мужчин и женщин для Республики вычислено как 9/1. По отдельным регионам Республики это соотношение меняется. Исключение отмечено в регионе «Нахичевань», где все больные были мужского пола.

**Таблица 1. Распределение больных раком легкого по полу и регионам Республики**

Пол	Большой Кавказ	Кюринская межгорная низменность	Малый Кавказ	Нахичевань	Ленкорань	Иностр. гражд	Итого
Муж	573 89,11%	118 92,91%	48 90,57%	6 100%	28 87,50%	7 87,50%	780 89,76%
Жен	70 10,89%	9 7,09%	5 9,43%	0 0%	4 12,50%	1 12,50%	89 10,24%
итого	643 73,99%	127 14,61%	53 6,10%	6 ,69%	32 3,68%	8 ,92%	869 100%



**Диагр.1. Распределение больных раком легкого по полу и регионам Республики**

В регионе «Большой Кавказ» из 643 больных раком легкого 89,11% были мужчинами, 10,89% - женщинами (573 и 70, соответственно). Половое соотношение рака легкого составило как 8/1. В регионе «Кюринская межгорная низменность» из 127 больных раком легкого 92,9% были мужчинами, 7,1% - женщинами (118 и 9, соответственно). Соотношение больных мужчин и женщин составило 13/1. В регионе «Малый Кавказ» соотношение больных мужчин и женщин составило 9,6/1. В этом регионе из 48 больных раком легкого 90,6% были мужчинами, 9,4% - женщинами (48 и 5, соответственно). В регионе «Ленкорань» из 32 больных раком легкого 87,5% были мужчинами, 12,5% - женщинами (28 и 4, соответственно) с соотношением 7/1. (табл.1 и диагр.1).

Из 876 больных раком легкого 649 (74,09%) были городскими жителями, 227 (25,9%) – сельскими. Такая пропорциональность сохраняется среди обоих полов. Так, из 787 мужчин больных раком легкого, примерно, 74% были городскими жителями, из 89 больных женщин раком легкого 70 (78,6%) были городскими жителями (табл.2).

**Таблица 2. Распределение больных раком легкого по полу и местам жительства**

	Городские жители	Сельские жители	Итого
Мужчины	579 (73,6%)	208 (26,4%)	787 (89,8%)
Женщины	70 (78,6%)	19 (21,3%)	89 (10,2%)
Итого	649 (74,1%)	227 (25,9%)	876 (100%)

Из 779 мужчин больных раком легкого 168 (21,6%) были служащими, 112 (14,4%) – рабочими, 35 (4,5%) - водителями, 269 (34,5%) - пенсионерами, только 195 (25%) не работали. Из 87 женщин больных раком легкого 23 (26,44%) были служащими, 4 (4,6%) - рабочими, 36 (41,4%) – пенсионерами, только 24 (27,6%) не работали (табл.3).

**Таблица 3. Распределение больных раком легкого по полу и социальным принадлежностям**

	служащие	рабочие	водители	не работают	пенсионеры	итого
мужчины	168 21,6%	112 14,4%	35 4,5%	195 25%	269 34,5%	779 89,95%
женщины	23 26,44%	4 4,6%	0 0%	24 27,6%	36 41,4%	87 10,05%
Итого	191 22%	116 13,4%	35 4%	219 25,3%	305 35,2%	866 100%

Значительное количество больных - 756 (90,1%) раком легкого, у которых в анамнезе были вредные привычки, были мужчинами. Так, среди только курильщиков больных раком легкого 217 (98,6% из 220) были мужчинами. Среди больных, которые одновременно употребляли и спиртные напитки 99,7% (346 из 347) были мужчинами. Из 11 больных раком легкого, которые употребляли спиртные напитки все (100%) были мужчинами. Из 83 женщин больных раком легкого 79 (95,2%) отрицали у них в анамнезе вредных привычек как курения и употребления спиртных напитков (табл.4).

**Таблица 4. Распределение больных раком легкого по полу и по вредным привычкам**

	Только курит	Употребление спиртных напитков	Одновременное употребление спиртных напитков и табака	Вредных привычек нет	Итого
мужчины	217 28,70%	11 1,46%	346 45,77%	182 24,07%	756 90,11%
женщины	3 3,61%	0 0%	1 1,20%	79 95,18%	83 9,89%
Итого	220 26,22%	11 1,31%	347 41,36%	261 31,11%	839 100%

Среди женщин отмечено почти одинаковое поражение правого и левого легкого. Тогда как среди мужчин отмечено частое поражение правого легкого. Из 778 больных мужчин раком легкого у 477 (61,3%) диагностировано поражение правого легкого, у 290 (37,3%) - левого легкого. Из 86 больных женщин раком легкого у 41 (47,7%) диагностировано поражение правого легкого, у 42 (48,8%) - левого легкого. Всего у 14 (1,62%) больных отмечено двустороннее поражение легких (табл.5).

**Таблица 5. Распределение больных по полу и по сторонам поражения легких**

	Правое легкое	Левое легкое	Двустороннее поражение	Итого
мужчины	477 (61,3%)	290 (37,3%)	11 (1,4%)	778 (90%)
женщины	41 (47,7%)	42 (48,8%)	3 (3,5%)	86 (10%)
Итого	518 (60%)	332 (38,4%)	14 (1,6%)	864 (100%)

Выявлено, что часто (51,12%) у мужчин была диагностирована III стадия опухолевого процесса. Из 671 больных мужчин раком легкого у 6 (0,9%) диагностирована I стадия опухолевого процесса, у 121 (18%) - II стадия, у 343 (51,1%) - III стадия и у 201 (30%) - IV стадия. Из 62

больных женщин раком легкого у 3 (4,8%) диагностирована I стадия опухолевого процесса, у 15 (24,2%) - II стадия, у 22 (35,5%) - III стадия и у 22 (35,5%) - IV стадия (диагр.2 и табл.6).



**Диагр.2. Распределение больных по полу и по стадиям опухолевого поражения легких**

Примерно 71% (44 из 62) больных женщин и 81% (544 из 671) больных мужчин рак легкого был диагностирован в запущенных (III и IV стадия) стадиях опухолевого процесса. Женщины раком легкого нашей Республики, по сравнению мужчин несколько чаще обратились за медицинской помощью в ранних стадиях опухолевого процесса. Примерно 29% (18 из 62) случаев у женщин диагностирована I и II стадия опухолевого процесса. У мужчин несколько реже – 19% (127 из 671) диагностирована I и II стадия опухолевого процесса. Из 671 больных мужчин у 6 (0,9%) диагностирована I стадия опухолевого процесса, у 121 (18%) II стадия рака легкого. Примерно половина больных мужчин 343 (51,1%) обратились за медицинской помощью в III стадии опухолевого процесса в легких, а в 30% (201 больных) случаев - в IV стадии рака легких. Из 62 больных женщин у 3 (4,8%) диагностирована I стадия опухолевого процесса, у 15 (24,2%) - II стадия рака легкого. Примерно в равных случаях у больных женщин диагностированы III и IV стадии опухолевого процесса. 22 (35,5%) обратились за медицинской помощью в III стадии опухолевого процесса в легких, и столько же - 22 (35,5% больных) женщин в IV стадии рака легких (диагр.2 и табл.6).

**Таблица 6. Распределение больных по полу и по стадиям опухолевого поражения легких**

	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	Итого
Мужчины	6 (0,9%)	121(18%)	343 (51,1%)	201 (30%)	671 (91,54%)
Женщины	3 (4,8%)	15 (24,2%)	22 (35,5%)	22 (35,5%)	62 (8,5%)
Итого	9 (1,2%)	136 (18,5%)	365 (49,8%)	223 (30,4%)	733 (100%)

Независимо от пола одинаково часто в легких развивался все 3 вида клинико-анатомические формы роста. Из 784 больных мужчин раком легкого у 495 (63,14%) был диагностирован центральный рак легкого, у 164 (20,92%) - периферический рак легкого и у 125 (15,94%) – медиастинальная (атипичный рак) форма рака легкого. Из 85 больных женщин раком легкого у 51 (60%) был диагностирован центральный рак легкого, у 20 (23,53%) - периферический рак легкого и у 14 (16,47%) - медиастинальная (атипичный рак) форма рака легкого. Но, тем не менее, среди обоих полов превалировала центральная форма анатомический рост опухоли.

Выявлено, что у большинства больных мужчин раком легкого диагностирован хронический бронхит. Из 184 больных мужчин раком легкого у 95 (51,63%) диагностирован сопутствующий хронический бронхит, у 27 (14,67%) - бронхоэктатическая болезнь, у 6 (3,26%) – бронхиальная астма (хронический бронхит с астмоидным компонентом), и у 56 (30,43%) - другие сопутствующие заболевания.

Из 19 женщин у большинства 15 (78,95%) диагностированы сопутствующие внелегочные заболевания. Только у 5,25% диагностирован хронический сопутствующий бронхит и бронхоэктатическая болезнь и у 10,53% - сопутствующая хроническая пневмония легких.

Из 591 больных раком легкого в большинство у 322 (54,5%) установлен плоскоклеточный рак легкого и у 123 (20,8%) - недифференцированные (прочие) формы рака легкого. Такая про-

порциональность сохраняется для обоих полов. Из 531 больных мужчин раком легкого у 288 (54,2%) установлен плоскоклеточный рак, у 110 (20,7%) - недифференцированные формы рака легкого. Среди мужчин аденокарцинома легких установлен у 57 (10,7%) больных, мелкоклеточный рак у 10 (1,9%) больных. Крупноклеточный рак диагностирован только у 4 (0,75%) больных мужчин (табл.7).

**Таблица 7. Распределение больных по полу и по гистологическим типам опухоли**

	Плоско-клеточный	Аденокарцинома	Мелко-Клеточный	Крупно-клеточный	прочие	Плоско+аденокарц	Итого
Муж	288 54,2%	57 10,7%	10 1,9%	4 0,75%	110 20,7%	62 11,68%	531 89,85%
Жен	34 56,7%	9 15%	1 1,67%	2 3,33%	13 21,67%	1 1,67%	60 10,15%
Итого	322 54,5%	66 11,17%	11 1,86%	6 1,02%	123 20,8%	63 10,66%	591 100%

Из 60 больных женщин раком легкого у 34 (56,24%) установлен плоскоклеточный рак, у 13 (21,67%) - прочие формы (недифференцированный рак) рака легкого. Аденокарцинома легких диагностирована у 66 (11,17%) больных женщин раком легкого. Среди женщин этот гистологический тип опухоли несколько часто диагностирован, по сравнению больных мужчин. Среди женщин аденокарцинома была диагностирована у 15% (у 9 из 60), среди мужчин - у 10,7% (у 57 из 531) (табл.7).

В пределах каждой страны, плоскоклеточный рак легкого составляет более высокую пропорцию рака легкого, диагностированных среди мужчин чем женщин, тогда как частота аденокарциномы легкого больше, среди женщин по сравнению с мужчинами. Среди мужчин, плоскоклеточный рак был самым частым гистологическим типом рака легкого в Корее (46%), Франции (41%) и Великобритании (40%), тогда как аденокарцинома больше всего была распространена в Соединенных Штатах (31%), Канаде (31%), Швеции (30%), и Австралии (29%). За исключением Великобритании (где в 28% случаев рака легкого среди женщин был плоскоклеточный рак), аденокарцинома легких составляла самую большую часть рака легкого среди женщин, по сравнению указанных стран (в пределах от 38% в Соединенных Штатах до 69% в Японии) [2]. Мелкоклеточный рак легкого составил от 14% (Австралия и Япония) до 17% (Корея и Великобритания) рака легкого среди мужчин, и от 9% (Япония) до 22% (Великобритания) рака легкого среди женщин [15,16].

Резюмируя результаты исследования, можно заключить, что женщины нашей Республики болеют раком легкого реже, чем мужчины, по сравнению европейских, среди обоих полов превалирует центральная клиника – анатомическая форма роста опухоли, и плоскоклеточный рак легкого. По сравнению с женщинами, мужчины часто обращаются за медицинской помощью в поздних стадиях опухолевого процесса в легких.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1.Солтанов А.А. - Аспирантский вестник Поволжья, 2009, №3-4, с.107-111;
- 2.Curado M., Edwards B., Shin H. et al. – Int. Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2007, v.9, №160;
- 3.Ferlay J., Autier P., Boniol M. et al. - Ann Oncol., 2007, v.18, №3, p.581-592;
- 4.Int. Agency for Research on Cancer (IARC), 2004, №5, vers.2.0;
- 5.ISD Online. Cancer Incidence, Mortality and Survival data.Accessed, 2009;
- 6.Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. - Cancer J Clin., 2009, v.59, p.225;
- 7.Northern Ireland Cancer Registry. Cancer Incidence and Mortality. Accessed, 2009;
- 8.Office for National Statistics. Cancer Statistics registrations: registrations of cancer diagnosed in 2006. England, 2009;
- 9.Parkin D., Bray F., Ferlay J. et al. – Cancer J Clin., 2005, v.55, p.74-108;
- 10.Toh C., Gao F., Lim W. et al. - J Clin. Oncol., 2006, v.24, p.2245-2251;
- 11.Tong L., Spitz M., Fueger J. et al. – Cancer, 1996, v.78, p.1004-1010;
- 12.Villeneuve P., Mao Y. - Canadian J of Public Health, 1994, v.85, №6, p.385-388;
- 13.Wakelee H., Chang E., Gomez S. et al. - J Clin. Oncol., 2007, v.25, p.472-478;
- 14.Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit. Cancer Incidence in Wales, 2009;
- 15.World Health Organization, 2004;
- 16.Youlten D., Cramb Susanna M. et al. - J of Thoracic Oncology, 2008, v.3, Issue 8, p.819-831.



## Summary

### SEXUAL FEATURES OF THE LUNG CANCER IN THE AZERBAIJAN REPUBLIC

*A.Soltanov*

Lung cancer is the most common cancer in the world with 1.3 million new cases diagnosed every year. The vast majority of lung cancers are caused by cigarette smoking. The male/female ratio for lung cancer cases in Azerbaijan was 8:1. The aim of the study was analysis of characteristics of spreading of lung cancer in Azerbaijan due to different histological types, sex and regions. The materials of study were the case histories of 870 patients, who were observed in National Center of Oncology and Baku's City's dispensary during period of time from 1995 to 2005. The territory of Azerbaijan was conditionally divided to 5 regions, in which separate administrative regions were included, and patients were distributing to these due to their domicile. In all regions the most common histological type was squamous cell carcinoma. This histological type independent from sex amount 54,41% between other types of lung cancer. In females squamous cell carcinoma was 56,7%, adenocarcinoma 15%.

\* \* \*

### МОДЕРНИЗИРОВАННАЯ ОДНОВРЕМЕННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ПЛА СТАДИИ

*Д.А.Алиев, И.Г.Исаев, К.И.Кязимов, Р.С.Зейналов, И.Н.Мусаев*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Как показывают статистические данные во многих странах мира большинство больных раком легкого (РЛ) обращаются в специализированные клинические учреждения в поздних стадиях заболевания и около 75-80% из них пациенты немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [2,3].

В настоящее время не существует единого, общепринятого метода лечения РЛ. Более чем у половины пациентов после радикально выполненных операций, возникает либо местный рецидив, либо отдаленные метастазы, а это значит, что около 75% больных НМРЛ являются потенциальными кандидатами для проведения консервативной терапии, одним из основных методов которого является лучевая терапия (ЛТ) [2,4].

Следует отметить, что НМРЛ характеризуется невысокой радиочувствительностью, особенно в поздних стадиях, поэтому с помощью ЛТ удастся добиться излечения лишь у 7–12% больных. На протяжении последних нескольких десятилетий стремление к повышению эффективности ЛТ вообще, и РЛ в частности, заключается в поиске методов и средств (разработка аппаратов и применение новых режимов фракционирования дозы, радиосенсибилизаторов), обеспечивающих селективное усиление повреждения опухолевой ткани и снижение радиопоражаемости нормальных тканей, т. е. в расширении так называемого терапевтического интервала. Сегодня техническое усовершенствование радиотерапевтической аппаратуры, развитие клинической дозиметрии, разработка предлучевой топометрии с использованием компьютерной техники служат основой повышения эффективности ЛТ при лечении опухолей грудной полости [1,10].

Конформная радиотерапия (также известная как трехмерная конформная радиотерапия или 3DCRT), современный высокотехнологический метод ЛТ, который использует компьютерное планирование и систему облучения, чтобы создать соответствующую величину и форму области распределения дозы для идеального целевого объема, с максимальным исключением окружающей нормальной ткани от воздействия ионизирующего излучения [6,7].

Литературные данные по эффективности 3D конформной ЛТ при НМРЛ не многочисленны, так как сам метод является относительно новым методом ЛТ, требующим современного и дорогостоящего оборудования [5,6,7].

Как известно, одним из путей с целью расширения радиотерапевтического интервала является химиосинхронизация клеток опухоли. Основанием идеи синхронизации является тот факт, что радиочувствительность клеток в определенной мере зависит от фазы клеточного цикла.

Теоретико-экспериментальные предпосылки позволяют отнести к синхронизирующим агентам многие противоопухолевые препараты. Особая роль химиотерапии (ХТ) при сочетании с ЛТ состоит в том, что кроме противоопухолевого действия препараты оказывают в большей или в меньшей степени радиосенсибилизирующий эффект, увеличивая частоту локального контроля, а также снижают вероятность развития отдаленных метастазов [8].

Использование высокоэффективной комбинации противоопухолевых препаратов и радиотерапии – химиолучевой терапии (ХЛТ) – стало прорывом в лечении РЛ. Это сочетание можно считать сегодня "золотым стандартом" индукционной терапии, где лекарственные препараты выступают как синхронизаторы клеточного цикла и ингибиторы репарации сублетальных лучевых повреждений [9].

Следует отметить, что приводимые в литературе данные об эффективности различных методик ХЛТ НМРЛ немногочисленны. Они, как правило, выполнены у небольшого числа пациентов, полученные результаты противоречивы и вопрос выбора наиболее рациональной тактики лечения больных неоперабельным НМРЛ до настоящего времени остается открытым [8,9].

Все изложенное явилось основанием для выполнения настоящего исследования, целью которого являлось изучение результатов лечения больных НМРЛ IIIA стадии на основе модернизированного современного метода ХЛТ.

Нами были проанализированы результаты обследования и лечения 119 больных НМРЛ IIIA стадии, которые находились на лечении в клинике Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики с 2005 по 2009 гг. Возраст больных не превышал 75 лет, и большинство пациентов составили мужчины в возрасте 51-70 лет.

В исследование включались больные с морфологически верифицированным диагнозом, не подлежащее оперативному лечению. Важным критерием для включения в протокол исследования являлось наличие у пациента центральной формы РЛ и, как минимум, одного достоверно измеряемого опухолевого очага в пределах грудной клетки с помощью различных диагностических методов (рентгенологический, эндоскопический, УЗИ, КТ и др.), и последующий их динамический контроль.

После клинического осмотра больные подверглись всестороннему лабораторно-инструментальному обследованию. После изучения показателей периферической крови (общий и биохимический анализ) проводилось рентгенологическое исследование и компьютерная томография органов грудной полости, бронхоскопия с биопсией, морфологическое исследование биоптатов, ультразвуковая томография периферических лимфатических коллекторов, печени, в также других органов брюшной полости. По показаниям пациентам проводилось МРТ или КТ головного мозга, надпочечников, а также другие исследования. Следует отметить, что все больные до начала лечения имели относительно нормальные показатели периферической крови, функции печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

В зависимости от тактики лечения больные, вошедшие в исследование, были распределены на три основные группы. В первую и вторую группу вошли пациенты НМРЛ IIIA стадии, для которых были разработаны, апробированы и внедрены в практику два режима современных методов лечения: метод конформной ЛТ (32 больных) и метод ХЛТ (34 больных). В третьей группе были проанализированы результаты системной ХТ (53 больных).

Анализ клинической характеристики исследуемых групп больных показал, что состав больных по основным прогностическим факторам (пол, возраст, гистологический тип опухоли, субъективный статус до начала лечения) был практически идентичным. Данное обстоятельство позволило нам провести анализ и сравнение результатов лечения в этих группах.

Всем больным в первой группе предлучевая топометрическая подготовка проводилась в виде компьютерной симуляции на КТ-симуляторе фирмы Siemens, и с помощью системы планирования ХЮ готовилась трехмерная 3D-программа облучения. При этом для оптимизации ЛТ нами было проанализировано гистограммы дозного распределения (DVH) в опухоли и в окружающих нормальных тканях и органах для обоих этапов облучения. ЛТ проводилась в режиме стандартного фракционирования, 1 раз в день, 5 раз в неделю, при РОД 2Гр. Облучение осуществлялась на линейном ускорителе Clinac фирмы Varian, оснащенном мультилиф коллиматором, фотонами энергией 6-15 МэВ. Во время сеансов облучения на линейном ускорителе, в зависимости от геометрической формы опухоли, с помощью мультилиф коллиматоров пучку

излучения придавали форму опухоли, и при этом создавалась возможность минимально подвергнуть воздействию ионизирующего излучения нормальные окружающие ткани. На первом этапе объем облучения включал в себя все средостение и первичную опухоль с двух встречных фигурных полей до СОД 40Гр. Затем, на втором этапе ЛТ проводилось облучение только первичной опухоли с 3-4 полей до СОД 60 - 70Гр. За весь этап ЛТ перерывы лечения не наблюдались. Сроки лечения в данном режиме в среднем составили 6-7 недель.

Во второй группе использовалось одновременное применение 3D конформной ЛТ (идентичной первой группе) и ХТ комбинацией цитостатиков гемцитабин и цисплатин.

В третьей группе проводилась только лишь ХТ по схеме Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup>+Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно, в режиме гипергидратации. Больным в данной группе проведено по 4-6 курсов ХТ.

Непосредственные результаты лечения оценивались по критериям ВОЗ 1979 года (WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979:48). Кроме того, нами была изучена средняя продолжительность ремиссии и субъективный статус (общее состояние больных). Реакции и осложнения лечения мы оценивали по критериям RTOG/EORTC "Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) и Национального рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0- CTCAE V3.0), опубликованными в августе 2006 года. Для изучения КЖ пациентов мы использовали вопросник, утвержденный европейской организацией по изучению и лечению рака - EORTC QLQ-C30, (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), со специальным модулем для рака легкого QLQ-LC13.

Нами была проанализирована частота объективных и субъективных эффектов терапии в исследуемых группах (табл.1).

**Таблица 1. Сравнительная оценка частоты объективных и субъективных эффектов терапии в исследуемых группах больных НМРЛ IIIA стадии**

Методы лечения	Количество больных	Объективный эффект		Субъективный эффект	
		абс.чис.	М ± m (в %)	абс.чис.	М ± m (в %)
3D конформная ЛТ	32	18	56,3 ± 8,8	27	84,4±6,4
ХЛТ	34	24	70,6 ± 7,8	31	91,2±4,9
ХТ	53	23	43,4 ± 6,8	42	79,2±5,6

Объективный эффект (ОЭ) при 3D конформной ЛТ наблюдался в 18 (56,3±8,8%) случаях, при этом у 4(12,5±5,8%) из них наблюдалась полный эффект, у 14 (43,8±8,8%) - частичный эффект. Субъективный эффект (СЭ) был отмечен в 27(84,4±6,4%) случаях.

В группе с ХЛТ ОЭ был отмечен у 24 (70,6±7,8%), а СЭ - у 31 (91,2±4,9%) больных. При этом полный эффект отмечался у 5 (14,7±6,0%) больных. Частичный эффект был выявлен у 19 (55,9±8,5%) пациентов,

В группе больных, получавших только ХТ, ОЭ наблюдался у 23 (43,4±6,8%), причем полный эффект отмечался у 5 (9,4±4,0%) больных. Частичный эффект был у 18 (34,0±6,5%) пациентов. СЭ наблюдался в 42 (79,2±5,6%) случаях.

Таким образом, как видно из представленных выше данных, ХЛТ превосходила по своей эффективности, т.е. по частоте наблюдаемых ОЭ и СЭ, остальные методы лечения. При этом, превосходство ХЛТ над ХТ было статистически достоверным ( $p \leq 0,05$ ).

Кроме того, нами была изучена эффективность исследуемых режимов терапии НМРЛ IIIA стадии в зависимости от гистологического типа опухоли.

При использовании 3D конформной ЛТ при плоскоклеточном РЛ (21 больной) ОЭ отмечался в 13 (61,9±10,6%) случаях. Из них в 3 (14,3±7,6%) случаях наблюдался полный эффект, в 10 (47,6±10,9%) - частичный эффект.

При проведении ХЛТ (32 больных) при этой морфологической форме ОЭ имел место в 18 (81,8±8,2%) случаях, причем полная ремиссия отмечалась у 3 (13,6±7,3%) больных. Частичная ремиссия наблюдалась у 15 (68,2±9,9%) пациентов

В группе больных с плоскоклеточным РЛ, получавших ХТ (32 больных) ОЭ имел место в 15 (46,9±8,8%) случаях, причем полная ремиссия была отмечена у 4 (12,5±5,8%) больных. Частичная ремиссия была у 11 (34,3±8,3%) пациентов.

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность ХЛТ при плоскоклеточном РЛ IIIA стадии.

Также были изучена эффективность исследуемых режимов терапии у больных с аденокарциномой легкого. При использовании 3D конформной ЛТ (11 больных) у больных с данным гистологическим типом ОЭ отмечался в 5 (45,5±15,0%) случаях. Из них у 1 (9,1±8,6%) пациента наблюдался полный эффект, у 4 (36,4±14,5%) больных - частичный эффект.

При проведении ХЛТ (12 больных) при аденокарциноме наблюдались несколько лучшие результаты, чем в других группах. ОЭ имел место в 6 (50,0±14,4%) случаях, причем полная ремиссия отмечалась у 2 (16,6±10,7%) больных. Частичная ремиссия была у 4 (33,3±13,6%) пациентов.

При проведении ХТ (21 больных) ОЭ имел место в 8 (38,1±10,5%) случаях. При этом полная ремиссия отмечалась у 1 (4,8±4,6%) больного, а частичная ремиссия была у 7 (33,3±10,2%) пациентов.

Нами проанализирована средняя продолжительность ремиссии в исследуемых и контрольных группах (табл.2). Отдаленные результаты оценивались только у больных с клиническим эффектом. В виде клинического эффекта в данном случае рассматривалась сумма полных и частичных эффектов и стабилизации процесса.

**Таблица 2. Средняя продолжительность ремиссии в исследуемых группах**

Методы лечения	Общее количество больных	Количество больных с клиническим эффектом	Средняя продолжительность ремиссии (в мес. М ±m)
3D конформная ЛТ	32	30	11,5±2,0
ХЛТ	34	32	16,5±1,5
ХТ	53	50	9,7±2,6

В группе, получавших 3D конформную ЛТ, было выявлено 30 больных с клиническим эффектом, при этом средняя продолжительность ремиссии составила 11,5±2,0 месяцев. В группе, получавшей ХЛТ, результаты оказались значительно лучше, чем в других группах. В этой группе было 32 больных с клиническим эффектом, а средняя продолжительность ремиссии составила 16,5±1,5 месяцев. В группе с ХТ выявлено 50 случаев с клиническим эффектом и 9,7±2,6 месяцев средней продолжительности ремиссии.

Анализ полученных данных свидетельствует о лучшем влиянии исследуемых режимов на отдаленные результаты лечения. При этом использование ХЛТ приводило почти к 2-кратному увеличению средней продолжительности ремиссии по сравнению с ХТ.

Одной из основных задач современной онкологии является изучение реакций и осложнений исследуемых методов терапии, в частности при лечении НМРЛ IIIA стадии. Нами были изучены общие токсические проявления всех групп.

Лучевой пневмонит в группе больных, получавших 3D конформную ЛТ, отмечался в 14 (43,7%) случаях. Из них первая степень наблюдалась у 9 (28,1%) пациентов, 2-я степень - у 4 (12,5%) и 3-я степень - у 1 (3,1%) больного. При ХЛТ из 18 (52,9%) больных с пневмонитом осложнение 1-й степени наблюдалось у 12 (35,3%), второй степени - у 5 (14,7%) и 3-й степени - у 1 (2,9%) больного.

Как известно, вторым по частоте возникновения осложнением ЛТ злокачественных новообразований органов грудной полости, в частности легких, является лучевой эзофагит, в результате которого возникает дисфагия различной степени тяжести. В группе с 3D конформной ЛТ эзофагит отмечался у 20 (62,5%), при этом первой степени у 17 (53,1%) и второй степени у 3 (9,4%) больных. В группе с ХЛТ из 24 (70,6%) больных с эзофагитом, первая степень отмечалась в 11 (32,4%), вторая степень - в 8 (23,5%) и третья степень - в 5 (14,7%) случаях. Следует отметить, что после ХТ они по сравнению с радиотерапией наблюдались значительно меньше - только у 3 (5,7%) из 53 пациентов, при этом только первой степени.

Ранняя кардиотоксичность в виде аритмии была характерна для больных с ХЛТ – 4 (11,8%) и ХТ – 5 (9,4%). У больных, получавших только ЛТ, данный тип токсичности в большинстве случаев было связан с возрастом больных и левосторонней локализацией процесса.

Протеинурия встречалась у больных, леченных режимами ХЛТ и ХТ - 5 (14,7%) и 11 (20,8%) случаев, соответственно. При ХТ протеинурия регистрировалась значительно чаще и острее по сравнению с ХЛТ.

Аналогичным образом креатинурия наблюдалась только у больных, получавших ХЛТ и ХТ – 6 (17,6%) и 12 (22,6%), соответственно. У больных, которым проводилась ХЛТ, креатинурия регистрировалась достоверно реже, и отмечалась в 5 (14,7%) случаях первой степени и в 1 (2,9%) - второй. При ХТ этот вид токсичности соответствовал 1-ой степени токсичности у 9 (16,9%) больных и второй - у 3 (5,7%) пациентов.

Наиболее частыми гематологическими токсическими проявлениями всех трех группах являлись анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Чаще всего анемия имела место в группе больных, получавших лечение в режиме ХЛТ и ХТ – 38,2% и 47,2% случаев, соответственно. При 3D конформной ЛТ анемия наблюдалась несколько реже и носила умеренно выраженный характер, только первая степень и составила – 6,3% случаев.

Нейтропения тоже являлась частым проявлением гематологической токсичности. У всех больных, получавших ЛТ, нейтропения носила умеренный характер (степень 1 или 2) и наблюдалась у 18,8% больных. Ни в одном случае в группах с 3D конформной ЛТ нейтропении 3-й и 4-й степени не отмечалась. При проведении ХЛТ нейтропения имела место у 17(50,0%) больных. Из них в одном случае (2,9%) отмечалась токсичность 4-й степени. Нейтропения 1-й степени наблюдалась у 8 (23,5%) больных, второй - у 5 (14,7%) и третьей - у 3 (8,8%) пациентов.

Высокие показатели нейтропении оказались у больных, получавших ХТ. В 34 (64,2%) случаях при лечении данной схемой, отмечалось понижение лейкоцитов. Нейтропения 4-й степени наблюдалась в 4 (7,5%) случаях, а 3-й - в 9 (16,9%).

Другим проявлением гематологической токсичности являлась тромбоцитопения. Следует отметить, что 4-я степень токсичности не зарегистрирована ни в одном случае. Тромбоцитопения при 3D конформной ЛТ наблюдалась всего лишь в 2 (6,3%) случаях, и то только 1-й степени. При ХЛТ и ХТ тромбоцитопения 3-й степени наблюдалась в единичных случаях - 2,9% и 1,9%. В основном отмечалась 1-я и 2-я степень токсичности.

Подводя итог по всем ранним токсическим проявлениям, наблюдавшимся во время или же сразу после окончания лечения, можно прийти к выводу, что токсический профиль 3D конформной ЛТ и ХЛТ по сравнению с чистой ХТ более приемлем.

Также нами была проанализирована частота и выраженность поздних побочных явлений. При этом изменения со стороны легких складывались из пострадиационных осложнений, или же, что встречалось наиболее часто, сочетания последнего с остаточной опухолью. В связи с этим, мы изучали пострадиационные реакции и осложнения после завершения лечения у больных, у которых в результате лечения достигнут клинический эффект.

При рассмотрении дерматитов в виде поздних лучевых реакций можно отметить что, четвертая степень данного типа поражения не наблюдалась.

В основном, встречалась 1-я степень в виде слабовыраженной атрофии кожи, изменения пигментации, незначительной потери волос; 2 степень - очаговая атрофия, умеренная телеэктазия, полная потеря волос и 3 степень - выраженная атрофия, телеэктазия, занимающая все поле. При 3D конформной ЛТ частота поздних дерматитов не была высокой - 13,3% случаев. Нужно отметить, что эти повреждения наблюдались только в виде легких форм (1 и 2 степень).

При оценке поздних дерматитов при ХЛТ можно отметить, что данная картина выглядела иначе. Так, из 13 (31,7%) больных с дерматитом в 2 (4,9%) случаях наблюдений было отмечено поражение кожи 3-й степени. Что касается 1-й и 2-й степени дерматита, то она наблюдалась у 7 (17,1%) и 4 (9,8%) больных, соответственно.

Пневмофиброз является самым грозным фактором, действующим на КЖ, больного после ЛТ. Так, при 3D конформной ЛТ и ХЛТ отмечался пневмофиброз легкой и средней степени, у 6 (20,0%) и 7 (21,9%) больных, соответственно. При 3D конформной ЛТ 1-я степень отмечалась у 4 (13,3%), 2-я степень - у 2 (6,7%) больных. Учитывая неотъемлемую роль химиопрепаратов в

виде радиомодификаторов при ХЛТ, пневмофиброз 1-й степени в данной группе отмечался у 4 (12,5%) и 2-й - у 3 (9,4%) больных, соответственно.

Анализ этих данных показывает безусловную оптимальность конформной радиотерапии для предотвращения и снижения риска образования пневмофиброзов как в монорежиме, так и в одновременной комбинации с ХТ.

По поводу поздних реакций со стороны пищевода, в этом случае они были диагностированы в виде постлучевого стеноза пищевода. Стеноз пищевода в группе с 3D конформной ЛТ отмечался у 5 (16,7%) больных, а при ХЛТ - у 7 (21,9%). В данных группах наблюдались только лишь 1-я и 2-я степень. Первая степень отмечалась в 4 (13,3%) и 5 (15,6%) случаях, 2-я - в 1 (3,3%) и в 2 (6,3%) случаях, соответственно.

При динамическом наблюдении за больными, случаев лучевого поражения спинного мозга – лучевой миелит - как в ближайшие, так и в отдаленные сроки (до 1 года) после завершения 3D конформной ЛТ и ХЛТ, мы не выявили.

Таким образом, при проведении 3D конформной ЛТ больным НМРЛ IIIA стадии, со стороны отдельных тканей и органов развиваются лучевые изменения, и эти явления чаще и более выражены при использовании в комбинации с противоопухолевыми препаратами. Осуществление комплекса профилактических и лечебных мероприятий, позволяют купировать побочные явления облучения и завершить запланированный курс лучевой терапии.

Нами также проведено исследование влияния 3D конформной ЛТ и ХЛТ в лечении НМРЛ IIIA стадии на КЖ пациентов. Установлено, что проводимое лечение оказывает существенное влияние на КЖ больных НМРЛ IIIA стадии. Так, у больных, получавших лечение 3D конформной ЛТ, данный показатель на момент окончания лечения улучшился на 25,4%, через месяц после завершения лечения – улучшился на 34,3%, а через 3 месяца после лечения – улучшился на 40,5%.

У пациентов, получавших ХЛТ, отмечалось более выраженное улучшение КЖ. Так, данный показатель на момент окончания лечения улучшился на 32,2%, через месяц после завершения лечения – улучшился на 45,5%, а через 3 месяца после лечения – улучшился на 65,8%.

Таким образом, сравнительный анализ по основным клиническим параметрам показал, что из всех изучаемых методов лечения наиболее эффективным является ХЛТ. В указанной группе частота полных регрессий и средняя продолжительность ремиссии оказались наиболее высокими. Субъективные эффект и улучшение качества жизни больных после ХЛТ также оказались более выраженными. Полученные данные обосновывают необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артёмова Н.А. - Медицинские новости, 2007, №12; 2. Барчук А.С. - Вестник РОНЦ, 2003, №1, с.3-7; 3. Лактионов К.К. - [http://raklegkogo.ru/cms/index.php?option=com\\_content&task=view&id=12&Itemid=2](http://raklegkogo.ru/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=12&Itemid=2); 4. Маренич А.Ф., Горбунова В.А. – В кн.: Новое в терапии рака легкого. М., 2003, с.16; 5. Armstrong J., Raben A., Zelefsky M. et al. – *Radiother. Oncol.*, 1997, v.44, p.17-22; 6. Edward C., Carlos A., Luther W. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5-th ed., Philadelphia, 2008, p.1089–1091; 7. Horwitz E., Hanlon A., Pinover W. et al. – *Intern. J of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v.45, №5, p.1219-1225; 8. Schrupp D., Altorki N., Henschke C. et al. - In.: *Principles & Practice in Oncology* /Eds. by De Vita V., Hellman S., Rosenberg S. 7-th ed., Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 9. Sederholm C. - Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting, Orlando, Florida, 2002, abstr.1162; 10. Sura S., Yorke E., Jackson A. et al. – *Cancer*, 2007, v.13, №4, p.238-242.

## S u m m a r y

### MODERNIZED SYNCHRONOUS CHEMORADIOTHERAPY OF IIIA STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

*J. Aliyev, I. Isayev, K. Kazimov, R. Zeynalov, I. Musayev*

The purpose of the present research was improvement of results of treatment non-small cell lung cancer IIIA stage by using chemoradiotherapy. After the check-up and diagnosed the 34 patients has got 3D conformal radiotherapy in combinations with chemotherapy by scheme GemP. The 32 patients in another research group has got only 3D conformal radiotherapy. The treatment of patients and the result reviews of therapy corresponded according to the international standards. It was established that

the chemoradiotherapy of non-small cell lung cancer IIIA stage patients was most effective. The total regression of tumor by chemoradiotherapy observed at 5 (14,7±6,0) patients, partial regression at 19 (55,9±8,5). The subjective effect was observed in 31 (91,2±4,9) case, at the 11,5 month of average duration of remission. In comparison with results of control groups the patients that got only 3D conformal radiotherapy had high results, but not better than chemoradiotherapy. Life quality index of the patients on 3 months after the treatment was 65,8% and that promotes to the normal social activity and working capacity. The side effects of the radiotherapy were terminated by the symptomatic therapy and the treatment was not interrupted. The results of the study have made possible to develop practical recommendations for using the methods in daily clinical practice.

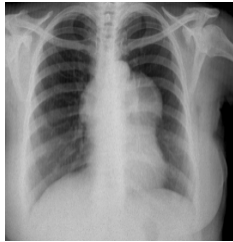
\* \* \*

## **DIVARARALIĞI ŞİŞLƏRİNİN KOMPLEKS ŞÜA DİAQNOSTİKASI MATERİALIN KLİNİK-STATİSTİK XARAKTERİSTİKASI**

*S.H.Babayeva*

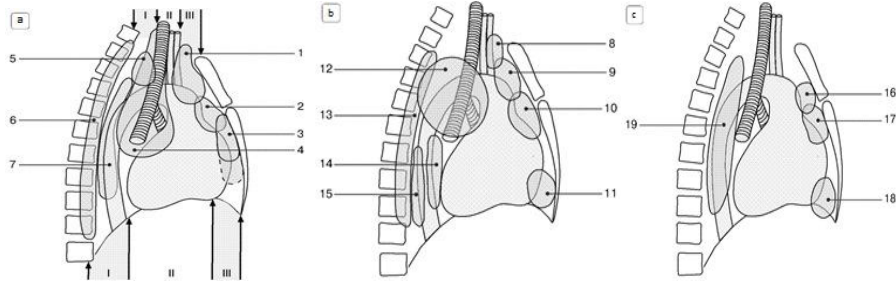
*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Divararalığı törəmələrinin erkən diaqnostikası müasir klinik onkologiyanın aktual problemi olaraq qalmaqdadır. Bu elə də böyük olmayan anatomik sahədə patoloji proseslərin çoxluğu və müxtəlifliyi ilə bağlıdır. Mediastinal şişlərin 100 artıq histoloji növü ayırd edilir. Divararalığı şişləri döş qəfəsinin bədxassəli şişlərinin 3-7%, xoşxassəli şişlərinin isə 3% yaxınıni təşkil edir. Qadın və kişilər eyni tezliklə, gənc və orta yaşlarda xəstələnilrlər. Birincili bəd və xoşxassəli şişlərin nisbəti 3:1 kimidir [1,3]. Divararalığının strukturunu təşkil edən hər bir toxuma və orqan törəmə inkişafı üçün mənbə ola bilər. Müxtəlif genezli və xarakterli törəmələrin klinik oxşarlığı böyümənin spesifik xüsusiyyətləri ilə deyil, əsasən, mediastinal sahənin orqan və toxumalarına təsiri ilə izah edilir. Divararalığı şişləri uzun müddət simptomuz keçdiyinə görə, adətən, inkişafın gecikmiş mərhələsində - qonşu orqanlara təzyiq və spesifik əlamətlər üzə çıxdıqda aşkarlanır. Divararalığının şiş və kistalarını bu lokalizasiyanın xəstəliklərinin oxşar rentgenoloji və klinik əlamətlərə malik olan geniş dairəsi ilə diferensasiya etmək çox hallarda böyük çətinliklər yaradır [2]. Divararalığı törəmələrinin əsas rentgenoloji əlaməti divararalığı kölgəliyinin formasının dəyişməsidir. Bu zaman təyin edilmiş kölgəliyin lokalizasiyası, forması, strukturu, qonşu orqanlara münasibəti nəzərə alınmaqla diferensial diaqnostika aparılmalıdır (şək.1).



**Şək.1. Xəstə İbadullayeva G. Bədxassəli limfoma      Xəstə Əliyev A. Divararalığının kistası**

Mediastinal törəmələrinin hər bir növünə seçilmiş, tipik lokalizasiya xarakterikdir [4]. Kompyuter tomoqrafik məlumatlara əsaslanaraq Wegener O. divararalığı törəmələrinin tipik lokalizasiyasının sxemasını vermişdir (1992) [5] (şək.2). Wegener görə, yuxarı ön divararalığı döşdaxili ura və damar anomaliyaları üçün tipik şöbə sayılır. Ön divararalığının orta mərtəbəsində əsasən, timusun şişləri, limfomalar və teratoid törəmələr yerləşir. Ön divararalığının aşağı mərtəbəsində perikardın selomik kistaları və lipomalar yerləşir. Nevrinoma, bronxogen və enterogen kistalar daha çox arxa divararalığında lokalizə olunur.



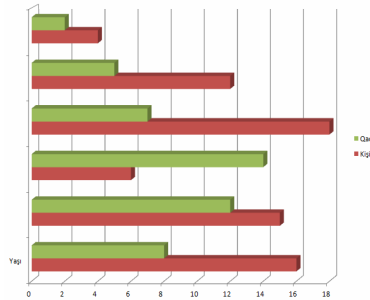
**Şək.2. I - arxa mediastinum; II - orta mediastinum; III - ön mediastinum; a - solid törəmələr: 1.döşarxası ur; 2.timoma; 3.teratoma, disherminoma; 4.limfoma; 5.retrotrexeal ur; 6.neyrogen şişlər; 7.ezofaqusun şişləri, fibrosarkoma; b - kistoz törəmələr: 8.tireoidin kistaları; 9.timusun kistaları; 10.kistoz teratoma; 11.mezotelioma (limfangioma); 12.bronxogen kistalar; 13.meninqosele; 14.neyroenteral kistalar; 15.limfangioma; c - piy şişləri: 16.timolipoma; 17.dermoid kista; 18.lipoma; 19.liposarkoma**

Divararalığı şişlərinin şua diaqnostikası zamanı erkən diaqnostikamı təmin edən rentgenoloji əlamətlərin təkmilləşdirilməsi, sistemləşdirilməsi, diaqnostik alqoritmin tərtibi və şua metodlarının informativliyinin müqayisəli araşdırılması qarşıya qoyulmuş məqsəddir.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** 2000-2008-cu illər ərzində Bakı şəhər Onkoloji dispanseri və ATU-nun Onkoloji klinikasında müayinə və müalicə olunmuş 48 (40,3%) qadın, 71 (59,7%) - kişi olmaqla 119 xəstə üzərində müşahidələrin nəticələri araşdırılmışdır. Xəstələrin yaşı 4-82 arasında dəyişmişdir. Xəstələrin yaş həddinə görə paylanması cədvəl 1 verilmişdir Bu cədvəldən və diaqram 1 görüldüyü kimi divararalığı şişləri bütün yaş qruplarında rast gəlinir, lakin xəstələnmənin zirvəsi kişilərdə 40-49 yaş, qadınlarda isə 30-39 yaş arasına düşür.

**Cədvəl 1. Xəstələrin yaş həddinə görə paylanması**

Cinsi	Yaşı						Cəmi
	< 20	20-29	30-39	40-49	50-59	≥ 60	
Kişi	16	15	6	18	12	4	71
Qadın	8	12	14	7	5	2	48



**Diaqr.1. Xəstələrin yaş həddinə görə paylanması**

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Divararalığı törəməsi diaqnozu qoyulmuş xəstələrin hamısı rentgenoloji və onların 42 (35,2%) nəfəri kompyuter tomoqrafiya müayinəsi olunmuşdur. Divararalığı patologiyası ilə müayinə olunmuş xəstələrin nozoloji formaya görə paylanması cədvəl 2 verilmişdir. Bu zaman bədxassəli 112 (94,1%), xoşxassəli proses isə 7 (5,9%) nəfərdə olmuşdur. O cümlədən, kişilərin 70 (98,6%), qadınlardan 42 (87,5%) nəfərində bəd-, kişilərin 1 (1,4%), qadınlardan isə, 6 (12,5%) nəfərində xoşxassəli proses aşkarlanmışdır.



**Cədvəl 2. Nozoloji formaya görə paylanması**

Nozoloji forma	Sayı	%
Bədxassəli limfoma	100	84
PNET sarkoması	3	2,5
Polimorf hüceyrəli sarkoma	3	2,5
Sarkoidoz	2	1,7
Herminogen şiş	1	0,8
Bədxassəli şvanoma	1	0,8
Piy şişləri	2	1,7
Kista	2	1,7
Teratoma	1	0,8
Damar anomaliyası	1	0,8
Limfa vəzilərinin vərəmi	1	0,8
Mediastinal ağ ciyər blastoması	2	1,7

**Cədvəl 3. Şikayətlərin rastgəlmə tezliyi**

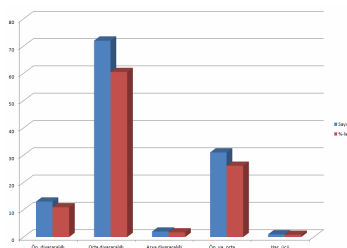
Şikayətlər	Sayı	%
Sinədə ağrı	59	49,6
Təngnəfəslik	30	25,2
Qızdırma	45	37,8
Qanhayxırma	3	2,5
Öskürək	36	30,2
VCS təzyiq sindromu	35	29,4
Çəkinin azalması	20	16,8
Halsızlıq	55	46,2

Divararalığı törəmələrinin arasında bədxassəli limfomanın üstünlük təşkil etdiyi aydın görünür. Xəstələr arasında sinədə ağrı və halsızlıq daha çox rast gəlinir. Klinikaya daxil olarkən xəstələrin daha çox müraciət etdikləri şikayətlərin müqayisəli tezliyi cədvəl 3 verilmişdir.

Müayinə olunmuş xəstələrin ön divararalığı 13 (10,9%), orta divararalığı 72 (60,5%), arxa divararalığı isə 2 (1,7%) nəfərdə zədələnmişdir. 31 (26,1%) nəfərdə ön və orta divararalığı, 1 (0,8%) nəfərdə isə divararalığının hər 3 şöbəsi zədələnmişdir. Mediastinal limfomalar zamanı 6 nəfərdə ön, 62 nəfərdə orta, 31 nəfərdə ön və orta, 1 (0,7%) nəfərdə isə hər 3 şöbə zədələnmişdir. Divararalığının PNET sarkoması 1 nəfərdə ön, 2 nəfərdə orta, polimorf hüceyrəli sarkoma 3 nəfərdə orta, sarkoidoz 1 nəfərdə orta, 1 nəfərdə orta və ön, herminogen şiş 1 nəfərdə orta, piy şişləri 2 nəfərdə ön, kista 2 nəfərdə orta, teratoma 1 nəfərdə ön, damar anomaliyası 1 nəfərdə ön, limfa vəzilərinin vərəmi 1 nəfərdə ön və 1 nəfərdə orta divararalığında lokalizə olunmuşlar (cədv. 4 və diaqr.2). Divararalığının törəməsi ilə müayinə olunmuş 119 xəstədən 117 diaqnoz morfoloji verifikasiya olunmuşdur. Xəstələrin 90 (75,6%) nəfərində histoloji, 27 (22,7%) nəfərdə isə sitoloji müayinə aparılmışdır. Bu zaman 1 (0,8%) transtorakal punksiya, 12 (10,1%) torokotomiya ilə şişdən biopsiya, 2 (1,7%) torokotomiya ilə şişin götürülməsi və 2 (1,7%) bronxoskopiya əməliyyatı aparılmışdır. 100 (84%) xəstədə əllənən limfa vəzisinin punksiyon biopsiyası olmuşdur. 2 (1,7%) xəstə cərrahi əməliyyatdan imtina etmiş, diaqnoz rentgenoloji və kompyuter tomoqrafik əlamətlərə əsaslanmışdır.

**Cədvəl 4. Divararalığı törəmələrinin şöbələrə görə lokalizasiyasının rastgəlmə tezliyi**

Lokalizasiyası	Sayı	%
Ön divararalığı	13	10,9
Orta divararalığı	72	60,5
Arxa divararalığı	2	1,7
Ön və orta	31	26,1
Hər üçü	1	0,8



**Diaqr.2. Divararalığı törəmələrinin şöbələrə görə lokalizasiyasının rastgəlmə tezliyi**

Rentgenoloji müayinə zamanı 62 (52,1%) xəstədə divararalığı kölgəliyi hər iki tərəfə, 31 (26%) xəstədə sağa, 22 (18,5%) xəstədə isə sola doğru genişlənmişdir. 4 (3,4%) xəstədə isə rentgenoloji olaraq nəzərə çarpacaq dəyişiklik qeyd edilməmişdir. Müayinə zamanı 38 (32%) xəstədə rentgenoloji əlamətlər sadəcə təsvir olunmuş, bu xəstələrin 12 nəfərinə KT edilmiş və histoloji diaqnozla uyğunluq 6 xəstədə olmuşdur. 5 xəstədə kompyuter tomoqrafik əlamətlər təsvir edilmişdir. 1 xəstədə doğru cavab alınmamışdır. Rentgenoloji olaraq 43 (36,1%) xəstədə limfoma düşünülmüş və 42 nəfərdə histoloji uyğunluq müşahidə olunmuşdur. Bu xəstələrin 13 nəfərinə KT edilmiş və 12 nəfərdə histoloji uyğunluq olmuş, 1 xəstədə doğru cavab alınmamışdır. 17 nəfərinə KT edilmiş 14 histoloji uyğunluq və 3 xəstədə kompyuter tomoqrafik əlamətlər təsvir olunmuş xəstələrə 2 (1,7%) iltihabi proseslə mediastinal limfomanı diferensasiya, 6 (5%) divararalığı limfa vəzilərinin metastatik zədələnmələrinin limfoma ilə diferensasiyası, 2 (1,7%) ağ ciyər blastoması ilə limfomanın diferensasiyası, 2 (1,7%) sarkoidozla limfomanın diferensasiyası rentgenoloji olaraq zəruri bilinmiş və ağ ciyərlərə və divararalığı limfa vəzilərinə Mts 5 (4,2%), iltihabəleyhinə müalicədən sonra kontrol rentgen müayinə 3 (2,5%), qida borusunun divertikulu 1 (0,8%), divararalığının törəməsi 11 (9,2%), nevrinoma 1 (0,8%) diaqnozu qoyulmuşdur. Ümumilikdə, rentgenoloji olaraq 54,6%, kompyuter tomoqrafik məlumatlara görə isə 76,2% doğru ehtimallıq olmuşdur. Alınan nəticələr ədəbiyyat məlumatlarına uyğun gəlir.

Beləliklə, divararalığı törəmələrinə şübhəli xəstələrin hamısının diaqnostikası 3 əsas etapdan ibarət olmalıdır.

I etapda kliniki-rentgenoloji müayinə (ənənəvi rentgen müayinəsi)

II etapda xüsusi müayinələr (daha çox kompyuter tomoqrafiya)

III etapda morfoloji verifikasiya olmalıdır.

## ƏDƏBİYYAT

1.Авилова О.М., Гетман В.Г., Бондаренко А.П. и др. - Вопросы онкологии, 1987, №5, с.75-78; 2.Васиков Ф.Т., Гильмулдинов Ф.Ф. - Тезисы докл. отечест.сборник, 1988, с.34; 3.Власов П.В., Шейх Ж.В. - Вопросы онкологии, 2004, т.50, №6, с.644-651; 4.Ищенко Б.И., Бисенков Л.Н., Тюрин И.Е. Лучевая диагностика для торакальных хирургов. СПб.: ДЕАМ, 2001, с.192-212; 5.Себастьян Л., Джеральдин У. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, с.331-339.

## S u m m a r y

### COMPLEX DIAGNOSTIC RADIOLOGY OF THE MEDIASTINAL TUMOURS. THE CLINICO-STATISTICAL CHARACTERISTIC OF MATERIAL

*S.Babayeva*

The experience with diagnosis of various mediastinal tumours in 119 patients is generalized. The radiological method, including CT, is the main method for the diagnosis of mediastinal tumours and cysts. Examination of patients with mediastinal tumours should be carried out according to a certain diagnostic programme that includes 3 stages: clinicoroentgenological diagnosis; use of special methods (CT); verification of tumours.

## РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСКОРЕННОГО ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ ИЗЛУЧЕНИЯ И МЕТОДИКИ “ПОЛЕ В ПОЛЕ”

*И.Г.Исаев, Л.Н.Аскерова*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Рак пищевода в структуре всех злокачественных заболеваний в мире занимает 9, а среди опухолей желудочно-кишечного тракта - 3 место (после рака желудка и прямой кишки). В 2002 г. было зарегистрировано 462117 новых случаев заболеваемости (4,2% из всех) и 386000 случаев летальности (5,7% из всех онкопатологий) [4].

В Азербайджанской Республике за последние 10 лет частота заболеваемости раком пищевода варьирует в пределах 6,5-7,0 случаев на 100 000 населения. В 2005 г. в Республике по данным Минздрава АР у 283 человек (164 мужчин, 119 женщин) впервые был установлен диагноз рак пищевода, а от указанной патологии умерло 295 пациентов, и из них 153 человека прожили менее одного года.

По данным Koshy M. и соавт., в 2001 г. соотношение числа больных умерших от рака пищевода к числу больных с впервые установленным диагнозом составило 0,95 (индекс агрессивности). К примеру, этот же показатель при раке прямой кишки составляет 0,23, раке молочной железы – 0,21, раке предстательной железы – 0,16, что намного ниже индекса агрессивности при раке пищевода [5]. Данный факт отражает не только недостатки в диагностике рака пищевода, но и низкую эффективность применяющихся на сегодняшний день методов лечения.

По данным Ries L. et al. (2004), несмотря на использование современных методов лечения, показатель пятилетней выживаемости по сравнению с 1970 г. в США повысился незначительно - с 4% до 16% [7], а в Европе, как отмечает Sant M. et al. (2003), число больных, проживших 5 лет, не превышает 10% [8]. По данным многочисленных исследователей из различных стран, этот показатель варьирует в пределах 0-30% [3]. Все вышесказанное подтверждает тот факт, что клинические исследования, направленные на улучшение результатов лечения больных раком пищевода остаются весьма актуальной проблемой клинической онкологии [2,9].

В лечении больных раком пищевода в 70-80% случаев используется радиотерапия (в самостоятельном варианте, в комбинации с химиотерапией, в пред-, послеоперационном периоде, как один из составляющих мультимодальной терапии) и данный факт связан с тем, что хотя хирургический метод в настоящее время достиг высокой степени совершенства, показатели операбельности и резектабельности этих больных остаются весьма низкими. Кроме того, в отличие от оперативного лечения показания к применению лучевой терапии менее ограничены, и она, как правило, не чревата тяжелыми осложнениями. Подтверждением этого положения можно считать тот факт, что при раке пищевода лучевая терапия применяется как с целью излечения, так и в качестве паллиативного средства при запущенных формах процесса, для снятия болевого синдрома, дисфагии и других.

Средняя продолжительность жизни пациентов, получивших курс лучевой терапии, по данным большинства исследователей, составляет 12-20 месяцев; 1, 3 и 5 лет живут, соответственно, если отбросить крайние варианты, до 50,0%, до 12,0% и 0-7,0% больных. Причиной смерти большинства пациентов после оперативного лечения являются развитие локорегиональных – истинных рецидивов, а также отдаленные метастазы заболевания [1,3,6]. Данный факт свидетельствует о неполной эрадикации патологического процесса после радиотерапии.

В целях улучшения результатов лучевой терапии злокачественных новообразований разрабатываются новые варианты облучения, направленные на усиление противоопухолевого эффекта излучения. Одним из таких вариантов является методика ускоренного гиперфракционного облучения с расщеплением суточной дозы на несколько ежедневных фракций, когда фракции более приближены к “классическим” (1,5-2,0 Гр), но подводятся несколько раз в день. Исследования показали, что при гиперфракционном облучении, во время перерыва 4-6 часов, нормальная ткань от радиационных повреждений восстанавливается, а для опухолевой ткани это время чрезвычайно мало. Другое направление исследований представляет метод дифференцированного облучения первичной опухоли в локорегиональной зоне по принципу "поле в поле"

(boost). Указанные методики позволяют уменьшить общее время лечения и увеличить на 10-15% дозу ионизирующего излучения на опухолевую ткань, не повреждая окружающие здоровые ткани.

В литературе данные, касающиеся результатов использования ускоренного гиперфракционного облучения при раке пищевода немногочисленны. Как правило, они выполнены у небольшого числа пациентов, а на основании полученных результатов не представляется возможным оценить эффективность данного метода лечения.

Всё изложенное обуславливает актуальность настоящего исследования и является основанием для выполнения данной работы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Нами проведено исследование по изучению эффективности 386 больных раком пищевода, из них: 84,6% мужчин и 15,4% женщин. Наиболее часто заболевание наблюдалось в возрасте старше 50 лет, пик заболеваемости приходился на 50-69 лет.

Диагноз установлен после клинико-лабораторных, инструментальных обследований и во всех случаях верифицирован гистологически (плоскоклеточный рак). Критериями для включения в исследование являлись: 1) возраст более 18 лет; 2) активность по шкале Карновского более 70%; 3) наличие морфологически подтвержденного рака; 4) больные со 1-3 ст болезни согласно пятому изданию TNM классификации; 5) пациенты предварительно не должны были получать какого-либо лечения по поводу рака пищевода; 6) отсутствие некорректируемой лекарственными средствами тяжелой сопутствующей патологии (нестабильная стенокардия, нарушения ритма сердца, сахарный диабет и т.д.); 7) абсолютное число нейтрофилов >1500 в мкл, тромбоцитов > 100 000 мкл, креатинин < 130 мкмоль/л; 8) возможность энтерального питания.

В зависимости от тактики лечения были сформированы две группы.

В 1-ую группу (основная) включены 186 пациентов, получавших лучевое лечение с использованием ускоренного гиперфракционирования. ЛТ пациентам проводилась ежедневно 5 раз в неделю. Сначала лучевому воздействию подвергался весь длинный пищевод (РТV) в РОД 1,5-1,6 Гр. После 4-5 часового перерыва проводилось облучение самой опухоли (ГТВ) в разовой очаговой дозе (РОД) 1,0-1,1 Гр и весь длинный пищевод в РОД 1,5-1,6 Гр. При этом, суммарная очаговая доза облучения (СОД) (по биологическому изоэффекту) самой опухоли составила 65±5 Гр, а всего длинника пищевода - 50-55 Гр. Применение указанного режима лечения обусловлено следующими радиобиологическими предпосылками: 1. Перерыв в 4-5 часов достаточен для восстановления сублетальных внутриклеточных повреждений в здоровых тканях, а в клетках опухоли репарация происходит медленнее, поэтому повторный лучевой удар может перевести восстановленные повреждения в летальные. 2. Использование ежедневных доз, значительно превышающих конвенциональные, приводит к сокращению длительности курса ЛТ.

Вторую группу (контрольная) составили 200 пациентов, получавших лучевое лечение с использованием классического режима облучения (РОД 2,0 Гр x 5 раз в нед., СОД - 65±5 Гр).

Предлучевая топометрическая подготовка осуществлялась с помощью КТ симулятора "Siemens" Emotion Duo с использованием программы Focal Sim и программы планирования XiO-4.40. Лучевая терапия проводилась фотонами различной мощности на аппаратах «Терагам» и линейном ускорителе «Varian».

Обе группы по сравнимым параметрам (стадия заболевания, локализация поражения пищевода, степень дисфагии, длина опухоли и т.д.) являются статистически идентичными.

Следует отметить, что всем пациентам с первого дня пребывания в клинике проводилось симптоматическое лечение, и весь комплекс этих мероприятий был направлен на улучшение общего состояния больных. Большое внимание обращалось на пищевой рацион больных, который был высококалорийным (не менее 1500 ккал в сутки), витаминизированным, содержащим достаточное количество белков, жиров, углеводов и минеральных солей. До начала лучевого лечения больным с целью снятия перифокального воспалительного процесса назначали антибиотики широкого спектра действия. Для снятия рефлекторного спазма пищевода применялись спазмолитики, с целью уменьшения отека слизистой пищевода - антигистаминные препараты. Помимо этого, в комплексную терапию включали, при сопутствующих заболеваниях, по рекомендации соответствующих специалистов адекватную терапию.

Полученные результаты оценивались согласно критериям ВОЗ и были обработаны математическими методами, с определением критериев достоверности выявленных различий.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Планируемый курс лучевой терапии закончили 382 больных из 386 (98,9%). В 4 случаях лечение было отменено, из них в 1 - из-за перфорации пищевода, у 3 остальных - из-за прогрессирования сопутствующих сердечных патологий.

В результате лечения объективный терапевтический эффект отмечен (табл.) у 227 пациентов (58,8%), из них полный эффект - в 23,6%, частичный - 35,2% случаях. К неудачам лучевого лечения мы отнесли 159 (41,2%) больных, у которых резорбция опухоли была менее чем на

50% (127-32,9%) или у них на фоне радиотерапии наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса (32-8,3%). Медиана продолжительности ремиссий составила 11 месяцев, 3-летняя выживаемость - 4,4%. Из 91 больных, у которых лечение завершилось полной ремиссией, за период наблюдения у 20 (21,9%) были установлены рецидивы в облученных зонах.

Установлено, что по всем изучаемым показателям результаты лечения больных, получавших лучевую терапию в режиме ускоренного гиперфракционирования оказались статистически достоверно лучше, чем после классического курса радиотерапии. В 1 группе полная регрессия опухоли была установлена в 31,7% случаях, медиана продолжительности ремиссий оказалась 18 месяцев, трехлетняя выживаемость 9,3%. Эти же показатели после классического курса радиотерапии, соответственно, составили 16,0%, 11 месяцев и 2,8% ( $p < 0,05$ ).

Анализ причин неудач лечения у больных раком пищевода показал следующее. Больные, у которых по окончании лечения определялась полная резорбция опухоли, в основном умерли от отдаленных метастазов заболевания (истинные рецидивы в 21,9%, метастазы в 78,1%) и этот процесс не зависел от методики лечения. Причиной смерти остальных больных явился рост первичной опухоли и метастазирование патологического процесса.

**Таблица. Результаты лечения больных раком пищевода**

Группы	Всего больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Медиана продол. ремиссий	Истинные рецидивы у больных с полной ремиссией	3-летняя выживаемость
1 группа	186	59 31,7±3,4%	64 34,4±3,5%	18 мес.	11 18,6±5,1%	9,3%
2 группа	200	32 16,0±2,6%	72 36,0±3,4%	10 мес.	9 28,1±7,9%	2,8%
Всего	386	91 23,6±2,2%	136 35,2±2,4%	11 мес.	20 21,9±4,3%	4,4%

Нами проведен ретроспективный анализ клинических данных (пол, возраст больных, содержание гемоглобина в периферической крови, стадия заболевания, протяженность опухоли по длиннику пищевода, макроскопическая форма роста опухоли, локализация очага поражения и степень лучевой реакции нормальных тканей и органов), которые могли оказать влияние на эффективность радиотерапии. При оценке результатов лучевого лечения использовали два положительных показателя: полная регрессия опухоли и данные о трехлетней выживаемости больных. Выявлено, что показатели трехлетней выживаемости оказались больше у больных, у которых после окончания лучевого лечения опухоль не определялась (полная регрессия), по сравнению с теми, у которых имелась остаточная опухоль, хотя и регрессировавшая более чем на 50% от первоначальных размеров (частичная регрессия) и соответственно составила 20,8% и 1,9% ( $p < 0,05$ ). Опираясь на этот прогностический фактор (радикальность излечения первичной опухоли), возможно провести экспресс оценку эффективности разрабатываемых методик лечения. Отчетливо прослеживается, что у больных 1-й группы число полных резорбций опухоли встречалось чаще, чем во 2-й группе, что повлекло за собой и большое число больных, проживших три года.

Установив, что излеченность первичной опухоли является важным прогностическим фактором, влияющим на исход заболевания, нами была проведена оценка различных клинических данных, определяющих возможность достижения этого эффекта.

Выявлено, что пол и возраст больных, содержание гемоглобина в периферической крови не оказали заметного влияния на непосредственные результаты лечения.

Выяснилось, что у больных с эндофитной формой роста опухоли, локализацией опухоли в шейном и верхнегрудном отделе пищевода, с III стадией заболевания частота полных регрессий была наименьшей (соответственно, 7,8%; 12,8%; 28,8%) и наблюдалась она в основном у больных, облучавшихся в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы излучения и методики "поле в поле". Этот же показатель при экзофитной и смешанной форме роста составил 48,4% и

36,8%, при локализации средне-, и нижнегрудных отделов пищевода 46,4% и 36,4%, при I и II стадиях - 72,5% и 48,4%.

Анализ клинических данных показал, что у больных, у которых на середине курса лучевого лечения опухоль уменьшалась более чем на 50%, после его окончания была зарегистрирована полная регрессия у 85%, а если регрессия была выражена в меньшей степени, аналогичный эффект встречался только в 32% наблюдениях.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что радиотерапия больных раком пищевода с использованием ускоренного гиперфракционирования дозы излучения и методики «поле в поле» по непосредственным и отдаленным результатам оказалась более эффективной, чем традиционный режим облучения.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1.Голдобенко Г.В., Кудрявцева Г.Т., Чикваидзе Б.Г. – Вопросы онкологии, 1987, №2, с.63-68; 2.Давыдов М.И., Стильди И.С. Рак пищевода. М.: Практическая медицина, 2007; 3.Исаев И.Г. - Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1989; 4.Cogley D., Buffler P. - Int. J Epidemiol., 2001, v.30, p.1415-1425; 5.Koshy M., Esiashvili N., Landry J. et al. - The Oncologist, 2004, №9, p.147-159; 6.O'Rourke I., Tiver K., Bull C. et al. - Cancer, 1988, v.15, №10, p.2022-2026; 7.Ries L., Eisner M., Kosary C. et al. Eds. SEER cancer statistics review, 1975-2001. Bethesda. Md.: National Cancer Institute, 2004; 8.Sant M., Aareleid T., Berrino F. et al. - Ann. Oncol., 2003, v.14, p.61-118; 9.Wang Y., Shi X., He S. et al. - Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2002, v.54, №1, p.131-136.

#### S u m m a r y

#### THE RESULTS OF ACCELERATED HIPERFRACTIONATED RADIOTHERAPY BY METHOD «FIELD ON FIELD» OF PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CANCER

*I.Isayev, L.Askerova*

The results of our researches approved that the accelerated hiperfractionated radiotherapy by method «field on field» of esophageal cancer had been more effectively, than the traditional method of external beam therapy.

\* \* \*

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЙОМИОМ ЖЕЛУДКА

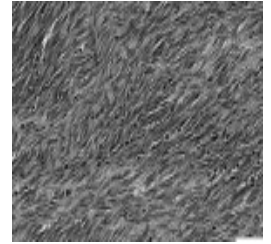
*А.А.Абдуллаев, Ф.А.Марданлы, А.А.Керимли, Н.Э.Ганбарли, И.Ш.Агаларов*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Неэпителиальные опухоли желудочно-кишечного тракта являются малоизученным разделом клинической онкологии. Этиология и патогенез мезенхимальных опухолей не изучен. За последние десятилетия частота выявления мезенхимальных опухолей увеличилась, что связано с совершенствованием диагностических методов и увеличением показателя заболеваемости онкологической патологией населения развитых стран. Увеличение заболеваемости неэпителиальными опухолями желудка приходится на возраст старше 40 лет. Считается, что гастроинтестинальные стромальные опухоли происходят из клеток Кахала, которые обеспечивают моторику ЖКТ. Макроскопическая форма роста неэпителиальных опухолей желудка зависит непосредственно от их гистологического строения. Клинические проявления, рентгенологическая и эндоскопическая семиотика их в немалой степени обусловлены макроскопической формой роста опухоли. Частота отдельных неэпителиальных опухолей неодинакова.

К доброкачественным мезенхимального происхождения опухолям желудка относят различные по гистогенезу образования с прогностически благоприятными свойствами. Доброкачественные неэпителиальные опухоли наблюдаются нечасто, составляя 0,5-3,6% от всех опухолей желудка. Среди них преобладает лейомиома, представляющая собой основную форму доброкачественных неэпителиальных новообразований желудка. Лейомиома встречается сравнительно редко приблизительно в 2% случаев всех опухолей желудка, а среди его доброкачественных не-

эпителиальных опухолей частота ее достигает 34-60%. Мужчины и женщины лейомиомами желудка страдают одинаково часто. Средний возраст пациентов 30-60 лет.

Лейомиома имеет вид одиночных или множественных плотноэластической консистенции с гладкой поверхностью узлов диаметром чаще до 2 см, но иногда и больших размеров [3]. Опухоль развивается из гладкой мускулатуры желудка, рост преимущественно эндогастральный. На разрезе она имеет бледно-розовый цвет и волокнистое строение [2]. Лейомиома исходит из мышечной пластинки слизистой оболочки или гипертрофированной мышечной оболочки. Она представлена пучками перпендикулярно ориентированных переплетающихся пучков однородных эозинфильных веретенообразных клеток, окруженных ретикулиновыми волокнами и содержащих удлиненные овальные ядра, имеющие закругленные тупые концы, а иногда и околядерные вакуоли. При гистохимическом исследовании обнаруживается положительная реакция на деспин, кальпонин, каль-десмон и отрицательная – на CD117 и протеин S-100 [9]. Частота малигнизации лейомиомы достигает 6-10%. Критерием отличия ее от лейомиосаркомы является отсутствие фигур митоза, особенно атипичных.



Лейомиомы желудка в 44,1% случаев располагаются в его верхней трети, в 35,3% – в нижней трети и преимущественно (61,8%) - на передней стенке.

Определяющим клиническую симптоматику фактором является локализация опухолевого процесса, а не морфологическая структура. Клиника неосложненных форм лейомиом желудка чаще протекает бессимптомно. При значительных размерах опухоли возникают тошнота, отрыжка воздухом, различной интенсивности и активности болевой синдром от неопределенных неприятных ощущений до чувства тяжести и распирания в эпигастрии, постоянный или кратковременный, возникающий как после приема пищи, так и натощак, иногда усиливающийся при перемене положения тела. Опухоль выявляется случайно при рентгенологическом или эндоскопическом исследовании [1,3,4,6].

При определенных условиях она может вызывать серьезные осложнения. Клиническая картина осложненного клинического периода зависит от локализации и параметров опухоли, отношения ее к привратнику или кардии, характера роста, изъязвления ее поверхности, развития воспалительных явлений в брюшной полости при некрозе и распаде. Изъязвление лейомиомы проявляется симптомами характерными для обострения язвенной болезни и проявляется «голодными» и ночными болями, возникающими через 30-60 минут после приема пищи, реже наблюдается гипертермия, связанная с изъязвлением и некрозом в центре опухоли. Наиболее часто лейомиомы желудка проявляются массивным кровотечением, хронической или острой непроходимостью при ущемлении опухоли в привратнике, гипертермией, связанной с некрозом опухоли. Кровотечения при доброкачественных неэпителиальных опухолях желудочно-кишечного тракта составляют около 2% кровотечений неясного генеза. Чаще всего оно наблюдается из опухолей желудка и осложняет клиническое течение лейомиом. Кровотечение обусловлено изъязвлением слизистой и некрозом опухоли. Вначале оно бывает occultным. В последующем же может стать массивным, интермиттирующим. Интрамурально расположенные опухоли наиболее часто сопровождаются массивным кровотечением, приводящим к стойкой анемии. Скрытое кровотечение сопровождается головокружением, бледностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек, шумом в голове и ушах. В зависимости от выраженности кровотечения, наряду с другими признаками, оно характеризуется внезапно развившейся общей слабостью, паническим состоянием и страхом, головокружением, тошнотой, меленой, гематомезисом, бледностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек, холодным потом, учащением и ослаблением пульса на периферических артериях, снижением артериального давления [1,4,6]. При локализации опухоли в выходном отделе желудка могут появиться симптомы, свидетельствующие о нарушении его эвакуаторной функции: чувство переполнения и раннего насыщения, рвота пищей, съеденной накануне, и др. При локализации в области кардии одним из основных симптомов является дисфагия, чувство тяжести и распирания в «загрудинной» области.

При объективном исследовании пальпаторно обнаружить неэпителиальную опухоль желудка удается крайне редко, лишь при ее больших размерах. Алгоритм обследования больных с доброкачественными неэпителиальными опухолями желудка включает в себя использование

всего арсенала широко доступных методов исследования, основными среди которых являются контрастная рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта, дополненная рентгенографией, гастроскопия, компьютерная томография.

До настоящего времени хирургический метод не имеет альтернатив в лечении лейомиом желудка. Однако объем оперативного вмешательства все еще остается дискутабельным. Прогноз при хирургическом удалении лейомиом желудка благоприятный. Однако, целесообразным является динамическое диспансерное наблюдение с использованием эндоскопического исследования не реже 1 раза в 2 года. Отсутствие эпидемиологических разработок, нечеткость клинической симптоматики, сложности диагностики, неопределенность в выборе оптимального объема хирургического вмешательства обуславливают актуальность изучения лейомиом желудка.

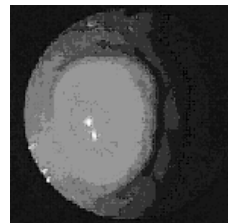
Цель исследования. Изучить эпидемиологические параметры, выявить продромальную симптоматику, особенности клинического течения осложненных и неосложненных форм, диагностические возможности лейомиом желудка, выработать тактику предоперационной подготовки, определить объем планируемого хирургического вмешательства.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании включена 51 история болезни пациентов с диагнозом лейомиома желудка. Из них 56,9% были мужского, а 43,1% – женского пола. Возраст мужчин колебался в пределах 40-62 года, а женщин – 55-69 лет. Средний возраст пациентов был в пределах 61 года. В экстренном порядке было госпитализировано 47,1% больных. Из них 29,4% мужчин, 17,6% женщин. В плановом порядке в стационар поступило 52,9% пациентов: мужчин – 27,5%, женщин – 25,5%. Городских жителей было 60,8%, сельских – 37,6%. Представители умственного труда составляли 54,9%, а физического – 45,1% человека.



В связи с преимущественно внутрстеночным ростом лейомиомы желудка рентгеновская картина бедна симптомами. Опухоль выглядит как округлый или овальный дефект наполнения с гладкими, четкими контурами. Складки слизистой над ней уплощены, раздвинуты или вообще отсутствуют, но инфильтрации или обрыва их не отмечается. Рельеф слизистой оболочки вокруг дефекта наполнения не изменен. Границы его ровные, но нерезкие. Смещение желудка отсутствует. При изъязвлении опухоли отмечается неправильной формы симптом «ниши», а в дефекте наполнения появляется неправильной формы отложение бария.

Опухоль хорошо диагностируется с помощью компьютерной томографии в виде гомогенного контрастируемого образования. Применение компьютерной и магнитно-резонансной томографии дает возможность оценить локализацию, распространенность опухолевого процесса и особенно анатомо-топографические взаимоотношения. Посредством этих методов удастся установить наличие в верхнем отделе, чаще между желудком и левой долей печени, бугристого тканевого образования, в ряде случаев с наличием некроза в центре, сливающегося с желудком и телом поджелудочной железы. Просвет желудка выглядит деформированным. При больших опухолях желудок представляется как бы распластанным на опухолевом узле [7,8].



В эндоскопическом изображении подслизистые (неэпителиальные) опухоли желудка имеют обычно округлую форму с очерченными границами более заметными при раздувании желудка газом. Лейомиома обнаруживается в виде шаровидного или овального выбухания с округлыми и гладкими контурами. Покрывающая ее слизистая оболочка может быть как неизменной, подвижной и не отличается от окружающей, так и иметь признаки сращения с тканью опухоли. Важным эндоскопическим признаком лейомиом является особенность перехода слизистой оболочки желудка на эндогастральный компонент опухоли: неизменная, подвижная слизистая оболочка желудка в виде мостика переходит на опухоль у ее основания, сглаживая угол между основанием опухоли и стенкой желудка. При диаметре 4 см и более слизистая над образованием растягивается, истончается и за счет нарушения кровообращения приобретает некоторую белесоватость. При развитии воспалительных изменений покрывающая слизистая отечна, гиперемирована вплоть до развития эрозий. Некроз и распад опухоли проявляется изъязвлением слизистой над опухолью. Диаметр язв обычно не более 1 см, дно их покрыто некротическим налетом. Диагноз может быть подтвержден петлевой биопсией или эндоскопической электроэксцизией участка опухоли с последующим гистологическим исследованием.

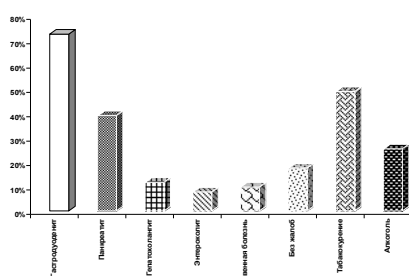




В трансабдоминальном лътразвуковом исследовании и эндосонографии желудка лейомиомы выглядят как анэхогенные образования, исходящие из четвертого или второго анэхогенного слоя желудочной стенки [5,7].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** При первичном опросе больных установлено, что основное большинство их, 72,5%, в течение длительного времени предъявляло жалобы характерные для гастродуоденита 39,2%, панкреатита – 13,7%, гепатохолагита – 11,8%, 7,8% пациентов отмечало наличие у них признаков энтероколита. У 9,8% больных в анамнезе имелась язвенная болезнь. У остальных 17,6% больных предшествующей патологии не выявлено. Табакокурение отмечало 49,0% человек, а злоупотребление алкоголем – 25,5% (диагр.1).

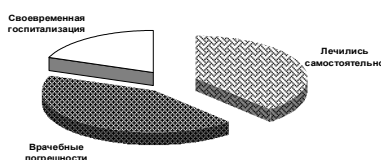
диаграмма 1. Заболевания и вредные привычки, предшествовавшие опухолевому поражению



**Диагр.1. Заболевания и вредные привычки, предшествовавшие опухолевому поражению**

39,2% пациентов при появлении первичных признаков заболевания не придавало им значения и лечилось самостоятельно. 43,1% больных обратилось к знакомым медикам или в поликлинику по месту жительства. Причиной задержки госпитализации явилось неполноценное обследование больных и назначение медикаментозного лечения. У 10 (19,6%) пациентов уже при первичном посещении врача было проведено рентгенологическое исследование желудка или фиброгастроскопия. Результаты этих исследований и явились основанием для направления их в стационар (диагр.2).

Причины поздней госпитализации



**Диагр.2. Причины поздней госпитализации**

Клинические проявления лейомиомы желудка у 21,6% пациентов отсутствовали, а болезнь проявилась развившимися осложнениями. В 17,6% случаях больные обратились по поводу желудочно-кишечного кровотечения, причем в 9,8% оно было профузным, а в 7,8% – оккультным, в 4,0% – имелись признаки сдавления выходного отдела желудка. У 17,6% больных клиническое течение заболевания было бессимптомным, а опухоль была выявлена во время планового обследования. Начало заболевания у последних 58,8% больных проявилось нарастанием признаков имевшихся фоновых заболеваний. При подробном и целенаправленном опросе удалось выявить ряд неспецифических жалоб, предшествовавших госпитализации:

- медленно, но неуклонно нарастающая слабость, достаточно продолжительный период остающаяся невыраженной
- интермитирующее состояние необоснованного беспокойства
- внезапно появляющиеся, но быстро проходящие и не связанные ни с чем неприятные ощущения в эпигастральной области

- необъяснимое чувство желудочного дискомфорта, развивающееся после приема малой порции плотной пищи и проявляющееся многогранной симптоматикой от быстро проходящей икоты до слабых, но продолжительных разлитых болей в верхней трети брюшной полости
- чувство кишечного дискомфорта, в ряде случаев проявляющееся учащенным актом дефекации.

В период невыраженной продромальной симптоматики общее состояние больных в течение длительного промежутка времени оставалось стабильным и расценивалось как удовлетворительное. По мере прогрессирования процесса развернутая клиническая картина заболевания была обусловлена ростом опухоли и увеличением ее параметров, а также развивающимися осложнениями. Жалобы этого периода характерны для наличия объемного образования в желудке:

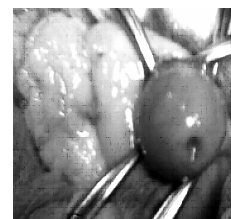
- прогрессивно нарастающая общая слабость
- состояние беспокойства, страха
- состояние замкнутости, раздражительности
- состояние нервного истощения
- перемежающееся с состоянием относительно безболевого покоя появление спорадических от тупого ноющего до острого жгучего характера болей в эпигастральной области
- похудание
- быстрое «ложное» насыщение при сохранении чувства голода
- постоянное состояние той или иной степени выраженности полноты в желудке
- чувство тяжести в эпигастральной области
- ощущение натянутости в верхнем этаже брюшной полости
- состояние продолжительного желудочного дискомфорта после приема плотной пищи
- отсутствие или невыраженность желудочного дискомфорта после приема жидкой пищи
- кишечный дискомфорт, характеризующийся урчанием в животе, учащенным стулом
- пальпируемая больным опухоль в верхнем отделе живота.

Причиной госпитализации в этой группе больных было ухудшение общего состояния, обусловленное диспепсической симптоматикой в 35,3% случаях, развитие скрытого кровотечения – 13,7%, сужение выходного отдела – 5,9%, сужение кардиального отдела желудка – 2,0%, пальпируемая в верхнем этаже брюшной полости самим больным опухоль – 2,0%. Клиническая картина кровотечения зависела от степени его выраженности. Она проявлялась внезапно развившейся общей слабостью, паническим состоянием, страхом, головокружением, тошнотой, дегтеобразным стулом, рвотой кровью, бледностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек, шумом в голове и ушах, холодным потом, учащением и ослаблением пульса на периферических артериях, снижением артериального давления. Признаки сужения просвета желудка опухолью были характерными и проявлялись снижением массы тела, обусловленным недостаточностью питания, различной степени интенсивности болевым синдромом, тошнотой, рвотой, которая в ряде случаев приводила к внезапному прекращению болей.

Всем больным проведено комплексное обследование, включавшее лабораторные методы исследования крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и контрастное желудочно-кишечного тракта, фиброгастрокопию с биопсией и последующим исследованием биоптата, ЭКГ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. При необходимости выполнялась КТ и МРТ.

От оперативного лечения отказалось 9,8% больных с бессимптомным течением заболевания и 15,7% пациентов с наличием продромальной симптоматики, но с неосложненным Клиническим течением. У 5,9% больных с occultным кровотечением, после остановки кровотечения и восстановления показателей периферической крови от оперативного лечения было решено воздержаться в связи с наличием у больных тяжелой сердечной патологии и малым диаметром опухоли.

После проведения предварительной предоперационной подготовки, направленной на устранение осложнений основного заболевания и сопутствующей патологии, 68,6% больным было выполнено оперативное вмешательство. При малом размере лейомиомы до 5 см выполнялось вылущивание опухоли. Диаметр лейомиомы от 5-7 см являлся основанием для ати-



пической резекции желудка. При больших размерах опухоли проводилась дистальная резекция или проксимальная резекция желудка. Во всех случаях объем вмешательства основывался на срочном исследовании удаленного препарата. Послеоперационной смертности не было.

Таким образом, отказ от вредных привычек, выявление, диспансеризация и лечение больных с заболеваниями желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, печени и внепеченочных желчных протоков, своевременное целенаправленное обследование, использование алгоритма доступных методов диагностики, направленная предоперационная подготовка, обоснование показаний к хирургическому лечению и адекватному объему операции будет способствовать снижению показателей заболеваемости и выявляемости лейомиомы желудка, частоты ее осложненных форм, улучшению результатов лечения, а в конечном итоге, и улучшению качества жизни больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко В.Х., Гребенев А.Л. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Медицина, 1981, 344с.;
2. Василенко В.Х., Рапопорт С.И., Сальман М.М. и др. Опухоли желудка. М.: Медицина, 1989, 288с.;
3. Золотаревский В.Б., Берестова А.В. Патологическая анатомия доброкачественных опухолей желудка. Руководство по гастроэнтерологии /Под ред. Ф.И.Комарова, А.Л.Гребенева. М.: Медицина, 1995, с.560–562;
4. Кузин Н.М. Доброкачественные опухоли желудка. Руководство по гастроэнтерологии /Под ред. Ф.И.Комарова, А.Л.Гребенева. М.: Медицина, 1995, с.562–570;
5. Лемешко З.А., Расулов М.И., Османова З.М. - Клини. Медицина, 2006, №12, с.57–59;
6. Hotz J. – In.: Gastroenterologie /Eds. H.Goebell. München–Wien–Baltimore: Urban&Schwarzenberg, 1992, s.454–465;
7. Klinische Gastroenterologie /Eds. E.Hahn, J.Riemann. Bd.1–2, Stuttgart–New York: Georg Thieme Verlag, 2000, 2189s.;
8. Lee M., Lim J., Kwon J. et al. - J. Comput. Assist. Tomogr., 2007, v.31, p.204-208;
9. Montgomery E., Fisher C. – In.: Gastrointestinal and liver pathology /Eds. Ch.Iacobuzio-Donahue, E.Montgomery. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2005.

## S u m m a r y

### EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF GASTRIC LEIOMYOMS

*A.Abdullayev, F.Mardanly, A.Kerimly, N.Qanbarly, I.Aghalarov*

There were researched epidemiological features, prodromal symptomatology and features of clinical current of complicated and uncomplicated forms of gastric leiomyoms. 51 patients have been analyzed. Patients' middle age constituted 61 year. 47,1% of patients were undergone emergency hospitalization, 52,9% - planned hospitalization. 68,6% of patients were operated after preoperative preparing. By sizes of leiomyoms to 5 sm husking of tumor was carried out, 5-7 sm - atypical gastric resection, in cases of great tumors - distal or proximal gastric resection. In all cases the volume of surgery was based on express pathohistological study of removed specimen. Postoperative mortality wasn't observed.

\* \* \*

### ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА В ТРЕТИЙ УРОВЕНЬ ЛИМФОУТОТКА (ПО JRSGC)

*А.Р.Алиев, Р.С.Зейналов, В.А.Ализаде, Ш.Ш.Османов, Э.Р.Гусейнова, И.Ш.Агаларов*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

На сегодняшний день хирургическое лечение рака желудка (РЖ) является «золотым стандартом» [3]. Неотъемлемой составной частью радикального оперативного вмешательства при РЖ является лимфодиссекция (ЛД). За минимальный объем принята ЛД на уровне D<sub>2</sub>, причем данный постулат рекомендован Японским Национальным Институтом Рака (JNCC) и Японским обществом по изучению рака желудка (JRSGC) и нашел свое отражение в «Главных правилах по изучению рака желудка в хирургии и патологии» [11]. Основные положения упомянутых правил легли в основу рекомендаций Международного противоракового союза, Европейского общества хирургической онкологии и Международной Ассоциации по изучению РЖ [10]. На IV Международном Конгрессе по раку желудка в Нью-Йорке (США, 2001 г) и на XVIII Все-

мирном Конгрессе по Хирургии Желудочно-Кишечного Тракта (Hong Kong, 2002) ЛД D<sub>2</sub> определена как стандартный объем радикального хирургического вмешательства, так как достоверно улучшает отдаленные результаты и снижает частоту местных рецидивов [15]. В соответствии с этим считается, что больные, которым при оперативном вмешательстве не произведена ЛД D<sub>2</sub>, подверглись нерадикальному хирургическому лечению и, следовательно, должны считаться пациентами с неустановленной стадией [9].

В то же время, вопрос о расширении объема ЛД для максимального соблюдения онкологического радикализма и установлении четких показаний к его проведению остается пока не до конца решенным [5,7,14].

Проводимые исследования в этом направлении ставят задачу выявления наиболее достоверных факторов прогноза метастазирования РЖ в парааортальные лимфатические коллекторы [1,13]. Данные работы преследуют цель дооперационного планирования проведения расширенной (D<sub>3-4</sub>) ЛД [2,12]. На сегодняшний день основными факторами парааортального метастазирования считаются:

- глубина опухолевой инвазии стенки желудка
- метастатическое поражение лимфоузлов N2 уровня
- размеры опухоли
- морфологический тип опухоли и степень ее дифференциации
- тип роста опухоли
- локализация опухоли (поражение анатомических отделов желудка)
- возраст пациента и длительность анамнеза заболевания.

Такие характеристики распространенности опухолевого процесса, как инфильтрация в стенку желудка, степень дифференциации, как показатель лимфогенного и гематогенного метастазирования, наличие «прыгающих» (скачковых) метастазов, описываемый в литературе как "феномен миграции стадии" или феномен Will Rogers, обуславливают подробное гистологическое исследование удаленного препарата с выявлением патоморфологических характеристик первичной опухоли и особенно изучение лимфатического аппарата в соответствии с группами лимфоузлов и уровнями лимфооттока [4,6,8].

Цель исследования - оптимизация выбора наиболее достоверных прогностических факторов метастазирования РЖ в парааортальные лимфатические коллекторы, установление показаний для проведения расширенной ЛД в объеме D<sub>3</sub>.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В настоящее исследование включены 48 пациентов РЖ, находившихся на стационарном обследовании и лечении в абдоминальном отделении Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики. Из них 35 были представителями мужского, 13 – женского пола. Распределение больных по возрастным группам оказалось нижеследующим: до 40 лет – 9 (18,75%), 40-50 лет - 12 (25,0%), 50-60 лет – 16 (33,33%), 60-70 лет – 8 (16,66%), свыше 70 лет – 3 (6,25%).

При морфологическом исследовании у 6 больных была выявлена высоко-дифференцированная, 8 – умеренно-дифференцированная, 14 – низко-дифференцированная аденокарцинома, 11 – недифференцируемый рак, а 9 пациентов – перстневидно-клеточный рак.

Всем больным выполнена расширенная (с объемом ЛД на уровне D<sub>3</sub>) радикальная гастрэктомия. Указанный объем проводился при установлении увеличенных, патологически измененных лимфатических узлов N2 уровня по результатам как дооперационного исследования (ультрасонография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), так и интраоперационной ревизии, а также при низких степенях дифференциации первичной опухоли.

Во всех случаях объем ЛД был подтвержден результатами патоморфологического исследования. В соответствии с рекомендациями Международного Противоракового Союза (UICC) объем проводимой нами ЛД принимался за D<sub>3</sub> только в том случае, если общее количество удаленных лимфоузлов в препарате было 35-40. Маркировка и исследование лимфоколлекторов производилась согласно классификации и номенклатуре групп лимфатических узлов, предложенной Японским обществом по изучению рака желудка (Japanese Research Society for Gastric Cancer), в соответствии с которой гистологическому анализу подвергались лимфоузлы N1-16 групп, а также 110 и 111 групп, удаляемых при проксимальном РЖ.

С целью выявления неблагоприятных факторов парааортального метастазирования проведен сравнительный математический анализ между случаями установления поражения лимфоколлекторов N3 уровня и предполагаемыми параметрами-предвестниками. К ним отнесены некоторые свойства первичной опухоли (глубина опухолевой инвазии стенки желудка, размер, гистологическая структура, тип роста и локализация опухоли в желудке), состояние групп лимфоузлов второго уровня метастазирования, а

также некоторые паспортные и анамнестические данные (возраст пациентов и длительность анамнеза заболевания).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Проведен сравнительный анализ показателей лимфогенного метастазирования РЖ в N3 уровень в зависимости от предполагаемых факторов поражения забрюшинных лимфоколлекторов. Среди исследуемой группы больных у 15 (31,2%) было выявлено поражение лимфатических узлов третьего уровня метастазирования (группы N13-16,110,111). У 33 (68,8%) пациентов указанные зоны оказались интактными.

Анализ результатов исследования показал зависимость развития метастазов в N3 уровне от ряда свойств первичной опухоли, таких как глубина инвазии, размер, гистологическая структура, тип роста и локализация процесса в анатомических отделах желудка, а также от наличия или отсутствия метастатического поражения второго уровня лимфооттока.

Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли в различных анатомических отделах желудка показало, что поражение кардиального отдела отмечалось в 25,0%, антрального отдела – в 14,6%, тела желудка – в 60,4% случаев, в том числе малой кривизны – в 27,1%, большой кривизны – в 12,5%, передней стенки – в 6,2%, задней стенки – в 14,6%.

С целью выявления взаимосвязи между размером первичной опухоли и частотой параортального метастазирования нами за «пограничный» условно принят размер опухоли в наибольшем измерении 5 см. Пациентов с размером опухоли менее 5 см в нашем исследовании было 72,9%, более 5 см – 27,1%.

Распределение пациентов в зависимости от типа роста опухоли оказалось следующим: узловой тип был установлен у 56,3%, диффузно-инфильтративный – у 43,7 % больных.

**Таблица. Зависимость метастатического поражения третьего уровня лимфооттока при РЖ (по JRSGC) от различных факторов прогноза**

Факторы прогноза		Кол-во б-х без mts в N3 уровень	Кол-во б-х с mts в N3 уровень	
Глубина опухолевой инвазии	«SS» (T2)	11 (100%)	0	
	«SE» (T3)	14 (60,9%)	9 (39,1%)	
	«SI» (T4)	8 (57,1%)	6 (42,9%)	
Состояние N2 уровня	N2-	13 (92,9%)	1 (7,1%)	
	N2+	20 (58,8%)	14 (41,2%)	
Размер опухоли	до 5 см	27 (77,1%)	8 (22,9%)	
	свыше 5 см	6 (46,2%)	7 (53,8%)	
Гистологическая структура опухоли	Аденокарцинома	высоко диффер.	5 (83,3%)	1 (16,7%)
		умеренно диффер.	7 (87,5%)	1 (12,5%)
		низко дифференц.	9 (64,3%)	5 (35,7%)
	недифференцируемый рак	6 (54,5%)	5 (45,5%)	
	перстневидно-клеточный рак	6 (66,7%)	3 (33,3%)	
Тип роста опухоли	Узловой	21 (77,8%)	6 (22,2%)	
	диффузно-инфильтративный	12 (57,1%)	9 (42,9%)	
Локализация опухоли	кардиальный отдел	7 (58,3%)	5 (41,7%)	
	малая кривизна	9 (69,2%)	4 (30,8%)	
	большая кривизна	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
	передняя стенка	3 (100%)	0	
	задняя стенка	4 (57,1%)	3 (42,9%)	
	антральный отдел	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
Возраст пациента	до 50 лет	14 (66,7%)	7 (33,3%)	
	свыше 50 лет	19 (70,4)	8 (29,6%)	
Длительность анамнеза заболевания	до 1 года	17 (68,0%)	8 (32,0%)	
	свыше 1 года	16 (69,6%)	7 (30,4%)	
Всего		33 (68,8%)	15 (31,2%)	

На основании заключений патоморфологического исследования ясно, что пациенты с «SS» (tumor penetration of subserosa), что соответствует T2 по международной TNM-классификации, составили 22,9%. «SE» (tumor penetration of serosa), что адекватно T3, установлено у 47,9%, а «SI» (tumor invasion of adjacent structures), что отождествляется с T4, - у 29,2% больных.

Среди включенных в исследование пациентов гистологически дифференцируемые аденокарциномы (высоко- и умеренно-дифференцируемые) установлены у 29,2%, а опухоли с меньшей дифференциацией (низко-дифференцируемая аденокарцинома, недифференцируемый и перстневидно-клеточный рак) – у 70,8% больных.

При выявлении случаев метастатического поражения лимфатических узлов N2 уровня установлено, что данное обстоятельство отмечалось у 71% больных. У 29% пациентов метастазы во втором уровне лимфооттока выявлены не были.

При изучении паспортных (возраст пациентов) и анамнестических (длительность заболевания) данных пациенты были условно разделены на группы лиц относительно молодого (до 50 лет) и более старших возрастов (свыше 50 лет), которые составили соответственно 43,7% и 56,3%. Больные с менее годичным анамнезом в нашем исследовании составили 52,08%, а с более годичным – 47,92%.

По данным таблицы видно, что с повышением глубины опухолевой инвазии, т.е. с выходом на серозную оболочку желудка, наличие метастатического поражения лимфоузлов N3 уровня явно превалирует. При поражении лимфатических узлов второго порядка частота выявления метастазов в парааортальных лимфоколлекторах значительно выше в сравнении с результатами патоморфологического исследования удаленного препарата больных без метастатического поражения второго уровня лимфооттока. Разность между полученными данными статистически достоверна в интервале  $p < 0,05$ . Такая же тенденция наблюдается и при изучении влияния типа роста опухоли и локализации процесса на частоту метастазирования в лимфатические узлы N3 уровня ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что в зависимости от локализации процесса РЖ нами разделен на дистальный и проксимальный согласно гистологической классификации по Lauren (1965). При изучении таких показателей как возраст больного и длительность анамнеза заболевания, зачастую носящий субъективный характер, вышеобозначенную закономерность мы не выявили.

Для оценки достоверности полученных данных проведено многофакторное корреляционное исследование. Такие показатели, влияющие на распространенность процесса, как глубина опухолевой инвазии, поражение лимфатических узлов N2 уровня, размер злокачественной опухоли, его гистологическая структура и тип роста, а также и локализация приняты нами за факториальные признаки, а наличие метастазов в N3 коллекторы – за результативные. Во всех случаях отмечена прямая корреляционная связь. Однако при этом высокая корреляционная связь выявлена при сочетании следующих показателей: 1) выход дистального РЖ на серозу, метастатическое поражение второго уровня лимфооттока (N2+), размер опухоли более 5 см в наибольшем измерении, узловом типе роста и низкой степени ее морфоструктуры (коэффициент корреляции  $\rho = 0,71$ ); 2) прорастании проксимального РЖ в окружающие структуры, N2+, размер опухоли менее 5 см, диффузном типе роста и низкой степени ее дифференциации ( $\rho = 0,87$ ); 3) прорастании проксимального РЖ в окружающие структуры, N2+, размер опухоли более 5 см, диффузном типе роста и низкой степени ее дифференциации ( $\rho = 0,98$ ). Необходимо отметить, что при последнем сочетании факториальных признаков прогнозирования в 100% случаев отмечается метастатическое поражение N3 уровня лимфооттока.

Таким образом, в настоящем исследовании неблагоприятными факторами прогноза парааортального метастазирования РЖ установлены глубина инвазии опухолью «SE» или «SI», метастатическое поражение лимфоколлекторов уровня N2, низкая степень морфологической дифференциации опухоли. При сочетании указанных факториальных признаков в  $86,67 \pm 4,2\%$  случаев отмечается метастатическое поражение N3 уровня лимфооттока.

Перечисленные факторы указывают на вероятное вовлечение в онкопроцесс лимфоколлекторов третьего уровня метастазирования, а, следовательно, могут рассматриваться как показания для проведения расширенной ЛД при РЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдихакимов А.Н., Давыдов М.И. и др. - Вопросы онкологии, 2003, т.49, №2, с.209-215; 2. Давыдов М.И. и др. - Практическая онкология, 2001, №3(7), с.9-24; 3. Давыдов М.И. - Вестник Росс. АМН, 2001, №9, с.43-46; 4. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Локтионова О.В. и др. - Онкохирургия, 2008, №1, с.38; 5. Слугарев В.В., Гамаюнов С.В., Терентьев И.Г. - Медицинский альманах, 2009, №3(8), с.76-81; 6. Тер-Ованесов М.Д., Давыдов М.И., Леснидзе Э.Э. - Матлы V Съезда онкологов стран СНГ, Ташкент, 2008, с.323; 7. Янкин А.В. - Практическая онкология, 2009, т.10, №1, с.12-19; 8. Fukagawa T. - Cancer, 2001, v.92, №4, p.753-760; 9. Ikeguchi M., Oka S., Gomyo Y. et al. - Anticancer Res., 2000, v.20, p.1285-1289; 10. Japanese Gastric Cancer Association. - Gastric Cancer, 1998, v.1, p.10-24; 11. Japanese Research Society for Gastric Cancer. - Japanese J. Surg., 1981, №11(2), p.127-139; 12. Nakane Y., Okamura S. - Hepato-Gastroenterol. J., 1998, v.45, p.1901-1906; 13. Sasako M. - N Engl J Med., 2008, v.359, p.453-462; 14. Yonemura Y., Wu C., Fukushima N. et al. - Hepatogastroenterology, 2007, v.54, №74, p.634-638; 15. Yoshioka S., Tsujinaka T., Fujitani K. et al. - 4th Intern. gastric cancer congress. New York, 2001, p.903-907.

## Summary

### PROGNOSTIC FACTORS OF DISSEMINATION OF GASTRIC CANCER TO N3 LYMPH NODES (ACCORDING TO JRSGC)

*A.Aliyev, R.Zeynalov, V.Alizade, Sh.Osmanov, E.Quseynova, I.Aghalarov*

In the conducted research depth of tumor invasion "SE" and "SI", metastases to N2 lymph nodes, low grade of tumor differentiation have been ascertained as unfavorable prognostic factors of paraaortic lymph nodal dissemination of gastric cancer. In combination of the previously mentioned factors metastases to N3 lymph nodes are observed in  $85\pm 4.2\%$  of cases.

The listed factors indicate high possibility of metastases to N3 lymph nodes and consequently can be considered as indication to carrying out of extended lymph node dissection in gastric cancer.

\* \* \*

### ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ КОМБИНИРОВАННЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

*Н.Г.Кулиева*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

При всем многообразии применяемых в настоящее время методов диагностики, возрастающей роли профилактической медицины, в Азербайджане, России и ряде стран Западной Европы больные раком прямой кишки (РПК) в 60-75% случаев впервые поступают в стационар с наличием III-IV стадии заболевания [1,3,5,14]. При этом особо актуализируется выбор адекватной тактики лечения, с наиболее обоснованной и рациональной последовательностью применения каждого из его компонентов. Однозначно приоритетным направлением является прогнозируемая эффективность лечения, между тем, сам факт наличия в современном арсенале средств сложнейшей аппаратуры, нового поколения химиопрепаратов и т.д., диктует необходимость и экономически правильной стратегии, исключающей реализацию заведомо безперспективных программ. Это представляется реальным только при наличии детальных сведений обо всех параметрах опухолевого процесса и состоянии организма больного в целом, а также анализе их с прогностической точки зрения. В последние годы все большую значимость в оценке общей клинической картины приобретает ряд биохимических тестов, среди которых немаловажную роль играет определение опухолевых маркеров (ОМ) в сыворотке крови [4,6,12,13].

К маркерам злокачественного роста относятся вещества разной природы: антигены, гормоны, ферменты, гликопротеины, белки, метаболиты. Синтез маркеров обусловлен особенностями метаболизма раковой клетки, которые обеспечивают ее автономность, агрессивность роста, способность к метастазированию. Анормальная экспрессия генома - один из основных механизмов продукции маркеров опухолевыми клетками, который обуславливает синтез эмбриональных, плацентарных и эктопических ферментов, антигенов и гормонов. Диагностическая значимость ОМ зависит от 2 основных факторов - чувствительности и специфичности. Рядом исследу-

дователей подчеркивается, что к настоящему моменту не выявлено ОМ, обладающего абсолютной специфичностью и дающего однозначный ответ на наличие или отсутствие злокачественного процесса.. Известно, что при ряде патологических состояний неопухоловой природы – например, длительно протекающих хронических воспалительных процессах, холеостазе и др. и у длительно и интенсивно курящих людей величина ОМ может значительно превышать средне-статистическую [7,8,9,10].

Основой практического применения оценки количества ОМ в сыворотке крови больных РПК служит возможность скрининга, углубленной оценки отдельных параметров опухолевого процесса и мониторинга эффективности лечебных воздействий, в том числе – ранней диагностики рецидивов. Для реализации этих целей представляются возможными два основных пути. Одним из них является интегративная оценка нескольких ОМ, другим – введение понятия Cutt-Off (отсекающего уровня). Границы этого уровня выбираются самим исследователем и зависят от поставленных задач. Если таковой задачей является скрининг, то Cutt-Off для увеличения чувствительности устанавливается на низком уровне, соответственно – для увеличения специфичности устанавливается более высокий уровень и т.д. [2,11,13].

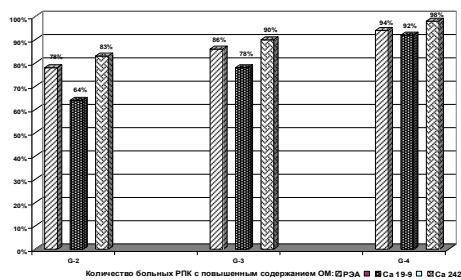
Целью настоящего исследования являлось установление степени чувствительности и специфичности трех ОМ для больных РПК, изучение возможных корреляций с различными параметрами опухолевого процесса, а также выявление их прогностической значимости.

Были изучены показатели ОМ РЭА, Са 19-9 и Са-242 у 285 больных РПК.

РЭА-гликопротеин с высоким содержанием углеводов, вырабатывается в тканях пищеварительного тракта эмбриона и плода. После рождения плода его синтез подавляется, и ни в крови, ни в других биологических жидкостях взрослого здорового человека, как правило, не выявляется. Повышение концентрации наблюдается при карциномах пищеварительного тракта и некоторых других новообразованиях. Са 19-9 – гликопротеин, вырабатываемый эпителием желудочно-кишечного тракта плода, незначительные его концентрации обнаруживаются в слизистых клетках взрослых людей, а также в поджелудочной железе, печени и легких. Применяется для диагностики и мониторинга лечения и раннего выявления опухолей поджелудочной железы, толстой кишки, печени и легких. Са 242 – эпитоп Са 242, экспрессируется на том же муциновом апопротеине, что и Са 19-9, при этом в доброкачественных опухолях экспрессия Са 242 – низкая, а в злокачественных - значительно выше. Это один из основных маркеров, используемых для диагностики и мониторинга рака поджелудочной железы, толстой и прямой кишки.

Были проанализированы показатели ОМ в сыворотке крови у больных РПК до начала лечения. Оценивалась зависимость от пола, возраста, длительности анамнеза, наличия фоновых заболеваний, вредных привычек (в частности, курения), локализации процесса в органе, стадии заболевания, степени злокачественности процесса G. Выявлено, что из 285 больных РПК у 246 (86,3%) показатели ОМ в сыворотке крови были изначально повышены. При этом достоверной зависимости от пола, возраста больных не отмечено. В то же время, на первый взгляд, у мужчин показатели были выше. Но при подсчете этих же показателей у некурящих мужчин (58 больных из 152) и сопоставлении с женщинами (133больных) оказалось, что данные различия обусловлены не полом больных РПК, а наличием вредной привычки – табакокурением. Наибольшая чувствительность выявлена при исследовании РЭА и Са 242 (84,1% и 89,9% соответственно), в то время как повышенные значения Са 19-9 отмечались у 77,6% больных РПК. Одновременно установлено, что при интегративном анализе всех трех ОМ чувствительность метода возрастает до 95,6%. Не было выявлено и достоверной зависимости от длительности анамнеза, которая далеко не всегда коррелировала со стадией заболевания. Между тем, отмечена прямая корреляция повышения значений ОМ в сыворотке крови больных РПК и наличием диагностированных фоновых заболеваний прямой кишки (ректитов, парапроктитов, геморроя, полипоза и др). Относительно локализации процесса в органе выявлена достоверная зависимость: наибольший процент больных РПК с повышенными значениями ОМ отмечался при локализации опухоли в нижнеампулярном и анальном отделах ( $p \leq 0,05$ ). Особо значимой представилась картина ОМ при гистологической оценке различной степени злокачественности опухоли. Полученные данные представлены в диаграмме №1.





**Диagr.1. Показатели онкомаркеров в сыворотке крови больных раком прямой кишки при различной степени злокачественности опухоли – G**

Стадия заболевания, как правило, оценивалась после оперативного вмешательства, когда с большей достоверностью можно было судить о степени инвазии стенки кишки и наличии регионарных метастазов. В наших наблюдениях не встречалось больных с I стадией заболевания. Полученные данные представлены в таблице.

**Таблица. Показатели онкомаркеров в сыворотке крови у больных раком прямой кишки при различных стадиях заболевания**

Стадия заболевания	Количество больных с повышенными значениями ОМ (M ± m%)		
	РЭА	Ca - 19-9	Ca 242
P T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	74,2 ± 0,8	73,1 ± 0,8	81,2 ± 0,7
P T <sub>2</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>	76,3 ± 0,9	78,5 ± 0,8	82,3 ± 0,7
P T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	82,5 ± 0,7	80,4 ± 0,7	89,9 ± 0,6
P T <sub>3</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>	80,9 ± 0,7	89,7 ± 0,6	90,1 ± 0,6
P T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	88,9 ± 0,6	81,8 ± 0,7	96,4 ± 0,3
P T <sub>4</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>	88,7 ± 0,6	90,2 ± 0,6	95,2 ± 0,4

Примечание:  $p < 0,05$

Как представлено в таблице, по мере нарастания стадии заболевания, возрастало и процентное количество больных РПК с повышенными показателями ОМ РЭА. В то же время, не отмечалось его выраженной специфичности в отношении величины символов Т и N. Между тем, значения ОМ Ca 19-9 более заметно возрастали при увеличении символа N. Значения ОМ Ca 242 оказались более специфичными для идентификации степени инвазии стенки кишки. Таким образом, выявлена наибольшая специфичность ОМ РЭА для определения стадии РПК, ОМ Ca 19-9 - к наличию регионарных метастазов, а Ca-242 – к степени инвазии стенки кишки.

Все больные представленной группы на первом этапе комбинированного лечения были оперированы. Из них 109 больным была произведена радикальная или условно радикальная операция, а 176 - паллиативная, без удаления опухоли. Содержание ОМ в сыворотке крови оценивалось в сроки от 2-х до 4-х недель после операции. При этом было выявлено, что, как у больных РПК с удаленной опухолью, так и с остаточной, выраженного снижения изначально повышенных показателей. ОМ на данном этапе не происходит. У пациентов без изначального повышения ОМ (14,7%) эти показатели также пребывали примерно на том же уровне. Далее, из радикально оперированных 109 больных РПК 68 пациентам проводилась постоперационная лучевая терапия, а из 176 больных РПК, оперированных нерадикально, она проводилась 147 пациентам. На дальнейших этапах лечения и наблюдения, наряду с другими тестами, нами анализировалась и динамика показателей ОМ в сыворотке крови. Следует сразу отметить, что у пациентов, изначально не имевших отклонений данных показателей, они на всех этапах лечения оставались достаточно стабильными, и их величины оставались близкими к норме. У радикально оперированных больных РПК снижение ОМ наблюдалось уже к концу лучевой терапии - как правило, через 4-5 недель. У радикально оперированных больных, не получавших лучевую терапию, они также снижались в те же сроки, и достоверных различий в содержании ОМ мы у этих двух групп больных не наблюдали. В то же время, у больных РПК с неудаленной опухолью тесты на ОМ складывались в другую картину. Уже после 2-3 недель лучевой терапии, при суммарной очаговой дозе 25-30 Гр., у большинства пациентов отмечался клинический эф-

фект. Он был обусловлен, очевидно, уменьшением воспалительного компонента в опухоли, некоторым уменьшением ее размеров. На этом этапе у 41,2% исследованных больных отмечалось некоторое снижение показателей ОМ РЭА – в среднем, на 10-15% от первоначальных значений, а также ОМ Са 19-9 (у 28,9% больных – на 10-12%). К концу лучевого лечения, по достижении суммарных очаговых доз 50-60 Гр., в зависимости от первоначального плана лечения, показатели ОМ оставались в среднем на том же уровне. Последующий контроль проводился, как правило, через 4-5 недель после окончания лучевой терапии, в рамках общей объективной оценки эффективности лечения. При этом анализировались и показатели ОМ. Было выявлено, что почти у всех больных РПК с достигнутой полной регрессией опухоли или регрессией ее на 70-80% показатели ОМ снизились до величин, близких к норме. Особенно выраженной была динамика снижения показателей Са 242 у больных РПК с изначально высокими его показателями. Этот факт был нами расценен как достоверная корреляция динамики снижения показателей ОМ со степенью регрессии опухоли у больных РПК. При последующем мониторинге больных РПК, получавших лучевую терапию как после радикальной, так и нерадикальной операций, мы оценивали длительность безрецидивного периода у первых и длительность периода без признаков прогрессирования процесса у вторых. Из радикально оперированных 68 больных, которым впоследствии проводилась лучевая терапия, в течение 2 лет признаки рецидива выявлены у 12 пациентов (17,6%). При этом на этапах мониторинга с периодичностью 3-3,5 месяца, повышение показателей ОМ у 8 из них было выявлено за 3-4 месяца до клинической манифестации рецидива (РЭА и Са 242). Среди 147 пациентов с неудаленной опухолью, получавших послеоперационную лучевую терапию, у 38 (25,9%) в течение этого же периода отмечались признаки прогрессирования процесса. Следует отметить, что более, чем у половины данного контингента больных, ОМ не снижались до полной нормы и после окончания лечения. Однако, и в данном случае повышение ОМ в сыворотке крови опережало клиническую картину прогрессирования процесса на 3-4 месяца. У одного пациента с особо бурным возобновившимся ростом опухоли и отдаленными метастазами значение ОМ РЭА в короткие сроки достигло 80 ng/ml.

Таким образом, на основании предпринятого исследования можно заключить, что у большинства больных РПК показатели ОМ в сыворотке крови изначально повышены. Степень увеличения данных показателей коррелирует со стадией заболевания, гистологической степенью злокачественности опухоли G, наличием предшествовавших фоновых заболеваний, усугубляется при табакокурении. Специфичность ОМ неодинакова – величины Са 242 больше коррелируют со степенью инвазии кишки, а Са-19-9- с наличием регионарных метастазов, РЭА неуклонно увеличивается по мере увеличения стадии заболевания. Очевидно, что для более точной ориентировки должна быть использована интегративная оценка всех трех тестов. Степень снижения показателей ОМ и приближения их к норме коррелирует со степенью регрессии опухоли, таким образом – данные тесты могут быть использованы как один из компонентов мониторинга эффективности лечения. Чувствительность данных тестов довольно высока при диагностике рецидивов РПК и опережает во времени их клиническую манифестацию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Земляной В.П., Трофимова Т.Н., Непомнящая С.Л. и др. - Практическая онкология, 2005, т.6, №2, с.71-80;
2. Колесник Е.А., Хворостовский Р.Р., Лаврик Г.В. и др. - Онкология, 2008, №1, с.36-37;
3. Мартынюк В.В. – В кн.: Практическая онкология: избранные лекции. СПб., 2004, с.151-161;
4. Михайлова Е.И., Пиманов С.И., Воропаев Е.В. – Клин. медицина, 2007, №12, с.37-39;
5. Переводчикова Н.И. – В кн.: Практическая онкология: лекции. СПб., 2004, с.230-244;
6. Пророков В.В., Малихов А.Г., Кныш В.И. – В кн.: Практическая онкология: избранные лекции. СПб., 2004, с.162-167;
7. Секачева М.И., Ивашкин В.Т. - Росс. ж гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2003, т. 13, №4, с.44-49;
8. Bertario L. – Eur. J Cancer, 1999, v.35, p.973-977;
9. Bond J. - Semin. Gastrointest. Dis., 2000, №11, p.176-184;
10. Fletcher R. - N. Engl. J Med., 2008, v.359, №12, p.1285-1288;
11. Gordon P., Nivatvongs S. Neoplasms of the Colon, Rectum and Anus. 2-nd edit. 2006;
12. Sahni V., Burling D. - Br. J Radiol., 2007, v.80 (958), p.778-781;
13. Wolff B., Fleshman J., Beck D. et al. - The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery, 2007;
14. Yee J. Virtual colonoscopy /Eds. G.Galdino, 2008, 219p.

## Summary

### THE PROGNOSIS IMPORTANCE OF TUMOR MARKERS IN BLOOD ON COMBINED METHODS OF TREATMENT OF RECTUM CANCER

*N. Guliyeva*

CEA, CA 19-9, CA 242 tumor markers had high sensitivity and specificity for rectum cancer. The total estimation of this tumor markers could be used for screening, as diagnostics component, and also the efficiency monitoring of the treatment and early appearance of relapses.

\* \* \*

### КОМБИНАЦИЯ ИРИНОТЕКАН+КАПЕЦИТАБИН+АВАСТИН В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

*Р.С.Зейналов, И.Н.Мусаев, С.Р.Гиясбейли, Н.Р.Дадашева, Д.А.Гасанзаде, Н.А.Ахадова*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Рак ободочной и прямой кишки (колоректальный рак) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, занимая в различных странах мира 3-4 место в структуре онкологической патологии [1]. На долю колоректального рака (КРР) приходится почти 13% всех злокачественных опухолей [2]. Около 1 млн. человек ежегодно заболевают КРР, который является причиной смерти приблизительно половины из них [3]. К моменту постановки диагноза примерно у 20% больных уже имеются отдаленные метастазы, а у 50% больных, ввиду наличия у них местнораспространенного процесса, метастазы появятся в дальнейшем и приведут к смерти. Суммарная 5-летняя выживаемость больных КРР составляет около 40%, а среди больных с диссеминированной формой заболевания 5-летняя выживаемость не превышает 5% [5]. Смертность от КРР среди мужчин и женщин одинакова.

Еще в начале 90-х годов прошлого века единственным лекарством, имевшимся в арсенале химиотерапевта для лечения КРР, был фторурацил. Частота ремиссии метастатического КРР при монотерапии 5-фторурацилом как средства первой линии обычно находится в пределах 10-20%, а медиана выживаемости не превышает 12 месяцев [4].

За последние 20 лет в этой области был сделан большой скачок вперед. Появление новых таргетных препаратов наряду с развитием хирургии и интервенционной радиологии позволило улучшить результаты лечения метастатического КРР.

Особый интерес в плане лекарственного лечения в последнее время представляет комбинация Иринотекана, Капецитабина и Авастина в качестве первой линии химиотерапии (ХТ) при лечении метастатического КРР. Первые обнадеживающие результаты, полученные американскими и европейскими исследователями, положили основу для дальнейших исследований этой комбинации.

Целью исследования также являлось изучение эффективности комбинации Иринотекана, Капецитабина и Авастина при лечении больных ДКР. В рандомизированном исследовании была определена эффективность и токсический профиль исследуемой схемы ХТ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Основой для выполнения данного исследования послужили клинические материалы о 46 (34 больных раком ободочной кишки и 12 больных раком прямой кишки) больных метастатическим КРР. Все больные находились на лечении в клинике Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики за период с января 2007 по декабрь 2008 г.

В клиническое исследование включались больные с морфологически верифицированным диагнозом. Возраст больных колебался от 42 до 70 лет. Субъективный статус (общий статус больных) до начала лечения оценивался по 5-степенной шкале ВОЗ. При этом субъективный статус больных, включенных в исследование, до начала лечения соответствовал 1-2 степени (относительно удовлетворительное состояние).

Все больные до начала лечения имели нормальные показатели периферической крови, функции печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

Все больные до включения в исследование не получали специального лечения по поводу злокачественной опухоли. Больным с явлениями частичной или полной непроходимости до начала проведения ХТ выполнялась паллиативная операция (наложение противоестественного ануса, паллиативная резекция).

Обязательным условием для включения больных в протокол исследования являлась возможность идентификации первичной опухоли и/или метастазов с помощью различных диагностических методов (рентгенологический, эндоскопический, УЗИ, КТ и др.) и последующий их динамический контроль.

Из 46 пациентов, включенных в исследование, у 27 (58,7%) больных имелись метастазы в печень, у 8 (17,4%) больных – метастазы в забрюшинные лимфоузлы, и у 11 (23,9%) больных наблюдались сочетанные (печень+забрюшинные лимфоузлы) метастазы.

Всем 46 больным проводилась цикловая ХТ (не менее 4-6 курсов) по следующей схеме: Иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup> 1-й день, Авастин 15 мг/кг 1-й день, Капецитабин 2500 мг/м<sup>2</sup> 1-14 дни. Интервал между циклами составлял 1 неделю.

Оценка эффективности исследуемой схемы ХТ проводилась по классификации ВОЗ: объективный эффект, субъективный эффект, медиана продолжительности ремиссии и токсические проявления.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Как показал анализ результатов, из 46 больных, получавших лечение исследуемой схемой, объективный эффект (ОЭ) был отмечен в 29 (63,0±7,1%) случаях. При этом у 6 (13,0±4,9%) больных имелся полный эффект, у 23 (50,0±7,4%) больных – частичный эффект, у 12 (26,1±6,5%) больных отмечалась стабилизация процесса и в 5 (10,9±4,6%) случаях имело место прогрессирование процесса.

Субъективный эффект в исследуемой группе составил 89,1±4,6%.

В таблице 1 приведены сравнительные данные об эффективности исследуемой схемы ХТ в зависимости от локализации метастазов.

**Таблица 1. Частота объективных эффектов в зависимости от локализации метастазов**

Локализация Метастазов	Количество больных	Объективный эффект	
		а. ч.	% ± m
Печень	27	14	51,9 ± 9,6
Забрюшинные лимфоузлы	8	7	87,5 ± 11,7
Сочетанные	11	8	72,7 ± 13,4
Всего	46	29	63,0 ± 7,1

При анализе эффективности исследуемой комбинации в зависимости от локализации метастазов наилучшие результаты были получены у больных (n=8) с метастазами в забрюшинные лимфатические узлы. ОЭ в этой группе наблюдался у 7 (87,5±11,7%) больных, причем у 3 (37,5±17,1%) больных была зарегистрирована полная регрессия.

Непосредственные результаты лечения больных с сочетанными метастазами (n=11) оказались несколько хуже. ОЭ в данной группе отмечался у 8 (72,7±13,4%) пациентов с полной регрессией в 2 (18,2±11,6%) случаях. Однако, достоверной разницы между ними не имелось.

Значительно худшими были результаты лечения больных с вторичными изменениями в печени. У больных с метастазами в печень (n=14) ОЭ отмечался в 14 (51,9±9,6%) случаях. Во всех случаях регистрировались только частичные регрессии.

Анализ отдаленных результатов лечения исследуемой схемой выявил следующее. Медиана продолжительности ремиссии в группе оказалась 11,8 мес.

**Таблица 2. Медиана продолжительности ремиссии в зависимости от локализации метастазов**

Локализация метастазов	Медиана продолжительности ремиссии, мес.
Печень	5,4
Забрюшинные лимфоузлы	9,1
Сочетанные	7,7

При анализе медианы продолжительности ремиссии в зависимости от локализации метастазов выявлено, что наибольшая продолжительность ремиссии отмечена у больных с метастазами в забрюшинные лимфоузлы (13,5 мес.), наименьшая - у больных с метастазами в печень (7,5 мес.). У больных с сочетанными метастазами данный показатель оказался 9,5 мес.

Наиболее частыми токсическими проявлениями исследуемой схемы ХТ являлись нейтропения, стоматит, диарея. Так, стоматит 3-4 степени был отмечен в 15,6% случаев, а нейтропения – в 24,5% случаев. Несколько реже наблюдался ладонно-подошвенный синдром, характерный для схем, содержащих Капецитабин. При использовании исследуемой комбинации данный синдром был отмечен в 10,2% случаев.

Таким образом, как видно из полученных данных, в подавляющем большинстве случаев токсические проявления носили невыраженный характер, не требовали специальной коррекции и не приводили к отмене ХТ и/или увеличению продолжительности межциклового интервала.

Полученные нами данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности и безопасном токсическом профиле комбинации Иринотекан+Капецитабин+Авастин при лечении метастатического КРР. Для подтверждения полученных результатов необходимо дальнейшее изучение предлагаемой схемы ХТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1.Boyle P., Leon M. - Brit. Med. Bull., 2002, v.64, p.1-25; 2.Faivre J., Bouvier A., Bonithon\_Kopp C. - Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2002, v.16, p.187-199; 3.Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. - IARC Cancer Base no.5, version 2.0, Lyon, France: IARC Press, 2004; 4.Piedbois P., Michiels S. - Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 2003, v.22; 5.Vogel I., Soeth E., Ruder C. et al. - Ann. Oncol., 2000, v.11, abstr.183.

#### S u m m a r y

#### EFFICIENCY OF THE COMBINATION IRINOTECAN+CAPECITABINE+AVASTIN IN THE TREATMENT METASTATIC COLORECTAL CANCER

*R.Zeynalov, I.Musayev, S.Qiyasbeyli, N.Dadashova, J.Hasanzadeh, N.Ahadova*

In this article showed the efficiency of the combination Irinotecan+Capecitabine+Avastin in the treatment patients with metastatic colorectal cancer.

\* \* \*

#### ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ И ПРЯМОЙ КИШКИ

*А.Х.Керимов, А.А.Абдуллаев, Ф.А.Зейналов, А.И.Юсифов, М.Ч.Велибекова, И.Ш.Агаларов*  
*Национальный центр онкологии; Азербайджанский государственный институт*  
*усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку*

Рак ободочной и прямой кишок занимает 2-3 место в структуре заболеваемости злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и составляет от 4 до 6% в общей структуре онкологических заболеваний. Заболеваемость раком ободочной и прямой кишки у лиц обоего пола почти во всех странах мира имеет выраженную тенденцию к росту, а что касается возраста, в основном, в среднем составляет 62,5 лет.

Ежегодно в мире регистрируется 600000 случаев заболеваний, причем, половина выявленных больных умирает. В США ежегодно заболевает около 138000 человек, умирает - 55000. Прогнозируется, что в течение жизни в США рак толстой кишки разовьется у 1 из 16 мужчин и 1 из 17 женщин. В европейских странах ежегодно регистрируется около 130000 случаев рака толстой кишки, умирает - 98000 больных. В Великобритании рак прямой кишки составляет 15% всех злокачественных опухолей. Ежегодно в Англии и Уэльсе диагностируется более 20000 новых случаев колоректального рака, и умирают 16000 больных. Во Франции ежегодно диагностируется 25000 новых случаев колоректального рака с регистрацией 15000 смертей. В настоящее время по темпам прироста рак прямой кишки стоит у мужчин на третьем месте (18%) после рака пищевода и кожи. У женщин на втором месте по темпам прироста стоит рак ободочной кишки – 32%, рак прямой кишки занимает пятое место – 13% [1,5,6,18].

В настоящее время повсеместно признается необходимость комплексного подхода к лечению рака прямой и ободочной кишок. Химиолучевая терапия занимает прочное место в лечении рака прямой и ободочной кишок, а в ряде случаев (плоскоклеточный рак анального канала) является ведущим методом лечения. Тем не менее, в основе лечения рака прямой и ободочной кишок остается хирургический метод [4,14].

Значительно влияет на исходы хирургического лечения то, что более 36,5% больных раком прямой кишки и более 45,1% больных раком ободочной кишки составляют лица старше 60 лет. Отягощенность сопутствующей сердечно-сосудистой и дыхательной патологией среди лиц пожилого возраста, страдающих колоректальным раком, достигает 100%.

При хирургическом лечении имеется множество нерешенных проблем у больных с осложненными и запущенными формами рака. Поздняя диагностика приводит к тому, что число симптоматических операций при местно-неоперабельных формах рака составляет до 21,2-35,5%. Большое число больных с наличием отдаленных метастазов приводит к тому, что до 22,6% операций составляют паллиативные вмешательства, которые позволяют продлить жизнь больным, улучшить качество, избежать осложнений со стороны первичной опухоли (кровотечение, перфорация, кишечная непроходимость) [3,7,19,20].

Осложненные формы колоректального рака составляют более 60%. Основными осложнениями являются: перифокальное воспаление с образованием инфильтратов и абсцессов, перфорация опухоли или диастатическая перфорация с развитием калового перитонита, кровотечение из опухоли, кишечная непроходимость.

Перифокальный воспалительный процесс встречается в 49% случаев рака ободочной и прямой кишки [2,8,11,19].

Самым тяжелым осложнением колоректального рака является каловый перитонит. Детальность при этом составляет более 50%. Во многом это объясняется тем, что перфорация часто осложняет генерализованные формы колоректального рака с канцероматозом брюшной полости и наличием отдаленных метастазов.

Кровотечение осложняет течение рака ободочной и прямой кишки не более чем в 7,2-8,3% случаев. Следует различать острое кровотечение и симптомные ректальные кровотечения, встречающиеся гораздо чаще. Как правило, проведением гемостатической и заместительной гемотранфузионной терапии порою удается справиться с этим осложнением без выполнения экстренного хирургического вмешательства [5,10,12,15,16].

И все-таки ведущим осложнением рака ободочной и прямой кишки является кишечная непроходимость, которая служит причиной развития остальных осложнений со стороны первичной опухоли.

Большинство больных имеет как минимум одно, а то и несколько хронических общесоматических заболеваний, часто в стадии декомпенсации. Известный исследователь колоректального рака M.Spearns (1980) указывает, что сердечно-сосудистая патология (ИБС, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, аритмия, заболевания периферических сосудов в виде варикозного расширения вен нижних конечностей и хронического тромбоза) встречались в 62% случаев, болезни легких – в 20%, сахарный диабет и ожирение в 10% случаев. Сумма частоты встречаемости терапевтических нозологий за счет различного рода сочетаний заболеваний составила 124%. По данным всероссийского онкологического центра РАМН, у 86,2% больных пожилого возраста, страдающих колоректальным раком, выявили признаки атеросклеротического коронаро - и кардиосклероза, которые, в 20,7% случаев сочетались с клиническими проявлениями хронической ишемической болезни сердца [6,9,10,13,17].

Не менее 70% больных имели те или иные сопутствующие заболевания, относящиеся к факторам риска. У 16% больных имелись сочетания заболеваний. Все это требует проведения предоперационного, иногда довольно длительного лечения, направленного на достижение компенсации заболеваний, непосредственного участия терапевта, кардиолога и эндокринолога в подготовке больных к операции.

Наиболее специфичными и крайне актуальными в хирургии рака ободочной и прямой кишки являются вопросы подготовки толстой кишки к операции. От качественной подготовки толстой кишки во многом зависят характер выполнения операций и непосредственные исходы лечения рака ободочной и прямой кишки

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Материалом исследования являлись 331 оперированных больных раком ободочной и прямой кишки, различных стадиях, поступивших в отделение абдоминальной хирургии и кафедры онкологии НЦО за период 2006 по 2009 гг. Мужчин - 161 и женщин - 170. Возраст больных в среднем составлял  $49,5 \pm 2,5$  лет. При клиническом, патогистологическом и лабораторном исследовании сюда относили определения содержания в сыворотке крови общего белка и его фракций, билирубина, протромбина, фибриногена, альбумина, остаточного азота, сахара, время свертывания крови, печеночные пробы и т.д. у больных наряду с этим в зависимости от характера заболевания проводили специальные методы исследования как обзор и контрастное рентгенологическое исследование, фиброколоноскопия, УЗИ, КТ, а также МРТ. Все эти исследования позволили нам не только поставить правильный диагноз, но и выявить степень органических и функциональных нарушений в организме, а также провести рациональную предоперационную подготовку на ликвидацию или уменьшение выявленных нарушений со стороны различных органов и систем. Благодаря проведенным исследованиям у больных после установления основного заболевания были выявлены общее сопутствующие заболевания как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, сердечно-сосудистая недостаточность (ССН), печеночно-почечная недостаточность, интоксикация. Общие сопутствующие заболевания у больных раком ободочной и прямой кишки по возрасту и полу представлены в табл.1.

**Таблица 1. Общие сопутствующие заболевания у больных раком ободочной и прямой кишки (по возрасту и полу)**

Осложнения	30-40 лет		40-50 лет		50-60 лет		60-70 лет		70 лет и выше		Итого	
	м	ж	м	ж	М	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Гипертония			4	5	10	15	8	12	14	12	36	44
Сахарный диабет	4	2	8	10	12	14	12	8	8	10	40	42
Сердечно-сосудистая недостаточность			2	4	8	6	10	12	14	10	34	32
Печеночно-почечная недостаточность	2	3	3	4	4	6	8	6	12	12	29	31
Интоксикация	1	2	2	4	4	3	8	6	8	6	22	21

Как видно из таблицы 1, у поступивших больных гипертонией страдали 36 мужчин, 44 женщины, сахарным диабетом - 40 мужчин, 42 женщины, ССН – мужчин было 34, женщин – 32, печеночно-почечная недостаточность - 29 мужчин, 31 женщин и общей интоксикацией было установлено у 22 мужчин и 21 женщины. Однако непосредственные дооперационные осложнения у больных раком ободочной и прямой кишки, связанные с основным диагнозом, представлена в таблице 2, где описаны установленные виды как кишечные кровотечения у мужчин – 36, у женщин – 42, перфорация у мужчин – 13, у женщин – 4, воспалительная инфильтрация у 46 мужчин, у 23 женщин, стеноз кишки у 40 мужчин, у 24 женщин.

**Таблица 2. Дооперационные осложнения у больных раком ободочной кишки**

Осложнения	20-30 лет		30-40 лет		40-50 лет		50-60 лет		60-70 лет		70 лет и выше		Итого	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	М	ж
Кровотечение	5	2	4	6	5	6	7	3	10	10	15	10	36	42
Перфорация	-	-	-	-	5	2	4	-	4	2	-	-	13	4
Стеноз	-	-	8	4	10	6	12	6	5	5	5	3	40	24
Воспаление	5	-	6	2	12	5	8	5	15	5	10	6	46	23

У больных раком прямой кишки осложнения основного диагноза до операции представлены в таблице 3. Как видно из таблицы, кровотечение было у 67 мужчин, 39 у женщин, перфорация кишки у 14 мужчин, у 2 женщин, стеноз кишки у 35 мужчин, у 26 женщин, воспалительная инфильтрация у 42 мужчин, у 22 женщин.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В связи с особенностями контингента больных, оперируемых в абдоминальном отделении НЦО, многие из которых находились до операции в тяжелом состоянии с общим осложнением у больных раком ободочной кишки 56,1% и раком прямой кишки 72,1%, вопросы предоперационной подготовки и соответствующем лечении нами уделялось большое внимание.

**Таблица 3. Дооперационные осложнения у больных раком прямой кишки**

Осложнения	20-30 лет		30-40 лет		40-50 лет		50-60 лет		60-70 лет		70 лет и выше		Итого	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	М	ж
Кровотечение	5	2	4	6	10	10	12	6	15	10	21	8	67	39
Перфорация	-	-	-	-	6	-	4	-	4	2	-	-	14	2
Стеноз	-	-	8	4	7	6	8	5	6	5	6	5	35	26
Воспаление	-	-	6	2	10	5	10	5	10	4	6	4	42	22

Прежде всего, считаем необходимым, в зависимости от видов осложнений проводить несколько видов подготовки. Во-первых, учитывая особенности онкологических больных, у которых, как правило, встречали сложные комплексные расстройства водно-электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза с преобладанием гипокалиемии, гипохлоремии, умеренно выраженного метаболического алкалоза, вне- и внутриклеточная дегидратация и т.д., а также сопутствующие заболевания, диабет, гипертоническая болезнь, ожирение, сердечно-сосудистая, легочная, почечная и печеночная недостаточность, требующие коррекции и соответствующей консервативной терапии. Во-вторых, необходима специальная направленная для устранения или максимальное уменьшение изменений путем химио- или лучевой терапии. В-третьих, ликвидации инфекционных очагов и укреплении общего состояния больных.

До операции особое место параллельно вышеуказанным мероприятиям считаем необходимым уделить дооперационной подготовке кишечника. Во-первых, всем больным за 2-3 суток перед операцией назначали антибиотики, действующие на такие бактерии как, *H.Coli*, *st. Faceless* и т.д. Во-вторых, всем больным раком ободочной и прямой кишки за 2-3 суток до операции назначали специальную диету, питье бульонов, соков, воды и т.д., в общем количестве до 4 литров в сутки, а затем - прием слабительного, около 1 стакана подсолнечного масла с приемом 1 литра воды, вечером больному назначается очистительная клизма (2 литра кипяченой вода, 2 ст. ложки поваренной соли и 2 флакона жидкого вазелина) в таком же составе проводится клизма утром за 6-8 часов до операции. Еще лучше подготовка кишечника у больных препаратом фортранс. За 2 суток до операции больным назначается безшлаковая диета, а вечером (18.00-20.00 часов) до операции больной выпивает 2 чашки заранее приготовленного состава 128 гр. препарата фортранс, разбавленного в 2 литрах воды, а также 2 чашки утром в 06.00-08.00 часов.

Большинство больных (более 85%) раком ободочной и прямой кишки, как правило, имели сопутствующие заболевания (табл.1), где нами установлено, что на первом месте выявлены ССН 98 больных (29,6%), на втором месте - больные с интоксикацией - 66 (19,9%), на третьем месте - больные с сахарным диабетом - 61 (18,4%), на четвертом - печеночно-почечная недостаточность у 49 (14,7%) больных. Учитывая выше изложенное, во всех случаях после выполнения назначений консультантов кардиолога, эндокринолога, терапевта проводили соответствующие оперативные вмешательства.

То, что касалось осложнений, связанных с основной патологией у больных раком ободочной и прямой кишки, нами было выявлено, что на первом месте было кровотечение у 184 (55,5%), на втором месте - воспалительная инфильтрация - 133 (40,1%), на третьем месте - стеноз 125 (37,7%), на четвертом месте - перфорация - 33 (9,9%) больных.

В тех и других случаях всем больным нами проводилась борьба с общей интоксикацией и с коррекцией гемодинамики больных путем внутривенного переливания одной группой крови, плазмы, а также раствор NaCl, Ringer, 5% раствор глюкозы, гемодез и т.д. и после улучшения общего состояния больных производили хирургическое лечение. Оперативных вмешательств нами произведено 331, летальность составила 23 (6,9%) случаев.

Таким образом, на основании анализа собственного материала еще раз установлено, что успех операции при раке ободочной и прямой кишки, помимо стадийности, зависит от предоперационной подготовки путем коррекции общего состояния больных, от правильной подготовки кишечника, квалифицированного и правильного подбора объема операции, а также от правильного индивидуального ведения больного как до, так и в после операционном периоде.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Бармина Н.М. - Росс. онкологический ж, 1999, №6, с.40-46; 2. Александров Н.Н., Лыткин М.И., Петров В.П. и др. Неотложная хирургия при раке толстой кишки. Минск, 1980, 303с; 3. Александров В.Б. Рак прямой кишки. М., 2001, 208с.; 4. Алиев С.А. - Росс. онкологический ж, 1998, №6, с.23-28; 5. Алиев С.А. - Вестн. хирургии им. И.И.Грекова, 2001, т.160, с.44-49; 6. Бондарь Г.В., Яковец Ю.И., Башеев В.Х. и др. - Хирургия, 1990, №7, с.94-97; 7. Воробьев Г.И., Тотиков В.З. - Хирургия, 1993, №4, с.47-52; 8. Иноятов И.М., Николаев Н.М., Варданян И.К. и др. - Хирургия, 1991, №4, с.61-65; 9. Кныш В.И., Ананьев В.С., Горобец Е.С. - Клиническая медицина, 1985, №1, с.146-148; 10. Скобелкин О.К., Морев А.И. - Хирургия, 1981, №9, с.83-85; 11. Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Усков А.Г. и др. - Вестн. хирургии им. И.И.Грекова, 1979, №12, с.38-41; 12. Ханевич М.Д., Шашалин М.А., Агаларова И.А. - Сб. труд. ГИУВ МО РФ. М., 2003, с.95-96; 13. Beggs F., Jobanputra R., Holmes J. - Br. J. Surg., 1982, v.69, p.226-227; 14. Brownson P., Jenkins S., Nott D. et al. - Br. J. Surg., 1992, v.79, p.461-462; 15. Coppa G., Eng K. - Surgery, 1988, v.104, p.853-958; 16. Mainar A., De Gregorio Ariza M. et al. - Radiology, 1999, v.210, p.65-69; 17. Minervini S., Alexsander-Williams J., Donovan I. et al. - Am. J. Surg., 1980, v.140, p.400-402; 18. Rodrigues-Wong U., Ruiz-Healy L. - Int. 15-th Biennial Congr. Society of university colon and rectal surgeons, 1994, p.167; 19. Song F., Glennly A. - Br. J. Surg., 1998, v.85, p.1232-1241; 20. Tanaca T., Furucawa A., Murata K. et al. - Dis. Colon. Rectum., 2001, v.44, p.418-422.

## Summary

### DEPENDENCE OF REZULT OF THE SURGICAL TREATMENT ON CLINICAL STATUS AND PREOPERATIVE PREPARATION OF PATIENTS WITH COLONIC AND RECTAL CANCER

*A.Karimov, A.Abdullayev, F.Zeynalov, A.Yusifov, M.Valibayova, I.Agalarov*

There have been analyzed 331 patients with colonic and rectal cancer who were operated in abdominal department of the National center of oncology. Simultaneously with underlying disease the patients had concomitant diseases: diabetes (82 patients), hypertension (80), cardiovascular collapse (66), hepatorenal failure (50) and intoxication (43). The patients with colonic cancer had next immediate complications relating to underlying disease: bleeding (78), perforation (17), stenosis (64) and inflammation (69); the patients with rectal cancer - bleeding (106), perforation (16), stenosis (61) and inflammation (64). Among 331 patients who were operated because of colonic and rectal cancer postoperative complications were observed in 56,1% and 72,7% cases, respectively. Lethality constituted 6,9%.

\* \* \*

### КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ И БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСКА

*А.А.Абдуллаев, Н.А.Аскеров, Ф.А.Марданлы  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Опухоли внепеченочных желчных протоков и большого дуоденального соска относятся к редким локализациям, но имеют тенденцию к постоянному увеличению, трудны для современной диагностики вследствие отсутствия специфических клинических проявлений. В понятие «внепеченочные желчные протоки» включают правый, левый, общий печеночный, желчнопузырный протоки, супра-и ретродуоденальный отдел общего желчного протока. Термин «большой дуоденальный сосок» несколько расширенно объединяет собственно сосочек, ампулу сосочка, терминальный отдел общего желчного протока. Опухоли внепеченочных желчных протоков, как правило, злокачественные эпителиальные. Рак внепеченочных желчных протоков составляет 1-3% всех злокачественных опухолей и 3-18% новообразований органов панкреатодуоденальной зоны. Заболеваемость составляет 2,5-6,4 на 100 000 населения. Опухоли внепеченочных желчных протоков чаще встречаются у мужчин и составляют 8,5-14,2% всех больших опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны [6,7].

Опухоли желчных протоков последовательно наиболее часто поражают общий желчный проток, область конfluence, общий печеночный проток или долевы печеночные протоки в области ворот печени. Преимущественная локализация их места физиологического сужения с нарастающей частотой возникновения от печеночных протоков до дистального отдела общего желчного протока. Наиболее часто встречается рак, который развивается преимущественно в

месте слияния обоих печеночных протоков и общего печеночного протока с пузырным. В некоторых случаях находят рак дистального отдела общего печеночного протока, который может локализоваться также в области конfluence и пузырного протока, что обычно приводит к одновременной блокаде общего печеночного, пузырного и общего желчного протоков. Преобладает внутривенный инфильтрирующий скirr с инвазией окружающих органов и тканей. Реже наблюдается папилломатозный или узловой рак, быстро приводящий к закупорке протока. Микроскопическая картина – аденокарцинома. Раки внепеченочных желчных протоков отличаются медленным ростом и поздними метастазами [2].

Фактором риска развития заболевания считают желчнокаменную болезнь. Рак внепеченочных желчных протоков у 25–30% больных сочетается с холецистолитиазом.

Анатомическая взаимосвязь большого дуоденального сосочка с общим желчным и панкреатическим протоками делает его чрезвычайно уязвимым при развитии патологического процесса в двенадцатиперстной кишке, общем желчном и большом панкреатическом протоках. Постоянная смена давления и рН в этой зоне двенадцатиперстной кишки оказывает дополнительное травмирующее влияние на сосочек. Поэтому наблюдается относительная легкость развития острого и хронического дуоденального папиллита. На фоне хронического папиллита и возникает определенная часть доброкачественных, и не исключено злокачественных опухолей большого дуоденального сосочка. Доброкачественные опухоли большого дуоденального сосочка представлены папилломами, аденомами (тубулярными и ворсинчатыми), липомами, фибромами, нейрофибромами, лейомиомами. Наиболее часто встречаются папилломы, нередко множественные, размером 4-8 мм. Множественные папилломы чаще развиваются на фоне хронического дуоденального папиллита и протекают с болями в верхней половине живота и диспепсическими расстройствами [1].

Рак большого дуоденального сосочка встречается в 0,5-1,5% от общего числа всех злокачественных опухолей и около 2% случаев рака пищеварительного тракта. Частота рака большого дуоденального сосочка среди других злокачественных поражений гепатопанкреатодуоденальной зоны составляет 5%. Этиология неизвестна. Полагают, что они часто развиваются на фоне дуоденального папиллита [8].

Несмотря на достаточно высокий технический уровень современных методов диагностики, постановка правильного топического диагноза с указанием уровня поражения внепеченочных желчных протоков остается сложной проблемой. Дооперационная выявляемость составляет от 70 до 87%. Однако, к моменту установления диагноза в 46-53% наблюдений опухоль оказывается нерезектабельной, а результаты предоперационной химио- и лучевой терапии пока еще остаются неутешительны [3,4,5].

Основным методом лечения является хирургический. При опухолях внепеченочных желчных путей после потенциально радикальных операций, заключающихся в иссечении опухоли, выживаемость в течение года составляет 70%, а 5-летняя - около 12%. После радикальной операции по поводу рака фатерова соска прогноз благоприятен. При опухоли, не распространяющейся за пределы сфинктера Одди, 5-летняя выживаемость составляет 85%, а при более выраженной инвазии – 11-25%.

Клиническое течение опухолей внепеченочных желчных путей и большого дуоденального соска зачастую осложняется развитием механической желтухи. Задачи диагностики механической желтухи опухолевого генеза сводятся к:

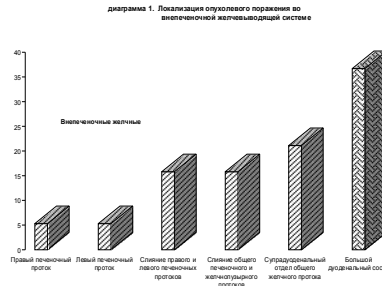
- определению ее происхождения – первичная или вторичная;
- уточнению локализации процесса – проксимальная или дистальная;
- установки топического диагноза – печеночные протоки, общий желчный проток, желчный пузырь, большой дуоденальный сосок;
- определению степени местного распространения первичного опухолевого очага;
- выявлению метастазов и их характера.

Цель исследования - изучить факторы развития, клинические и диагностические особенности опухолей внепеченочных желчных протоков и большого дуоденального соска, определить критерии и особенности хирургического вмешательства у этого контингента больных.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании задействовано 19 историй болезни больных с образованиями внепеченочных желчных путей и большого дуоденального соска. Из них мужчин было 12,

женщин – 7. Возраст их колебался в пределах 37-69 лет, в среднем 61 год. 5 больных были жителями г.Баку, 9 пациентов проживали в других городах Азербайджана, а 4 – в сельской местности. Представителей умственного труда было 7, физического – 11 человек.

Опухолевое поражение внепеченочных желчных протоков было выявлено у 12 больных, а большого дуоденального соска – у 6. Из 12 больных с поражением внепеченочных желчных протоков в 5,3% процесс локализовался в правом, в 5,3% – в левом печеночном протоке, в 15,8% – выявлена опухоль, локализованная в точке слияния правого и левого печеночных протоков, в 15,8% – в конfluence общего печеночного и желчнопузырного протоков, в 21,1% – супрадуоденального отдела холедоха. У 36,7% пациентов опухолевое поражение захватывало большой дуоденальный сосок (диагр.1).



**Диагр.1. Локализация опухолевого поражения во внепеченочной желчевыводящей системе**

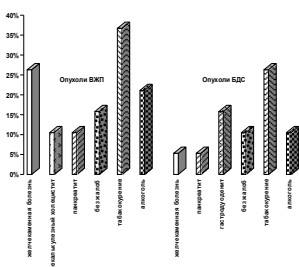
Всем больным проведено комплексное обследование. Алгоритм диагностики включал клиничко-биохимическое исследование крови, рентгенологическое исследование легких, контрастное рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, которое при необходимости дополнялось рентгенографией, эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, ультразвуковое и компьютерно-томографическое исследование брюшной полости с акцентом на структуры и органы гепатопанкреатодуоденальной зоны, а в ряде случаев и других отделов брюшной полости. При необходимости алгоритм диагностики дополнялся магнитно-резонансной томографией печени, внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы. Кроме перечисленных методов исследований обязательным являлось исследование щелочной фосфатазы, глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, билирубина и его фракций в динамике, что давало возможность более точно определить степень нарушения функции печени и выбрать оптимальную хирургическую тактику.

Полноценное изучение анамнеза являлось первостепенной задачей диагностики. В этом аспекте выяснялась последовательность лечения и обращаемости к врачам на догоспитальном этапе, давность заболевания, начальные признаки, последовательность нарастания клинической симптоматики, причины обращения в онкоучреждение. Большое значение имело также определение нервно-психического и общесоматического статуса пациента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** У 26,3% больных с опухолями внепеченочных желчных протоков в анамнезе имелась желчекаменная болезнь, у 10,5% – некалькулезный холецистит, у 10,5% – ранее имелись жалобы (боли в мезогастральной области на 2см выше пупка, усиливающиеся после жирной и острой пищи, излучение их в область поясницы, диспепсический синдром), расцененные как проявления хронического панкреатита, у 15,8% – ранее жалоб не было. Из вредных привычек табакокурением злоупотребляли 36,7%, а спиртным – 21,1% человек. У 26,3% больных с опухолью большого дуоденального соска вредной привычкой было табакокурение, у 10,5% – злоупотребление алкоголем. У них же в 5,3% случае наблюдалась желчекаменная болезнь, клиника панкреатита – в 5,3%, в 15,8% – имелись диспепсические явления, характерные для гастродуоденита, в 10,5% – до заболевания жалоб не было (диагр.2).

Анамнез заболевания достигал 2-4 месяцев. Все больные на догоспитальном этапе первоначально лечились самостоятельно или пользовались советами родственников. Обращение к врачу совпадало с усугублением состояния и появлением признаков желтухи. 47,4% больных длительное время лечились у врача-гастроэнтеролога, 21,1% – у врача общего профиля, 15,8% – у врача-инфекциониста. В связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения больным было проведено необходимое обследование, в частности ультразвуковое, компьютерно-томографическое исследование. По установлению наличия механической желтухи пациенты были направлены к хирургу или онкологу. У оставшихся 15,8% больных имелась развернутая клиническая симптоматика обтурационной желтухи, поэтому они уже при первом посещении врача для

диаграмма 2. Заболевания и вредные привычки, предшествовавшие опухолевому поражению



**Диagr.2. Заболевания и вредные привычки, предшествовавшие опухолевому поражению**

полноценного обследования были ориентированы в онкологическое учреждение. Таким образом, причины поздней госпитализации сводятся к небрежному отношению окружающих и самих больных к своему здоровью, поздней диагностике, незнанию врачами поликлинической сети азов клинической онкологии.

Отсутствие специфической клинической симптоматики при опухолях органов ГПДЗ обуславливает, в первую очередь, трудность ранней и надежной диагностики. Ранним и основным клиническим проявлением заболевания является нарастающая подпеченочная обтурационная механическая желтуха, наблюдавшаяся у 89,5% больных. Обычно развитие желтухи проходит постепенно, без резкого нарушения общего состояния и болей. Обтурационная желтуха, особенно в начальном периоде, часто бывает неполной. На этой стадии нередко выявляется уробилин в моче и стеркобилин в кале, что было установлено у 94,7% пациентов. Очевидно, этим же, т. е. неполной обтурацией общего желчного протока, объясняется меньший кожный зуд. Первоначально механическая желтуха, медленно нарастая, чаще носит ремитирующий характер и не сопровождается болевым синдромом – 68,4% больных. В последующем механическая желтуха принимает прогрессирующий стойкий характер. В этом случае снижение ее клинических проявлений является результатом распада опухоли и, соответственно, временным частичным дренированием желчепротоковой системы и поступлением желчи в двенадцатиперстную кишку. Умеренное кровотечение из изъязвившейся опухоли наблюдается чаще, чем боли. Сдавнение двенадцатиперстной кишки, развивается при поражении дистального отдела общего желчного протока и опухолях большого дуоденального соска. Это осложнение было выявлено у 21,1% больных с опухолью большого дуоденального соска и 5,3% с поражением супрадуоденального отдела общего желчного протока. В этом случае, в зависимости от состояния сужения просвета двенадцатиперстной кишки клиническая симптоматика заболевания обогащается той или иной степени выраженности признаками ее стеноза. При стенозе большого дуоденального соска клинические проявления обусловлены степенью его. Различают три степени стеноза: легкую – компенсированную, выраженную – субкомпенсированную и тяжелую – декомпенсированную. При компенсированном стенозе через суженный большого дуоденального соска желчеотток затрудненный, но достаточный. Характерны постоянные тупые боли в правом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, но желтухи и признаков холангита нет. При субкомпенсированном стенозе не только затруднен, но и нарушен желчеотток в двенадцатиперстную кишку, что сопровождается умеренной желтухой и холангитом. При декомпенсированном стенозе желчь вовсе не поступает в кишку, что проявляется нарастающей желтухой, холангитом, гепатомегалией, нередко в сочетании с клиническими проявлениями панкреатита.

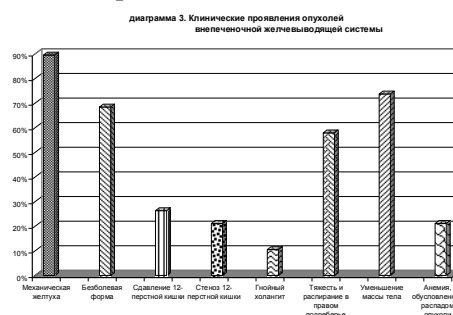
Компенсированный стеноз двенадцатиперстной кишки был установлен в 15,8%, а декомпенсированный – в 5,3% случаев поражения большого дуоденального соска. При локализации опухоли во внепеченочных желчных протоках сужения двенадцатиперстной кишки выявлено не было. Прогрессирующее сужение желчевыводящей системы усугубляет клиническую симптоматику механической желтухи, что выражается в нарастании желтушного окраса склер, кожи и видимых слизистых, развитии изнуряющего кожного зуда, что наблюдалось у 79% пациентов.

Приступы желчной колики наблюдаются редко в случаях неполной обтурации желчных протоков и развитии инфекции в желчных путях, но становятся относительно выраженными при развитии гнойного холангита. Болевой синдром, обусловленный частичным сужением внепеченочных желчных протоков и сопровождавшийся перемежающейся желтухой, наблюдался у 26,3% больных, причем у 10,5% из них выявлена клиническая симптоматика гнойного холангита, характеризовавшаяся приступообразным подъемом температуры, ознобом.

Анорексия, похудание, умеренные боли, проявлявшиеся чувством тяжести и распирания в правом подреберье, отмечались в 57,9% наблюдений. Уменьшение массы тела у большинства больных (73,7%) начиналось за 1-3 мес. до желтухи. Отчетливое похудание же наблюдалось лишь с момента появления желтухи.

Результаты клинического осмотра больных с опухолевым поражением внепеченочных желчных протоков и большого дуоденального соска довольно скудные. Отмечалась различной степени выраженности желтушная окраска склер, кожи и видимых слизистых. При выраженной желтухе выявлялись расчесы, чаще на спине, животе, внутренних поверхностях предплечий и голенях. При пальпации брюшной полости выявлялась увеличенная безболезненная печень с гладкими краями. При опухолевом поражении дистальнее слияния общего печеночного и желчнопузырного протока или большого дуоденального соска, в зависимости от степени обтурации желчевыводящей системы, прощупывался в большей или меньшей степени увеличенный желчный пузырь. Симптом Курвуазье был отрицательным при локализации опухолевого процесса выше точки конfluence общего печеночного и желчнопузырного протоков.

Картина периферической крови изменялась мало. Лишь у части больных (31,6%) выявлялось умеренное повышение числа лейкоцитов и увеличение СОЭ. У большинства больных же (78,9%) определялось умеренное повышение активности аминотрансфераз и значительное повышение активности ЩФ и ГГТП. При опухолевом поражении большого дуоденального соска у 21,1% больных выявлена анемия, обусловленная кровотечением из изъязвленной опухоли. Полученные данные приведены в диаграмме 3.



**Диагр.3. Клинические проявления опухолей внепеченочной желчевыводящей системы**

Современный диагностический алгоритм опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны основан на рациональном сочетании как рутинных, так и неинвазивных методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ, ЯМР), а также методов прямого контрастирования желчных путей, осуществляемого как эндоскопическим, так и чрескожным доступами. Контрастное рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта у 30% больных позволяет выявить картину, подозрительную на опухоль фатерова соска. При исследовании удается определить либо дефект наполнения, либо стойкую и грубую деформацию одной из стенок. Почти всегда выявляются различные формы нарушения продвижения контраста в зоне соска. В нашем исследовании посредством этого метода у 21,1% больных удалось установить наличие стеноза двенадцатиперстной кишки и высказать мнение о наличии образования большого дуоденального соска.

Эндоскопия относится к незаменимым методам исследования опухолевого поражения двенадцатиперстной кишки и большого дуоденального соска. Ценность ее определяется также возможностью проведения прицельной биопсии. Очень ценную диагностическую информацию приносит эндоскопия двенадцатиперстной кишки. У 92-95% обследованных больных эндоскопическая картина либо свидетельствует о карциноме соска, либо об органической патологии

этой зоны, характер которой подлежит уточнению. Во время эндоскопии производится биопсия участков, подозрительных на опухоль. Кроме того, при фибродуоденоскопии по отсутствию или наличию желчи в двенадцатиперстной кишке можно сделать вывод о наличии и степени обтурации общего желчного протока.

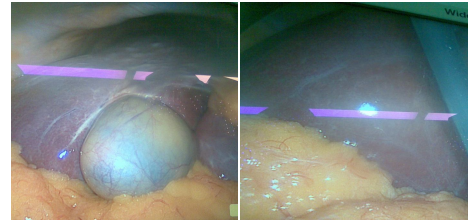
Метод радионуклидной сцинтиграфии позволяет выявить косвенные признаки задержки транзита желчи в двенадцатиперстную кишку, что уже является основанием для углубленного исследования желчевыводящей системы.

При опухолевом поражении большого дуоденального соска ультразвуковой метод зачастую малоэффективен. Его используют в качестве отсеивающего теста в дифференциальной диагностике печеночной и подпеченочной желтухи и выполняют первым из инструментальных методов. Он позволяет в большинстве случаев установить наличие камней в желчном пузыре, выявить гепатомегалию, диффузные или очаговые изменения в печени, патологию поджелудочной железы. Чаще удается констатировать только факт блока желчных путей на этом уровне. С внедрением новых методик, в частности ультразвуковой томографии, позволяющей визуализировать желчные пути на всем протяжении, включая ампулу большого дуоденального соска, появилась возможность выявлять опухоли дистального отдела общего желчного протока, большого дуоденального соска, головки поджелудочной железы, дифференцировать их между собой. Большое значение для установления механического генеза желтухи имеет выявление расширенных желчных протоков. Расширенные внутripеченочные протоки имеют вид звездчатой структуры, как бы сходящейся в области ворот печени; на периферии органа их количество значительно превышает число сосудистых образований. Ранним признаком расширения желчных протоков является увеличение их просвета в два раза, при этом диаметр общего желчного протока может соответствовать диаметру воротной вены. Даже незначительная дилатация билиарного тракта, являющаяся основным признаком гипертензии в желчных протоках, заставляет предполагать ее механический характер. В последнее время появились сообщения о высокой разрешающей способности метода при раннем выявлении опухолевого поражения желчных протоков даже при отсутствии их расширения. Точность ультразвукового метода в отношении уровня «блока» находится в пределах 90-98%, а конкретной причины - 73-89%. Ультразвуковыми признакам опухоли общего желчного протока являются ослабление УЗ-луча от области опухоли протока, изображение образования, связанного с протоками, высокий уровень расширения общего желчного протока при отсутствии патологии со стороны большого дуоденального соска и поджелудочной железы. Исследование общего желчного протока позволяет определить уровень обструкции – высокий (в области ворот печени) или низкий (у места впадения общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку). В большинстве случаев при низком уровне закупорки желчных путей удается определить характер предполагаемой патологии – холедохолитиаз, опухоль головки поджелудочной железы, опухоль или стриктуру самого протока. При высоком уровне обструкции расширение внутripеченочных желчных протоков не сопровождается расширением общего желчного протока. В этих случаях ультразвуковое исследование помогает выявить наиболее вероятную причину нарушения проходимости желчных путей. Визуализировать саму опухоль желчных протоков в виде дефекта наполнения, концентрического сужения протоков удается редко, но по картине эктазии вышележащих отделов желчных путей, их характерному обрыву при отсутствии эхографических признаков холедохолитиаза с дозой вероятности можно предположить опухолевое поражение протоков.

Большими диагностическими возможностями в разграничении подпеченочной и печеночной желтухи располагает компьютерная томография. При нарушении оттока желчи с ее помощью выявляют расширение как внутripеченочных – печеночные лакуны, так и внепеченочных желчных протоков. Метод позволяет определить уровень обструкции, а у части больных выявить ее причину. Использование компьютерной томографии (КТ) в комплексе с УЗИ позволяет с большей степенью достоверности (35-88%) установить местную распространенность опухолевого процесса на окружающие ткани и органы. С широким внедрением в клиническую практику спиральной КТ, позволяющей осуществлять трехмерный анализ получаемых данных, ее роль еще больше возрастет.



Немаловажная роль в дифференциальной диагностике печеночной и подпеченочной желтухи принадлежит лапароскопии, которая в ряде случаев является единственным методом определения уровня и характера обтурации желчных путей. Видеолапароскопический метод позволяет визуализировать увеличение желчного пузыря и печени. Эффективность метода повышается при использовании рентгеноконтрастных методик, таких как лапароскопическая холецистохолангиография. Перспективным в диагностике рака внепеченочных желчных путей является лапароскопическое ультразвуковое сканирование. Оно осуществляется с помощью управляемого датчика, сочетающего в себе высокую частоту ультразвука (5-7,5 МГц), малые габариты (диаметр 10мм), наличие цветного и импульсного Доплера. Поскольку при этом исключается интерпозиция полых газосодержащих органов, становится возможным детальное изучение протоков.



Особое место в диагностике опухолевого поражения желчевыводящих протоков и большого дуоденального соска отводится методам прямого контрастирования желчных путей.

Определяющее значение в дифференциальной диагностике опухолей внепеченочных желчных протоков и большого дуоденального соска отводится определению характера развившейся вследствие заболевания желтухи. Желтуха, icterus, является синдромом, развивающимся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина и характеризующийся желтушной окраской кожи, слизистых оболочек и склер. Причиной любой желтухи является нарушение равновесия между образованием и выделением билирубина. Традиционно принято различать гемолитическую, паренхиматозную и механическую желтуху. По современной классификации, выделяют надпеченочную, печеночную и подпеченочную желтуху.

Надпеченочная желтуха обусловлена чрезмерным образованием билирубина, превышающим способность печени обеспечить его выведение, и практически всегда связана с повышенным внутрисосудистым или внутриклеточным распадом эритроцитов или их предшественников. Наиболее часто надпеченочная желтуха наблюдается при наследственных и приобретенных гемолитических анемиях. При надпеченочной желтухе в крови увеличено содержание в основном не связанного с глюкуроновой кислотой непрямого билирубина. В моче билирубин не обнаруживается. Уробилиноген в моче отсутствует или его количество незначительно. Содержание уробилиновых тел в моче и кале резко повышено за счет стеркобилиногена.

Печеночная желтуха связана с расстройством функции печени, проявляющимся нарушением захвата, связывания или выделения билирубина, а также его регургитацией из печеночных клеток в синусоиды. В зависимости от механизма процесса в печеночных клетках различают три вида печеночной желтухи: печеночно-клеточную, холестатическую и энзимопатическую.

Подпеченочная желтуха связана с уменьшением или прекращением выделения билирубина через внепеченочные желчные протоки. Она развивается при наличии препятствия току желчи из желчных ходов в двенадцатиперстную кишку. Причиной ее являются обтурация печеночно-го или общего желчного протоков, ампулы большого сосочка двенадцатиперстной кишки, в частности опухолью. Для подпеченочной желтухи характерно повышение в сыворотке крови преимущественно прямого и в меньшей степени непрямого билирубина. Выделение уробилиновых тел с калом и мочой понижено или отсутствует, выявляется билирубинурия.

В предоперационном периоде больным проводилось лечение, направленное на снижение явлений механической желтухи, улучшение биохимических показателей крови, стабилизацию сопутствующей патологии. В 26,3% случаях распространение поражения, наличие множественных метастазов в печень явилось причиной отказа от операции, в 15,8% – от хирургического вмешательства отказались родственники и сами больные, в 10,5% – от оперативного лечения воздержались из-за тяжелого соматического состояния больных и наличия сопутствующей сердечной патологии. Оперативное лечение проведено у 47,4% больных. У 21,1% из них имелось поражение общего желчного протока. Во всех случаях выполнено формирование желчнопузырно-тонко-тонкокишечного анастомозов, причем в 5,3% случае из-за сдавления двенадцатиперстной кишки вмешательство было дополнено желудочно-тонкокишечным соустьем. Из 26,3% больных с опухолью большого дуоденального соска в 10,5% случаях выполнена его трансдуо-



денальная резекция и в 10,5% были наложены холедохо-тонкокишечный анастомоз с соустьем по Ру, дополненный желудочно-тонкокишечным соустьем из-за стеноза двенадцатиперстной кишки. Послеоперационной летальности не было.

Таким образом, установление диагноза, локализации, степени распространения опухолевого поражения, наличия или отсутствия метастазов является решающей задачей диагностики опухолей внепеченочных желчных протоков и большого дуоденального соска, которая определяет тактику лечения больного, а при необходимости и объем хирургического вмешательства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алибегов Р.А., Бескосный А.А., Покусаев Б.П. и др. – Росс. онкологический ж, 1999, №3, с.36-38;
2. Бабаев М.В., Тарасова Е.И. Актуальные проблемы инфекционной и неинфекционной патологии. Ростов-на-Дону, 2005, с.18-19;
3. Катрич А.Н., Габриэль С.А., Балалыкин А.С. и др. – Мат-лы междунар. конгр. по онкохирургии. Краснодар, 2008, с.33;
4. Оноприев А.В., Катрич А.Н., Быков М.И. - Кубанский научный медицинский вестник, 2007, №1-2, с.126-129;
5. Оноприев А.В., Новиков С.В., Катрич А.Н. и др. – Мат-лы XII Междунар. конгр. Хирургов- гепатологов, 2005, т.10, №2, с.213;
6. Савельев В.Н., Воздвиженский М.О., Киркиж В.С. и др. – Росс. онкологический ж, 1999, №3, с.34-36;
7. Соколов Л.К. и др. Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. М., 1987;
8. Шаповальянц С.Г., Шаров А.И., Федулова Н.Н. и др. – Хирургия, 1991, №5, с.164-171.

#### Summary

### CLINICAL-DIAGNOSTIC FEATURES OF TUMORS OF EXTRAHEPATIC BILE DUCTS AND GREAT DUODENAL NIPPLE

*A.Abdullayev, N.Asgerov, F.Mardanly*

There were researched clinical and diagnostic features of tumors of extrahepatic bile ducts and great duodenal nipple. There were analyzed 19 patients with tumor of extrahepatic bile ducts and great duodenal nipple. Patients' middle age constituted 61 year. Determination of topical diagnosis, site and extent of tumor, presence or absence of metastasis is the main aim of diagnosis of extrahepatic bile ducts and great duodenal nipple tumors, which determines a treatment tactic and volume of surgery.

\* \* \*

### ОБЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АТИПИЧЕСКОЙ И ЖЕЛЕЗИСТОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ МАТКИ

*A.X.Kerimov, G.A.Mamedbeyli, A.A.Askerovala, G.A.Aliyeva, Sh.Sh.Osmanov, P.Sh.Ganifaeva*  
*Национальный центр онкологии, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

В развитых странах отмечается изменение структуры гинекологической заболеваемости. Прежде всего, уместно согласится с нарастанием эндокринных нарушений, обуславливающих многие симптомы часто встречающиеся в гинекологической практике. Среди них особого внимания заслуживают заболевания связанные с нарушением овуляции - ведущего звена репродуктивной функции. Оценка состояния овуляторной функции может быть достаточно точно проведена с помощью несложных тестов функциональной диагностики, которые отображают гормональный эффект эстрогена и прогестерона на ткани органов репродуктивной системы [2,4,8].

У большинства женщин заболевания тела матки развиваются на фоне различных гормональных перестроек. Заболевания эндометрия, часто сочетаются непосредственно с рядом эндокринных заболеваний.

Часто гиперпластические процессы в эндометрии сочетаются с текаматозом яичников, иногда связанным с их склеро-кистозной дегенерацией, которая нередко ведет к развитию пролифератов в мышце матки (фиброматоз-миомы) даже происходит изменения в молочной железе. Именно эти нарушения у определенного контингента больных объединяются в группу определенного риска. Формирование группы повышенного риска является одним из главных направлений в борьбе со злокачественными заболеваниями и форм профилактической службы.

Группы повышенного риска формируются на основании закономерностей по предложению ВОЗ. При выделении групп риска необходимо учитывать эпидемиологические, генетичес-



кие, профессиональные, социально-бытовые, конституциональные и климато-географические факторы [2,11].

Одним из наиболее вероятных факторов онкологического риска следует считать хронические заболевания, снижения иммунологической защиты организма, поэтому ряд авторов рассматривают снижение иммунологической резистентности как факторов риска. Применение цитогормональных методов существенно уточняет представление врача об особенностях репродуктивной функции. Получение такого более целостного представления о женщине обратившейся к гинекологу для профилактического обследования позволяет выявить лиц с ановуляцией в репродуктивном периоде и провести своевременную коррекцию этих нарушений. Обнаружение гиперэстрогении в постменопаузе дает повод врачу для отнесения этих женщин в группы риска по заболеванию гиперпластическим процессом и раком эндометрия. Но гиперэстрогенный тип коллоцитологической реакции во второй половине цикла и особенно в постменопаузе может стать поводом для более углубленного обследования органов репродуктивной системы. В постменопаузе гиперэстрогенный тип вагинального мазка должен рассматриваться как более информативный показатель позволяющий заподозрить и выявить бессимптомно протекающие гиперпластические процессы эндометрия. Так в 28% удовлетворяет требованиям, предъявленным методам скрининга. Несмотря на то, что эндометриоз относится к числу довольно частых заболеваний, вопрос о его потенциях остается малоизученным [1,3,5,10].

Последовательность событий при малигнизации эндометриоза ясно выступает в ранней стадии рака, когда удается проследить весь ряд процессов: эндометриоз-инвазивный эндометриодный рак. При дальнейшем росте опухоль может полностью занять тот участок, на котором она возникла и «поглотить» ткани, которые ей предшествовали. Другая возможность заключается в полной трансформации эндометриоза в опухоль. Нарушение обменно-энергетических процессов приводит к ожирению, гиперхолестеринемии, развитию сахарного диабета. Эти заболевания часто сопровождаются гипертензивным синдромом. В связи с ослаблением адаптационных возможностей изменения в репродуктивной системе приводят к нарушению менструально-овариальной функции (ановуляторное маточное кровотечение, бесплодие, позднее наступление менопаузы, синдром Штейна-Левенталя). Морфологически это проявляется развитием гиперплазии тека-ткани яичников (вплоть до образования феминизирующих опухолей), длительной пролиферации эндометрия в секреторную фазу с исходом в рецидивирующую железистую гиперплазию, полипоз, аденомиоз [6,7,9].

В литературе применяется множество синонимов гиперпластических процессов и рака эндометрия, что создает путаницу и приводит к непониманию между морфологом и клиницистом. Так эндометриальный полип нередко обозначается как «аденоматозный полип», а железистая гиперплазия эндометрия - как «аденоматозная гиперплазия». Это может ввести лечащего врача в заблуждение, так как термин АГЭ принято обозначать термином «CA in situ», что отображает биологическую сущность этого процесса.

Гистологические состояния эндометрия, имеющие значения для онкологической клиники классифицируются следующим образом:

1. Фоновые процессы-железистая гиперплазия, эндометриальные полипы
2. Предраковые заболевания: атипическая гиперплазия
3. Рак: аденокарцинома, аденоакантома (аденоакантокарцинома) светлоклеточная мезонефроидная аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный (мукоэпидермоидный) рак, недифференцированный рака (Бохман Я.В., 1985).

Применение гормонального лечения и его недостаточностью при АГЭ - это органические изменения в миометрии, а также в яичниках. Очевидная несостоятельность такой терапии особенно при субмукозных и при интрамуральных узлах, а также недостаточная эффективность назначения прогестагенов объясняется длительным введением различных доз ОПК или МПА (медокси прогестерон ацетат), что морфологически проявляется отеком ткани. Многие авторы подчеркивают, что не всегда можно достичь излечения путем гормонотерапии. Особенно если ЖГЭ и АГЭ находятся в сочетании с другими видами заболевания эндометрия, то в этих случаях необходимо хирургическое лечение.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В отделении онкогинекологии Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики за период с 2006 по 2009 гг. обратилось 45 больных, которым про-

водилась неполноценная гормональная терапия или длительно применялось безуспешное консервативного лечения. Возраст больных от 44 до 60 лет и выше, средний возраст составляет 52 года.

Из поступивших 45 больных у 41 был выявлен ЖГЭ и у 4 - АГЭ. Однако в 38 случаях у 41 обнаружен ЖГЭ с полным аденомиозом и миомой матки, а у 3 - (из 4) сочетание АГЭ с миомой матки и различного характера образования яичника.

Диагноз всем больным ставили на основании анамнестических и клинических данных. Анамнез позволил нам установить срок и начало консервативной и гормональной терапии.

Из клинических исследований всем больным как правило проводили общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, онкомаркеры, УЗИ, КТ, МРТ, гистеро-кольпоскопические, цитогистоморфологические исследования.

У поступивших больных на основании клинических данных проводили оперативное лечение, так у 38 больных из 45 произведена экстирпация матки с придатками и у 7 - ампутация матки с придатками. Диагноз во всех случаях подтвержден путем патогистологического исследования. Для иллюстрации приводим две выписки из истории болезни: в первом случае у больной обнаружен ЖГЭ (железистая гиперплазия эндометрия), во втором - АГЭ (атипическая гиперплазия эндометрия).

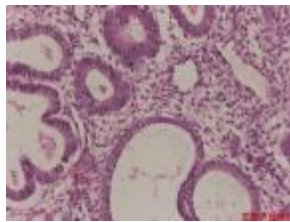
Больная К.Х., 46 лет. Ист. болезни № 4402/08.

Поступила 22.10.2008 г. Из анамнеза стало известно, что больная обратилась впервые в 2006 г. в возрасте 49 лет с жалобами на кровянистые выделения. Были проведены анализы на основании которых был поставлен диагноз ЖГЭ (железистая гиперплазия эндометрия). На основании данного диагноза больной проводилось лечение 17-оксипрогестерон капранатом (ОПК). Но эффекта не было. И кровотечения повторялись. Больная вновь обратилась в НЦО.

Обследования: общий анализ крови: Гемоглобин 95 g/l;СОЭ 45 mm/s, биохимический анализ крови: СЕА 6,0 ng/ml, Глюкоза 5,69 mmol/l, УЗИ: увеличение размеров матки 12,0-7,0-9,3 см. Толщина эндометрия 1,0 см. Диагноз: Гиперплазия эндометрия.

Операция 29.10.2008 г.: Лапаротомия. Экстирпация матки с придатками с обеих сторон.

Патогистологический анализ №29161-70/08: Железистая гиперплазия эндометрия, аденомиоз, фибромиоматоз матки, фолликулярный поликистоз и текаматоз яичников (рис.1).



**Рис. 1. Железистая гиперплазия эндометрия**

Больная выписалась с полным выздоровлением 10.11.2008 г. под контроль участкового гинеколога.

Вторым примером служит выписка из истории болезни больной с АГЭ (атипическая гиперплазия эндометрия).

Больная Х.Г., 53 года, Ист. болезни № 1253/09.

Поступила 12.03.2009 с жалобами на кровотечение на фоне 10 летней менопаузы

Обследования: общий анализ крови: Гемоглобин 100 g/l;СОЭ 20 mm/s, биохимический анализ крови: СЕА - 5,5 ng/ml, Глюкоза – 7,14 mmol/l, УЗИ: Размеры матки 5,7-4,0-5,0 см. Толщина эндометрия 1,8 см. Соскоб эндометрия. Гистологический анализ № 66/09: на фоне атипической гиперплазии эндометриодная аденокарцинома высокой дифференциации. Диагноз: Рак эндометрия. Атипическая гиперплазия.

Операция 17.03.2009 г.: Лапаротомия. Экстирпация матки с придатками. Патогистологический анализ № 7337-45/09: атипическая гиперплазия эндометрия, аденокарцинома эндометрия высокой дифференциации (рис.2).



**Рис. 2. Атипическая гиперплазия эндометрия**

Больная выписалась с полным выздоровлением 10.11.2008 г. под контроль участкового онколога.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Таким образом, анализ нашего клинического материала оперативного лечения больных с ЖГЭ и АГЭ позволил установить, что, во-первых своевременное хирургическое вмешательство становится более эффективным, по сравнению с продолженной гормонотерапией, во-вторых в 91% случаях при выявлении у больных ЖГЭ и АГЭ было выявлено сочетание этих процессов с полипом и аденомиозом, миомой матки и различными образованиями яичников. Консервативную гормональную терапию считали важным лишь у больных с рядом средних нарушений со стороны сердечно-дыхательной системы или при печеночно-почечной недостаточностях. Если учесть, что выбор адекватного метода консервативно-гормональной терапии при ЖГЭ и АГЭ порою позволяет избежать оперативного вмешательства, однако хирургическое вмешательство позволяет больной избежать такого грозного осложнения как рак эндометрия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза Л.: Медицина, 1979, 268с.;
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989, с.279-293;
3. Винницкая В.К., Мельник А.Н., Рыбалка А.Н. – Здоровье, 1983, с.243;
4. Вихляева Е.М., Аданян Л.В., Уварова Е.В. и др. Альтернативное решение вопроса ведения больного с сочетанием доброкачественной патологии эндо- и миометрия.;
5. Макаров Р.Р., Габалов А.А. Оперативная гинекология. М., 1979, 327с.;
6. Савельева Г.М., Серов В.Н. Предрак эндометрия. М.: Медицина, 1981, 286с.;
7. David H. - Oxford textbook of surgery, v.2, p.1432-1437;
8. Gray L. - Amm surg., 1973, p.580-587;
9. Kennedy S., Williams I., Brodrigg J. et al. - Fertil steril., 1990, v.48, p.514-518;
10. Vessey M., Hurt K. - Inn. Studd JWW &Whitehead MI. Oxford:Blackwell, 1988, p.190-196;
11. Wheeler J., Malinak L. - Contrib Ginecol. Obstet, 1987, v.16, p.13-21.

#### S u m m a r y

#### GENERAL CLINICAL APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ATYPICAL AND GLANDULAR HYPERPLASIA OF THE UTERUS

*A.Kerimov, G.Mammedbeyli, A.Asgerova, G.Aliyeva, Sh.Osmanov, R.Ghanifayeva*

Thus, there has been established that the timely surgical treatment is more effective compared to prolonged hormone therapy and secondly in 91% of cases these processes combine with adenomyosis, hystero myoma, polypus and different neoplasms of the ovaries. Conservative treatment was considered significant only in cases with cardiopulmonary disorders and hepatorenal insufficiency. Conservative therapy sometimes allows to avoid a surgical treatment but the surgical treatment prevents endometrial carcinoma.

\* \* \*

#### UŞAQLIQ BOYNU XƏRÇƏNGİ İLƏ XƏSTƏLƏRİN MÜXTƏLİF REJİMLƏRDƏ MÜŞTƏRƏK ŞÜA MÜALİCƏSİNİN NƏTİCƏLƏRİ VƏ MÜQAYİSƏLİ ANALİZİ

*E.H.Quliyev, N.M.Əskərov, K.S.Əkbərov*  
*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Uşaqliq boynu xərçəngi qadın cinsi orqanlarının geniş yayılmış onkoloji patologiyalarından biridir və 90-92% təşkil edir.

Beynəlxalq səhiyyə təşkilatının məlumatına əsasən hər il dünyada 500000 insan bu xəstəliyə düşür olur və onların 190000 nəfəri dünyasını dəyişir. Ən yüksək xəstələnmə inkişaf etməkdə olan ölkələrin payına düşür və 7,8% çatır. Bu göstərici inkişaf etmiş ölkələr üçün isə cəmi 4,4% təşkil edir.

Azərbaycan Respublikasında uşaqliq boynu xərçəngi qadın onkoloji xəstəlikləri içərisində süd vəzi xərçəngindən sonra ikinci yeri tutur və 2007-ci ildə hər 100000 əhaliyə xəstələnmə göstəricisi 3,8, ölüm göstəricisi isə 1,8 olmuşdur.

Xəstəlik əsasən 35-55 yaşlar arasında daha çox rast gəlinir. Xəstələrin böyük əksəriyyəti müxtəlif səbəblərdən (60%) xəstəliyin gecikmiş formalarında 2b-3-cü mərhələlərində klinikaya müraciət edirlər. I-IIA mərhələli proseslərdə müştərək şüa müalicəsi digər müalicə

metodları ilə yanaşı seçim metodu olduğu halda, IIB-III mərhələli xəstələrdə nəinki əsas, hətta yeganə müalicə metodu olaraq qalır.

Hal-hazırda xarici ölkələr və MDB məkanında yeni texniki vəsaitlərin tətbiqi və metodiki baxışların təkmilləşməsi nəticəsində kontakt şüa müalicəsi köklü dəyişikliklərə məruz qalır. Belə ki, radioaktiv şüa mənbələrinin ardıcıl yeridilməsinin təkmilləşdirilməsi, yeni radionuklidlərin istehsalı qısa müddət ərzində yüksək dozaları müəyyən həcmdə toxumalara çatdırmağa imkan verir. Avtomatik distansion idarəetmə və yüksək müdafiə qabiliyyəti xəsətənin və tibb personalının radiasiya təhlükəsizliyini tam təmin edir. Əgər əvvəllər ginekoloji xəstələrin boşluqda xili bir fraksiya şüa müalicəsinə 6 saat–1 sutka vaxt sərf edtlirdisə, hal-hazırda bu 5-15 dəq ərzində mümkün olur. Bununla yanaşı yeni və müasir tələblərə cavab verən, yüksək doza gücü ilə işləyən (HDR), VARIAN Medikal Systems (ABŞ) firmasının istehsalı olan - Qamma Med plus 3/24 HDR - aparatının MOM şüa terapiyası şöbəsində qurulması Azərbaycan radiologiyası tarixində yeni era açmışdır.

Baxmayaraq ki, şüa müalicəsinin təkmilləşdirilməsi yaşama göstəricilərini xeyli artırmışdır, lakin dozaların prosesin yerli yayılmasından asılı olaraq qaldırılması şüa fəsadlarının artmasına gətirib çıxarır. Bununla əlaqədar olaraq, başqa perspektiv metodlardan biri də müştərək şüa müalicəsinin yeni metodlarının hazırlanması və kimyavi dərman müalicəsinin şüa terapiyası ilə birlikdə tətbiqidir. Kimyavi dərman müalicəsi DNT reparasiya mexanizmlərini pozaraq şiş hüceyrələrinin şüa zədələnməsini gücləndirir, onları sinxronizasiya edərək şüa müalicəsinə həssas hüceyrə dövrü fazasına salır və şüalanmaya rezistent hüceyrələri məhv edir. Bununla yanaşı kimyəvi dərman müalicəsi uzaq metastazların əmələ gəlmə riskini xeyli azaldır.

Yuxarıda deyilənləri nəzərə alaraq ,uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasının nəticələrini yaxşılaşdırmaq üçün MOM şüa terapiyası şöbəsində elmi-tədqiqat işi aparılır.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Elmi-tədqiqat işinə 2008 yanvar - 2009 mart tarixdə MOM şüa terapiyası şöbəsinə daxil olmuş 120 uşaqlıq boynu xərçəngi ilə xəstə daxil edilmişdir. Xəstələrə kliniki-laborator və instrmental müayinələr aparılmışdır. Bütün xəstələrdə diaqnoz morfoloji verifikasiya edilmişdir. 93,4% yastı epitelin müxtəlif differensiasiyalı xərçəngi, 6,6% halda isə adenokarsinoma aşkar edilmişdir. Xəstəliyin kliniki mərhələsi Beynəlxalq təsnifata və FİQO təsnifatına uyğun qiymətləndirilmiş və 2a-3b mərhələli uşaqlıq boynu xərçəngi ilə xəstələrə müxtəlif metodlarla şüa terapiyası aparılmışdır. Xəstələrə şüa müalicəsi distansion və kontakt metodla həyata keçirilmişdir. Distansin şüa terapiyası ROKUS-M və TERAQAM (Co60) qamma terapevtik aparatlarında, kontakt şüa müalicəsi isə yüksək doza gücü ilə işləyən qamma-Med (Ir-192) aparatında verilmişdir.

Xəstələr müalicə metodundan asılı olaraq 3 qrupa bölünmüşlər. Müvafiq topodozi-metrik hazırlıqdan sonra müştərək şüa müalicəsi aşağıdakı metodikaya əsasən aparılmışdır:

I qrupa daxil olan 50 xəstəyə müştərək şüa müalicəsi klassik metodla aparılmışdır. Birdəfəlik mənbə dozası (BMD) 2 Qr olmaqla A və B nöqtələrinə cəmi mənbə doza (CMD) 16-20 Qr distansion qamma terapiya (DQT) verildikdən sonra həftədə bir dəfə A nöqtəsinə BMD 7,5 Qr olmaqla CMD 30 Qr boşluqda xili braxiterapiya aparılmışdır. Eyni zamanda əlavə olaraq braxiterapiya verilmədiyi günlərdə B nöqtəsinə BMD 2 Qr olmaqla CMD 22-24 Qr DQT davam etdirilmişdir.

Digər 2 qrupda müştərək şüa terapiyası yeni metodla həyata keçirilmişdir. Belə ki, xəstələr A və B nöqtələrinə BMD 2 Qr olmaqla, CMD 46-50 Qr DQT almış və son 2 həftə ərzində BMD 9 Qr, CMD 18 Qr (29 Qr izoeffektə görə) braxioterapiya aparılmışdır. 2-ci qrupda 30 xəstə tək müştərək şüa müalicəsi, 3-cü qrupda isə 40 nəfər kimyəvi dərman müalicəsi ilə birlikdə almışlar. Kimyəvi dərman müalicəsi həftədə 1 dəfə vena daxili 40 mq/m<sup>2</sup> olmaqla cəmi doza 200-250 mq/m<sup>2</sup> vurulmuşdur.

Müalicə dövründə xəstələr requlyar müayinə olunmuş lazım gələrsə əlavə simptomatik müalicə təyin edilmişdir (yerli və ümumi).

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Aparılan müalicənin nəticələri 12-18 aydan sonra öyrənilmiş və müqayisəli analiz edilmişdir. Müalicə dövründə bəzi yerli və ümumi şüa reaksiyaları olmasına baxmayaraq bütün xəstələr kursu tam başa çatdırmışlar. Onlara dinamik nəzarət MOM poliklinika şöbəsində hər 3 aydan bir aparılmışdır. Bu zaman xəstələrə kliniki-instrumental müayinələr təyin edilmiş və nəticələr diqqətlə öyrənilmişdir. Xəstəliyin residivi təyin edildiyi hallarda təkrar polikimyəvi dərman müalicəsi təyin edilmişdir. Müalicənin nəticələri ümumi, residivsiz, residivlə yaşama göstəricilərinə görə qiymətləndirilmişdir.

Məlum olmuşdur ki, bütün qruplarda müalicə almış xəstələrin 12 ay 104 (86,6%), 18 ay isə 100 (83,3%) nəfəri yaşayır. 12 aydan sonra 10 (8,3%) xəstədə residiv aşkar edilmişdir. Bu göstərici 18 aydan sonra 11 (9,1%) nəfər təşkil etmişdir (cədv.).

**Cədvəl. Uşaqlıq boynu xərçəngi ilə xəstələrin müştərək şüa müalicəsinin yaşama göstəriciləri**

Q R U P L A R	Xəs- tələ- rin sayı	12 ay yaşayan						18 ay yaşayan					
		Cəmi yaşayan xəstələr						Cəmi yaşayan xəstələr					
		Mütləq			%			Mütləq			%		
		104			86,6			100			83,3		
		residivlə		residivsiz		ümumi		residivlə		residivsiz		ümumi	
		Müt	%	müt	%	müt	%	Müt	%	Müt	%	müt	%
1	50	6	12	38	76	44	88	7	14	35	70	42	84
2	30	2	6,6	24	80	26	86,6	2	6,6	23	76,6	25	83,3
3	40	2	5	32	80	34	85	2	5	31	77,5	33	82,5

Qruplar arasında aparılan müqayisəli analiz göstərmişdir ki, yerli residivlər 1-ci qrupda daha çox təsadüf olunur (12-14%). Digər 2 qrupda isə bu göstərici daha yaxşı olmuş və 5-6% arasında təərəddüd etmişdir. Göründüyü kimi, təklif olunan metod residivsiz yaşayan xəstələrin sayını 2 dəfə azaldır. Bu zaman 3-cü qrupda yanaşı xəstəliklərdən dünyasını dəyişmiş bir neçə xəstənin olduğunu nəzərə alsaq, kimyəvi dərman müalicəsinin təyini isə daha da effektiv təsir göstərir.

Müalicənin nəticələrinin yaşdan asılılığı aşkar edilməmişdir.

Şişin histoloji quruluşundan və morfoloji inkişaf formasından asılı olaraq aparılan müqayisəli analiz zamanı məlum olmur ki, adenokarsinoma və endofit inkişafı şişlərdə daha çox yerli residivlər aşkar edilir və yaşama göstəriciləri aşağı düşür, uyğun olaraq 8 (37,5%), 6 (20%).

Xəstəliyin mərhələsi də müalicənin effektivinə öz əsaslı təsirini göstərmişdir. Belə ki, müalicədən 18 ay sonra xəstəliyin 2-ci mərhələsi ilə yalnız 2 (1,6%) xəstədə residiv aşkar edildiyi halda bu göstərici 3-cü mərhələ ilə klinikaya daxil olan xəstələrdə 7,5% (9 xəstə) təşkil etmişdir. Eyni zamanda onu da qeyd etmək lazımdır ki, xəstəliyin 2-ci mərhələsi ilə residiv aşkar edilən xəstələrin hər ikisi 1-ci qrupa daxil olmuşlar.

Gecikmiş şüa fəsadlarının öyrənilməsi zamanı aydın olmuşdur ki, yeni müasir şüa planlaşdırma sistemlərinin istifadəsi, individual dozimetriyanın təşkili son zamanlar bu problemi xeyli aradan qaldırmışdır. Lakin buna baxmayaraq individual həssaslıq və müalicə metodlarından asılı olaraq hələ də bəzi xəstələrdə şüa fəsadları aşkar edilir.

Aparılan analiz zamanı məlum olmuşdur ki, 4 (3,3%) xəstədə gecikmiş şüa fəsadı baş vermişdir. Bu xəstələrin 3 (6%) nəfəri 1-ci qrupa, 1 (1,4%) nəfəri isə 3-cü qrupa daxil olmuşlar.

Deyilənlərdən aydın olur ki, yüksək doza gücü ilə aparılan müştərək şüa müalicəsi zamanı kontakt şüa müalicəsinə dozaların artırılması müalicənin nəticələrini yaxşılaşdırmır, əksinə şüa fəsadlarını artırır.

Beləliklə, uşaqlıq boynu xərçənginin MOM şüa terapiyasında aparılan yeni müştərək şüa-kimyəvi terapiyası müalicənin nəticələrini yaxşılaşdırır, şüa fəsadlarını azaldır, praktiki təbabətdə geniş istifadə üçün tövsiyyə etməyə imkan verir.

**ƏDƏBİYYAT**

1.American College of Obstetricians and gynecologists.ACOG praetice bulletin.Diaqnozis and treat-ment of cervical carcinomas. - Int. gynaecol. Obstet, 2002, v.78, p.79-91; 2.Dubay R., Rose P., Mal-ley D. et al. – Oncol., 2004, v.94, p.121-124; 3.Howe H., Wu X. et al. – Cancer, 2006, v.107, №8, p.1711-1742; 4.Jemal A., Ward E. et al. - Cancer J. Clin., 2007, v.57, p.43-66; 5.Lanciano R., Cal-kins A., Bundy B. et al. – J Clin. Oncol., 2005, v.23, p.8289-8295; 6.Mark B., Tewari K., Koh W. - J Clin. Oncol.,2007, v.25, p.2952-2965; 7.Moore D., Blessinq J., Mc Quellon R. et al. - Clin. Oncol., 2004, v.22, p.3113-3119; 8.Sherman M., Wanq S., Carreon J. et al. - Relation to incidence and sur-vival cancer. 2005, v.103, №6, p.1258-1264.

## S u m m a r y

### RESULTS OF THE COMBINED RADIATION TREATMENT OF THE CERVIX CANCER IN THE DIFFERENT REGIMES AND ITS COMPARATIVE ANALYSIS

*E.Guliyev, N.Askarov, K.Akbarov*

High dose brachytherapy have been carried out to patients with 2a-3 stages of cervical cancer with application of combined radio- and chemotherapy in different regimes.

Patients have been divided into 3 groups depending on the treatment method. In the 1st group provided classic combined treatment, in the 2nd group with application of high fraction brachytherapy, in the 3-rd group as in the 2nd group but with chemotherapy.

Has been known that, after 18 months 84,2% in the 1st group, 83,3% in the 2-nd group, 82,5% in the 3-rd group patients were survived.

It has been cleared that in 2 and 3-rd groups patients without relapse were 2 times increased. It was more salient when applied the treatment with chemotherapy.

\* \* \*

### SIDİK KISƏSİ XƏRÇƏNGİNİN ORQANSAXLAYICI ƏMƏLIYYATDAN SONRAKİ ENDOVEZİKAL KİMYƏVİ TERAPİYASININ NƏTİCƏLƏRİ

*S.B.İmamverdiyev, E.C.Qasimov, Y.M.Astanov*  
*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Sidik kisəsinin xərçəngi onkoloji xəstəliklər arasında ən ağır xəstəliklərdən olub prostat vəzi xərçəngindən sonra ən çox yayılmış tez-tez rast gəlmə bəd xassəli törəmələrdəndir [1,4]. Beynəlxalq səhiyyə təşkilatının məlumatına görə SKX-nin bütün onkoloji xəstəliklərin 3%, sidik cinsiyyət sistemi orqanların şişlərinin 70% təşkil edib kişilərdə qadınlara nisbətən 3-6 dəfə çox rast gəlinir [2].

Sidiklik şişlərinin xarakter xüsusiyyətlərindən biri və əsası onun əməliyyatdan sonra tez residiv verməsidir [3].

Sidiklik xərçənginə görə üzvsaxlayıcı əməliyyatdan sonra residivin meydana çıxmasına ədəbiyyat məlumatlarına əsasən 80-85%, əməliyyatdan sonrakı birinci ildə daha tez-tez (50%) təsadüf edilir [5,6]. Buna səbəb aparılan əməliyyatın onkoloji prinsiplərə uyğun olmaması, əməliyyatdan sonra anti residiv müalicənin keyfiyyətli və ardıcıl aparılmaması ola bilər.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** ATU-nun urologiya kafedrasının Mərkəzi Hövzə və RKX-nin bazasında 1997-2007-ci illərdə 46 xəstədə şişin yerləşməsindən, ölçüsündən, invaziya dərəcəsiindən asılı olaraq orqansaxlayıcı əməliyyat aparılmışdır.

Bunlardan 41 (89,1%) kişi, 5 (10,9%) qadın olmuşdur. Yaş həddi 37-72 (orta yaş – 60,1). Bütün xəstələr klinikamızda qəbul olunmuş qayda üzrə kompleks müayinələrdən keçməklə xəstəliyin diaqnozu təsdiq olunmuşdur.

Sidik kisəsi xərçənginin əsas xüsusiyyətlərindən biri və əsası onun əməliyyatdan sonra təkrar residiv verməsidir.

Aparığımız tədqiqat işi də bu istiqamətə yönələrək əmələ gələn residivin əsas səbəbini araşdırmışdır. Residivin meydana çıxması hər şeydən əvvəl ilkin cərrahi əməliyyatın aparılmasından, əməliyyatı aparən cərrahın təcürübəsindən, əməliyyatdan sonra dispanser nəzarətin keyfiyyətindən və kompleks müalicənin aparılmasından asılıdır.

Sidik kisəsində şiş toxumasının yerləşməsindən, ölçüsündən asılı olaraq 13 (28,3%) xəstədə sağ-yan divarın rezeksiyası və sağ tərəfli ureterosistoneostomiya, 12 (26,1%) xəstədə sol-yan arxa divarın rezeksiyası və sol tərəfli ureterosistoneostomiya, bunların 2 nəfəridə sol tərəfli ureteronefektomiya 5 (10,9%) xəstədə şiş toxuması arxa divarda yerləşdiyi üçün prof. S.B.İmamverdiyevin təklif etdiyi üsulla (1998) arxa divarın rezeksiyası və iki tərəfli ureterosistoneostomiya, 8 (17,4%) xəstədə - elektrozeksziya, 3 (6,1%) xəstədə - TUR əməliyyatı aparılmışdır. 26 xəstədə sidiklikdə 1 ədəd, 15 xəstədə 2 ədəd, 5 xəstədə 3 ədəd şiş olmuşdur.

**Cədvəl 1. Aparılmış cərrahi əməliyyatın növləri**

№	Orqansaxlayıcı əməliyyatın növləri	Xəstələrin sayı	
		Mütləq	Nisbi
1	Sidikliyin sağ-yan divarının rezeksiyası və sağ tərəfli ureterosistoneostomiya	13	28,3%
2	Sol-yan arxa divarın rezeksiyası və sol tərəfli ureterosistoneostomiya	12	26,1%
3	Sidiklikdən keçməklə arxa divarın rezeksiyası və ikitərəfli ureterosistoneostomiya	5	10,9%
4	Elektrorezeksiya	8	17,4%
5	Sidiklik divarının rezeksiyası	5	11,2%
6	Transuretral rezeksiya (TUR)	3	6,1%
7	CƏMİ	46	100%

**Cədvəl 2. Əməliyyat zamanı çıxarılmış makropreparatların patohistoloji cavabı**

№	Morfoloji qruplar	Xəstələrin sayı	
		Mütləq	Nisbi
1	Keçid hüceyrəli xərçəng	30	65,3%
	G <sub>1</sub> -yüksək diferensasiya olunan	12	26,1%
	G <sub>2</sub> -orta diferensasiya olunan	8	17,4%
	G <sub>3</sub> -zəif diferensasiya olunan	8	17,4%
	G <sub>x</sub> -diferensasiya olunmayan	2	4,4%
2	Yastı hüceyrəli xərçəng	5	10,9%
	G <sub>1</sub> -yüksək diferensasiya olunan	2	4,4%
	G <sub>2</sub> -orta diferensasiya olunan	1	2,1%
	G <sub>3</sub> -zəif diferensasiya olunan	2	4,4%
3	Adenocarsinoma	6	13,0%
	G <sub>1</sub> -yüksək diferensasiya olunan	3	6,3%
	G <sub>2</sub> -orta diferensasiya olunan	1	2,2%
	G <sub>3</sub> -zəif diferensasiya olunan	2	4,4%
4	Malignizasiya etmiş papilloma	5	10,9%
5	Cəmi	46	100%

Cədvəldən görüldüyü kimi xəstələrin çox hissəsində patohistoloji cavab keçid hüceyrəli yüksək diferensasiya etmiş xərçəng olmuşdur.

Cərrahi əməliyyatın və patohistoloji cavabın nəticələrinə görə xəstələrdə proses (TNM) aşağıdakı mərhələdə olmuşdur.

**Cədvəl 3. Cərrahi əməliyyatın və patohistoloji cavabın nəticələrinə görə xəstələrdə prosesin (TNM) mərhələsi**

№	Xəstəliyin mərhələsi	Xəstələrin sayı	
		Mütləq	Nisbi
1	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	1	2,2%
2	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	15	32,6%
3	T <sub>3a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	25	54,3%
4	T <sub>3b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	2	4,3%
5	T <sub>3b</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	3	6,5%
6	Cəmi	46	100%

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Xəstəliyin mərhələsindən asılı olmayaraq bütün xəstələrə yaşama müddətini uzatmaq residivin və ayrı-ayrı metastazların əmələ gəlməməsi üçün kimyəvi və şua terapiyasının aparılması məsləhət görülmüşdür. Kimyəvi terapiyanın müxtəlif variantları mövcuddur. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən bəzi müəlliflər vena daxili müalicəyə, bəziləri isə endovezikal olaraq ayda 1 dəfə, 3 aydan 1 dəfə olmaqla 15 günlük müalicəyə üstünlük verilir. Biz bunların hamısını və alınan nəticələri araşdıraraq klinikamızda işlənmiş üsula üstünlük vermişik.

Yaranın sağalmasından asılı olaraq əməliyyatdan 4 həftə sonra kimyəvi dərmanlarla (adriomissin, adrioblastin, doxirubisin, mitomissin C) endovezikal müalicə aparılmışdır. Dərman vurulmasından əvvəl xəstə sidiyə getməklə sidikliyi boşaldır, dərman nazik yumşaq kateterlə sidikliyə vurulur və 2-3 saat saxladıqdan sonra sidiyə getməklə boşaldılır. Dərman hər dəfə 20-50 mq olmaqla həftədə 1 dəfə 8 həftə, ayda 2 dəfə 2 ay, ayda 1 dəfə 6-8 ay vurulur. Dərmanın vurulma qaydası 4 cədvəldə göstərilmişdir.

**Cədvəl 4. Dərmanın vurulma qaydası**

Dərmanın adı	Xəstənin sayı	Doza	Yeridilmə qaydası	Davamedici müalicə müddəti
Adriomissin	12	20-50 mq	Həftədə 1 dəfə 8 həftə	Ayda 2 dəfə 2 ay Ayda 1 dəfə 6-8 ay
Adrioblastin	14	20-50 mq	Həftədə 1 dəfə 8 həftə	Ayda 2 dəfə 2 ay Ayda 1 dəfə 6-8 ay
Doxirubissin	8	20 mq	Həftədə 1 dəfə 8 həftə	-----

Residivin meydana çıxmasına əməliyyatdan 6 ay sonra - 3, bir il sonra - 1, 1,5 il sonra - 2, 3 il sonra - 2, 5 il sonra - 5 xəstədə rast gəlinmişdir. Hansı ki bu xəstələr endovezikal müalicəni ardıcıl almamış və mütəmadi həkim nəzarətində olmamışdır. 16 xəstə bizimlə mütəmadi əlaqə saxlayır, ardıcıl endovezikal müalicə almış və hər 6 aydan bir USM keçirlər. Hələlik bu xəstələrdə residiv müşahidə edilməyib. Əməliyyatdan sonra tez residivi meydana çıxan kimyəvi müalicəni ardıcıl almayan, patohistoloji cavabı diferensasiya olunmayan adenokarsinoma, yastı hüceyrəli xərçəng tapılan, nəzarətdə olmayan xəstələr olmuşdur.

Tədqiqat işimizdə orqansaxlayıcı əməliyyatdan sonra xəstələrin yaşama müddəti, ağırlaşmaların, residivin və ayrı-ayrı metastazların meydana çıxması başqa klinikalarda alınan nəticələrə nisbətən xeyli fərqli olmuşdur. Buda onunla izah olunur ki, əməliyyat zamanı onkoloji prinsipə ciddi riayət edilmiş, radikalizm tam gözlənilmiş, patohitploji cavabdan asılı olaraq ardıcıl endovezikal müalicə aparılmışdır.

Beləliklə, əməliyyatdan sonra alınan nəticələrin qənaətbəxş olması, hər şeydən əvvəl əməliyyatın növünün düzgün seçilməsindən, əməliyyatı aparən cərrahın yüksək peşakarlığa malik olmasından, dispanser nəzarətin keyfiyyətindən və əməliyyatdan sonra endovezikal kimyəvi müalicənin ardıcıl aparılmasından asılı olmuşdur.

**ƏDƏBİYYAT**

1.Корякин О.Б., Гришин Г.Н., Володина Т.В. - Урология и нефрология, 1997, №2, с.22-24; 2.Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. М., 1998, т.3, с.258; 3.Chanvin H. – J urol., nephrol., 1987, v.71, p.443-448; 4.Jeremy P. - Oxford In., 1999, №1, с.2-8; 5.Stemberg C., Pansadoro V., Calabro F. et al. – Ann. Oncol., 1999, v.10, №11, p.1301-1305; 6.Tester W., Porter A., Asbell S. et al. – Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1993, v.25, p.783-790.

**S u m m a r y**

**THE RESULTS OF INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY AFTER ORGANSPARING SURGERY FOR BLADDER TUMORS**

*S.İmamverdiyev, E.Gasimov, Y.Astanov*

It is possible to obtain the satisfactory results after organsparing surgery for invasive bladder tumors (during the small sizes tumors when the tumor has thin peducule and doesn't invnade the bladder neck). The main foal for the urologists is prewend thr tumor recurrence after these operations. According to our experience we perform the intravesical chemotherapy by special scheme (once in a week during 8 weeks 2 times in a month during 2 months and once in a months during 6-8 month). Which allowe to reduce the recurrence of tumor so if possible to obtain good results in the treatment of bladder tumors if begin to perform the intravesical chemotherapy according to our scheme 2 months later after the operation.



## **ГОРМОНОТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Т.Н.Мусаев, А.Х.Керимов, А.М.Ализаде, Ф.А.Гулиев, О.В.Аджалов  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Изучение динамики заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) на протяжении 25 лет показывает неуклонный рост ее практически во всех странах мира. За последние 15 лет заболеваемость РПЖ в Азербайджане возросла в 2,5 раза. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения Азербайджанской республики в 2006 г рак предстательной железы составил 3,5%.

Гормонотерапия (ГТ) является основным методом лечения диссеминированного РПЖ с 1941 г., когда С.Huggins и С.Hodges показали зависимость опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови и предложили хирургическую кастрацию как метод ГТ РПЖ [17,18]. За последующие шесть десятилетий в эксперименте и в клинике изучено множество различных методов ГТ. В основе любой стратегии ГТ РПЖ лежит принцип андрогенной блокады путем выключения продукции эндогенного тестостерона или блокирования андрогенного эффекта путем конкурентного действия лекарственных агентов. Основными видами ГТ диссеминированного РПЖ на сегодняшний день являются: 1) хирургическая кастрация (двусторонняя орхиэктомия); 2) медикаментозная кастрация (агонисты релизинг-гормона лютеинизирующего гормона - ЛГРГ); 3) максимальная андрогенная блокада; 4) монотерапия антиандрогенами; 5) эстрогенотерапия [2,7,17,21]. Эстрогенные препараты вследствие их выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности в настоящее время практически не применяются в качестве первой линии ГТ. Еще в 1970 году L.Mudsen показал, что больше больных умирает от осложнений эстрогенотерапии, чем от РПЖ [12].

Основными целями ГТ при диссеминированном РПЖ, являются увеличение продолжительности и улучшение качества жизни (КЖ) больных, уменьшение в размерах первичного и метастатических очагов, снижение уровня ПСА, уменьшение симптомов обструкции мочевых путей, выраженность анемии, снижение костного болевого синдрома. Совокупность этих данных позволяет определять длительность ремиссии опухолевого процесса, которая при диссеминированном РПЖ может достигать от нескольких недель до многих лет, но обычно составляет 6-18 мес., после чего развивается гормонрефрактерная фаза заболевания [3,4,6,26].

**Хирургическая кастрация**, которая стала применяться в клинической практике с конца XIX в., до сих пор является одним из наиболее признанных и распространенных методов ГТ при РПЖ. Известно, что 90% тестостерона вырабатывается яичками, поэтому концентрация тестостерона в плазме после двусторонней орхиэктомии уменьшается с 5 нг/мл до 0,5 нг/мл. Период полураспада гормона составляет 30-60 мин, и снижение его концентрации до кастрационного уровня происходит через 3-12 (в среднем через 8,6) часов после кастрации. Скорость падения уровня тестостерона при выполнении двусторонней орхиэктомии значительно выше, чем при лечении агонистами ЛГРГ и эстрогенами, в связи с чем хирургическая кастрация является методом выбора у больных с явлениями нарастающей уремии, связанной с обструкцией мочевыводящих путей. Выполняемая по срочным показаниям двусторонняя орхиэктомия, может являться в ряде случаев альтернативой нефростомии и цистостомии [1,6,14,20].

Но, в то же время, хирургическая кастрация имеет ряд серьезных недостатков, существенно ограничивающих ее применение в клинике. К ним относятся: значительное количество осложнений, необратимый характер гормонального воздействия, недостаточная эффективность. Среди многочисленных осложнений двусторонней орхиэктомии наиболее значимыми для больных являются импотенция, приливы, гинекомастия, остеопороз, нервно-психические расстройства [14]. Несмотря на то, что кастрация является технически несложной операцией, нельзя исключить возможность послеоперационных осложнений, особенно учитывая пожилой возраст больных. Для значительной части пациентов удаление яичек оказывается тяжелой психической травмой и значительно ухудшает КЖ. Кроме того, выполнение двусторонней орхиэктомии в качестве ГТ первой линии не оправдано в связи с тем, что у 20-30% больных РПЖ наблюдаются первично гормонрезистентные опухоли [15]. Необратимый характер гормональных измене-

ний после хирургической кастрации не позволяет применять интермиттирующую ГТ, что, по мнению ряда авторов, может приводить к более раннему развитию вторичной рефрактерности к гормональным воздействиям [11,13].

**Лечение агонистами ЛГРГ.** Альтернативой двусторонней орхизектомии является “химическая кастрация” - лечение агонистами ЛГРГ. Применение данного варианта ГТ стало возможным после того, как в 1971 г. A.Schally и соавт. выделили и описали молекулярную структуру ЛГРГ, а позже синтезировали этот гормон. ЛГРГ представляет собой линейный полипептид, часть аминокислотных последовательностей которого, обладает активностью агонистов, а часть – активностью антагонистов ЛГ. В настоящее время в клинике применяются только агонисты ЛГРГ. Активность синтетических аналогов ЛГРГ в 100 раз превышает активность природного гормона. Первоначальное связывание аналогов ЛГРГ с гипофизарными рецепторами ведет к кратковременному повышению уровня тестостерона в сыворотке (так называемый период вспышки), однако к 21-м суткам после начала лечения концентрация гормона падает до посткастрационных значений. На сегодняшний день в клинике применяются 4 агониста ЛГРГ: трипторелин (декапептил и декапептил-депо), бузерелин (супрефакт), леупролид (люпрон и люкрин-депо), гозерелин (золадекс) [9,16].

Многочисленные рандомизированные исследования показали, что ГТ агонистами ЛГРГ не уступает по эффективности хирургической кастрации и эстрогенотерапии. Так, применение гозерелина приводит к регрессии опухолевого процесса различной степени у 60-80% больных, так же как и при выполнении двусторонней орхизектомии [1,16]. Равная с кастрацией эффективность и лучшая переносимость гозерелина показана и в других исследованиях. При сравнении с эстрогенами также выявлено, что аналоги ЛГРГ обладают одинаковой эффективностью с женскими половыми гормонами по основным клиническим параметрам (объективный ответ на проводимую терапию, длительность ремиссии, выживаемость), но в то же время они обладают значительно менее выраженными побочными эффектами и осложнениями, особенно кардиоваскулярными [10,22].

Эндокринная терапия агонистами ЛГРГ сопровождается рядом побочных эффектов, связанных с супрессией тестостерона: приливы, гинекомастия, снижение либидо, импотенция. Но лечение агонистами имеет несомненное преимущество перед хирургической кастрацией - обратимость побочных реакций и осложнений. После отмены аналогов ЛГРГ постепенно прекращаются приливы, восстанавливается потенция. Учитывая обратимый характер побочных эффектов, терапия агонистами ЛГРГ является оптимальной начальной схемой лечения для больных с впервые выявленным РПЖ, так как при этом можно установить чувствительность опухоли к гормонам и в последующем реализовать любую лечебную стратегию. Кроме того, только с использованием агонистов ЛГРГ возможно проведение интермиттирующей ГТ.

**Максимальная андрогенная блокада.** Как хирургическая, так и медикаментозная кастрации приводят к значительному снижению плазменной концентрации андрогенов за счет полного блока продукции яичками тестостерона. В то же время концентрация дигидротестостерона – наиболее активного метаболита тестостерона - в тканях предстательной железы остается сравнительно высокой, составляя 25-40% от докастрационного уровня [6,7,23]. Сохраняющаяся после кастрации андрогенная активность связана с продукцией андрогенов в надпочечниках. Надпочечники вырабатывают 3 гормона, обладающих андрогенной активностью: дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат и андростендион. В периферических тканях эти гормоны метаболизируются в биологически активные формы - тестостерон и дигидротестостерон, за счет которых реализуется андрогенный эффект [17,18].

Таким образом, хирургическая кастрация и терапия аналогами ЛГРГ не приводят к полной андрогенной депривации, в связи с чем эти варианты лечения комбинируют с назначением антиандрогенов - препаратов, блокирующих действие андрогенов на уровне рецепторов в клетках предстательной железы [3,6,7,16]. В настоящее время в клинике применяют 2 группы антиандрогенов: стероидные (ципротерон, хлормадинон, мегестрол) и нестероидные или “чистые” антиандрогены (флутамид, бикалутамид, нилутамид). Сочетание ГТ антиандрогенами с хирургической кастрацией или агонистами ЛГРГ приводит к практически тотальной андрогенной депривации и называется максимальной андрогенной блокадой (МАБ) [8].

Впервые лечение по схеме МАБ применил в клинической практике F.Labrie, сообщив в 1982 г. о высокой эффективности сочетания флутамида с орхидэктомией или агонистами ЛГРГ (96% частичных регрессий опухолей) [7]. К настоящему времени проведено несколько крупных рандомизированных исследований, в которых была изучена эффективность различных вариантов МАБ. Одним из первых проведено исследование Национального Института рака США (NCI INT 0036), в котором сравнивались 2 варианта ГТ: лечение леупролидом и сочетанная терапия леупролидом и флутамидом [20,23]. Полные регрессии диагностированы у 7,9% больных в группе, получавшей МАБ, и у 7,1% в группе монотерапии леупролидом, частичные регрессии составили 35,7 и 28,2% соответственно. Средняя продолжительность ремиссии и общая выживаемость составили 16,5 мес. и 35,5 мес. в группе МАБ и 13,9 мес. и 28,3 мес. в группе больных, получавших только леупролид. Таким образом, применение МАБ позволило увеличить продолжительность жизни больных на 7,2 мес. Несколько позднее проведено большое рандомизированное исследование EORTC (EORTC 30853), в котором режим МАБ достигался комбинацией гозерелина и флутамида, а сравнение проводилось с хирургической кастрацией. Объективный ответ на лечение, который оценивался по уровню кислой фосфатазы, составил в группе, получавшей комбинированную ГТ, 70%, а в группе больных, перенесших двустороннюю орхиэктомию, 57%. Статистически значимые различия отмечены также по показателям средней продолжительности ремиссии (в группе МАБ - 33,25 мес., в группе кастрации - 21,25 мес.). Субъективный эффект лечения и КЖ больных (по критериям ВОЗ) также оказались лучше в группе больных, получавших комбинацию гозерелина и флутамида. Единственным недостатком МАБ в данном исследовании оказалось несколько большее количество побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечной и печеночной токсичностью флутамида. Не все исследования однозначно подтверждают более высокую эффективность МАБ по сравнению с хирургической кастрацией или монотерапией агонистами ЛГРГ. Так, протокол NCI INT-0105 (SWOG и ECOG) не подтвердил статистически значимого преимущества комбинации орхиэктомии и флутамида по сравнению только с орхиэктомией по показателям общей выживаемости и продолжительности ремиссии [25]. Однако уровень биохимического ответа на лечение (снижение ПСА) оказался существенно выше у больных, получавших МАБ (81%), по сравнению с больными, перенесшими орхиэктомию (61%). Кроме того, при анализе результатов лечения в подгруппе больных с благоприятным прогнозом выявлено значительное увеличение продолжительности ремиссии (49 мес. по сравнению с 21 мес.) и выживаемости (52 мес. по сравнению с 31 мес.). В исследовании EORTC 30805 сравнивалась эффективность ГТ в режиме МАБ, включающем двустороннюю орхиэктомию и ципротерон с монотерапией (двусторонняя орхиэктомия), при этом показатели выживаемости и процент прогрессирования процесса оказались одинаковыми в обеих группах. Такие параметры, как длительность ремиссии, а также степень субъективного эффекта и качество жизни, в протоколе не рассматриваются. Комбинация ципротерона с бузерелином также не показала преимуществ по сравнению с монотерапией бузерелином (с 2-недельным назначением ципротерона для предупреждения синдрома "вспышки") и хирургической кастрацией [4,8].

Несмотря на то, что не все протоколы подтверждают более высокую эффективность МАБ по сравнению с двусторонней орхиэктомией или терапией агонистами ЛГРГ, большинство исследований показало достоверное улучшение результатов лечения при использовании комбинации хирургической или химической кастрации с антиандрогенами. Практически все авторы сходятся во мнении, что ГТ по схеме МАБ с применением агонистов ЛГРГ и нестероидных антиандрогенов является наиболее эффективным методом лечения метастатического РПЖ, в связи с чем этот режим был назван "золотым стандартом". Кроме того, общепризнано, что лучшие результаты терапии при использовании МАБ достигаются у больных с хорошим и промежуточным прогнозом (минимальные субъективные и объективные проявления болезни) [7,8,24]. Следует также отметить, что вместо термина "максимальная андрогенная блокада" в последние годы нередко применяется понятие "комбинированная андрогенная блокада", которое включает не только схемы МАБ, но и другие комбинации препаратов (например, эстрогены и антиандрогены, антиандрогены и финастерид и др.).

**Интермиттирующая ГТ.** В последние годы в литературе широко обсуждается вопрос о возможности и целесообразности проведения прерывистой или интермиттирующей ГТ РПЖ.

ГТ в интермиттирующем режиме подразумевает циклическое применение гормональных препаратов: их отмену после достижения ремиссии и повторное назначение при появлении признаков прогрессирования заболевания. Проведение интермиттирующей андрогенной блокады, по мнению ряда авторов, позволяет реализовать 2 основные цели: улучшить КЖ больного за счет уменьшения побочных реакций ГТ и отсрочить развитие гормонрефрактерной стадии опухолевого процесса [13]. Теоретическая возможность пролонгирования гормончувствительной фазы болезни объясняется тем, что в перерыве гормонального лечения происходит восстановление субпопуляции андроген-зависимых и андроген-чувствительных клеток и, следовательно, потенциала опухоли к апоптозу, вызванному андрогенной депривацией. Впервые в клинической практике метод интермиттирующей ГТ апробировал L. Klotz, применивший циклическое назначение МАБ у 19 больных [27]. При этом средняя продолжительность начального курса составила 9 мес., а средняя длительность перерыва в лечении - 6 мес. У 90% больных в течение 3 мес. после отмены лечения восстановилась потенция, потеря которой была связана с проводимым лечением. Отмечено также значительное снижение кардиоваскулярных осложнений. В другом исследовании была проведена интермиттирующая терапия по схеме МАБ: длительность инициального курса составила 6 мес., а длительность перерыва - от 2 до 11 мес. Лечение возобновлялось при повышении уровня ПСА больше 20 нг/мл. S. Goldenberg проводил прерывистое лечение 47 больным с различными стадиями опухолевого процесса. Длительность четырех проведенных курсов лечения составила 21, 19, 18 и 13 мес. Средняя продолжительность ремиссии составила 108 нед., а средняя выживаемость 166 недель. Автор также отмечает значительное улучшение КЖ больных за счет восстановления потенции и общего хорошего самочувствия в процессе перерыва ГТ. Основными проблемами интермиттирующего лечения являются вопросы показаний к прерыванию и возобновлению ГТ, которые остаются дискуссионными. Большинство авторов проводят первый курс лечения в течение 6-9 мес. (при эффективности лечения), а возобновляют лечение при повышении ПСА до нормальных значений или уровня около 20 нг/мл (при изначально высоком уровне ПСА). Несмотря на большой интерес к интермиттирующей ГТ, на сегодняшний день не проведено ни одного рандомизированного исследования, позволяющего сделать достоверные выводы о эффективности данного варианта лечения, поэтому к проведению циклической терапии при метастатическом РПЖ нужно подходить крайне осторожно [1,7,10].

**Монотерапия антиандрогенами.** Стремление к уменьшению побочных эффектов ГТ РПЖ и улучшению КЖ больных прежде всего за счет сохранения их сексуальной активности привело к достаточно широкому распространению в клинике в последние годы еще одного нетрадиционного способа ГТ - монотерапии антиандрогенами. К преимуществам монотерапии относится возможность сохранения у пациентов либидо и потенции, а также существенное снижение количества таких побочных реакций, как приливы, гинекомастия, психоневрологические расстройства. В то же время эффективность монотерапии антиандрогенами, по мнению многих авторов, сопоставима с эффективностью других вариантов андрогенной депривации [5]. В настоящее время имеются данные о применении 3 антиандрогенных препаратов в качестве агентов для самостоятельного гормонального лечения: ципротерона, флутамида и бикалутамида.

Ципротерон в режиме монотерапии назначают обычно в дозе 100 - 300 мг ежедневно. На сегодняшний день в литературе не приведено данных о рандомизированных, статистически значимых исследованиях эффективности лечения ципротероном. Немногочисленные работы, включающие небольшое число больных, показали одинаковые результаты лечения ципротероном и традиционными методами ГТ (орхиэктомия, эстрогенотерапия). Но большинство авторов показывают, что монотерапия ципротероном значительно уступает по эффективности лечению агонистами ЛПРГ (меньшая выживаемость и более короткий период ремиссии) [1,10]. Результаты исследования EORTC (протокол 30892) показали, что потенция сохраняется только у одной трети больных, получавших монотерапию ципротероном в дозе 100 мг три раза в день. Такие же показатели отмечены в группе больных, получавших флутамид по 250 мг 3 раза в день. Флутамид в этой дозе также применялся для монотерапии у больных метастатическим РПЖ, однако статистически значимых рандомизированных исследований с использованием данного препарата не проводилось. В ряде работ показана равная эффективность монотерапии флутамидом по сравнению с эстрогенотерапией. Большинство авторов, проводивших монотерапию флута-

мидом, подчеркивают, что данный вариант лечения более эффективен у больных с хорошим прогнозом (невысокий уровень ПСА, ограниченный объем опухолевой массы) и должен применяться только при настойчивом желании пациента сохранить потенцию [21,24].

Наибольший интерес привлекает монотерапия с использованием нестероидного антиандрогена бикалутамид. Первые проведенные исследования показали, что применение бикалутамида в дозе 50 мг ежедневно существенно уступает по эффективности хирургической кастрации. Однако низкая токсичность и хорошая переносимость препарата и в более высоких дозах стимулировала исследования по монотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг ежедневно. В двух сходных рандомизированных исследованиях, включающих 1285 больных местно-распространенным и генерализованным РПЖ, проведено сравнение монотерапии бикалутамидом 150 мг с двусторонней орхиэктомией и медикаментозной кастрацией. В группе больных с метастатическим РПЖ (805 человек) за время наблюдения около 100 нед. выживаемость больных, получавших монотерапию бикалутамидом, оказалась несколько меньше, чем в группе больных, перенесших кастрацию, однако разница в показателях средней выживаемости составила всего 6 нед. В то же время отмечено значительно более высокое КЖ больных, принимавших бикалутамид, за счет более высокой сексуальной активности, работоспособности и меньшего числа побочных реакций. При анализе результатов лечения 480 больных с местнораспространенным РПЖ отмечены одинаковые показатели выживаемости и продолжительности ремиссии в группе пациентов, получавших бикалутамид, и в группе больных, перенесших кастрацию. КЖ больных в группе монотерапии бикалутамидом оказалось значительно более высоким, чем у пациентов после хирургической кастрации [19,28,29]. Таким образом, монотерапия бикалутамидом в дозе 150 мг может быть выбрана в качестве метода лечения больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ, желающих сохранить потенцию, но при этом пациенты должны быть хорошо информированы о всех применяемых способах ГТ и их эффективности.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1.Александров В.П. Рак предстательной железы. М.-СПб., 2004;
- 2.Велиев Е.И. - Практическая онкология, 2001, №2, с.38-41;
- 3.Возианов А.Ф., Резников А.Г., Клименко И.А. Принципы медикаментозной терапии рака предстательной железы: Пособие для врачей. Киев-М., 2003, 36с.;
- 4.Дудниченко А.С. - Онкология, Киев, 2001, №3, с.23-27;
- 5.Каприн А.Д., Гафанов Р.А. и др. - Онкоурология, 2008, №4, с.44-48;
- 6.Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М., 1999, 154с.;
- 7.Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2003;
- 8.Матвеев В.Б. - Вместе против рака, 2004, №1, с.3-7;
- 9.Матвеев Б.П. - Онкоурология, 2008, №3, с.53-56;
- 10.Пташников Д.А. - Практическая онкология, 2006, №2, с.117-125;
- 11.Резников А.Г. - Онкология, 1999, №2, с.85-89;
- 12.Bayar D. - In: Urological Pathology: The prostate /Eds. Tannenbaum M. Lea and Febiger: New York, 1977, p.241-267;
- 13.Bruchovsky N., Klotz L., Crook J. et al. - In: Renal, bladder and prostate cancer /Eds. Kurth K., Mickisch G., Schroder F. London, 1998, p.173-182;
- 14.Charing C., Rundle J. - J Urol., 1988, v.139, p.478A;
- 15.Daneshgari F., Crawford E. - Cancer, 1993, v.71, p.1089-1097;
- 16.Di Jkman G., Debruyne F., Fernandez del Moral et al. - Eur. Urol., 1995, v.27, p.43-46;
- 17.Huggins C., Hodges C. - Cancer Res., 1941, №1, p.293-297;
- 18.Huggins C., Stevens R., Hodges C. - Arch Surg., 1941, v.43, p.209-223;
- 19.Iversen P., Tyrell C., Kaisary A. et al. - Urology, 1998, v.51, p.389-396;
- 20.Jankegt R., Abbou C., Bartoletti R. et al. - J Urol., 1993, v.149, p.77-83;
- 21.Loblaw D., Mendelson D., Talcott J. et al. - American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. 2004, v.22, p.2927-2941;
- 22.Martel C., Gumerlock P., Meyers F. et al. - Cancer Treat Rev., 2003, v.29, p.171-187;
- 23.Miller D., Hafez K., Stewart A. et al. - Cancer, 2003, №6, p.1169-1178;
- 24.Mongiart-Artus P., Peyromaure M., Richaud P. - Prog. Urol., 2009, №11, p.810-817;
- 25.Schroder F. - In: Renal, bladder and prostate cancer /Eds. Kurth K., Mickisch G., Schroder F. London, 1998, p.173-182;
- 26.Smith M., Lee W., Krupsi T. - Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2004, v.23, p.382, 4507;
- 27.Smith Klotz, Herr H., Morse M. et al. - Cancer, 1996, v.58, p.2546-2550;
- 28.Tay M., Kaufman D., Regan M. et al. - Ann. Oncol., 2004, v.15, p.974-978;
- 29.Tyrell C., Kaisary A., Iversen P. et al. - Eur. Urol., 1998, v.33, p.447-456.

#### S u m m a r y

#### THE HORMONAL TREATMENT OF PROSTATE CANCER

*T.Musaev, A.Kerimov, A.Alizade, F.Guliev, O.Ajalov*

The treatment of patients with locally advanced prostate cancer remains to be a current problem of modern oncology. In this case the fundamental place is taken by hormonotherapy. There exist many different types and varieties of hormonotherapy with negative and positive aspects. According to the results of several international multicentric randomized researches, maximal androgen blockade is the most optimal version of hormonotherapy treatment. However, choice of hormonotherapy for the each

patient remains to be individual, taking consideration comorbidity, general health status of the patient at the beginning of therapy, his social status and finally, quality of life should be considered.

\* \* \*

## **BİRİNCİLİ SÜMÜK ŞİŞLƏRİ VƏ ŞİŞƏBƏNZƏR TÖRƏMƏLƏRİNİN CƏRRAHİ MÜALİCƏSİNDƏ ORTOPEDİK SEMENTİN TƏTBİQİ**

*Ş.D.Tağıyev*

*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Son illər sümük şişlərinin və şişəbənzər törəmələrinin artması ilə əlaqədar olaraq onların müalicə problemi daha da aktuallaşmışdır. Orqansaxlayıcı əməliyyatlara olan göstərişlərin artması, sümüklərin seqmentar rezeksiyası və iri oynaqaların endoprotezləşdirilməsi əməliyyatlarından sonra meydana çıxan bir sıra ağırlaşmalar ortopedik sementin praktikada daha geniş tətbiq olunması ilə nəticələnmişdir. Ortopedik sement sümük onkologiyasında ilk dəfə ötən əsrin 80-ci illərində, Azərbaycanda isə 1992-ci ildə istifadə olunmuşdur.

Ədəbiyyatda müxtəlif klinikalarda sümük şişlərinə və şişəbənzər törəmələrinə görə aparılan əməliyyatlar zamanı ortopedik sementin tətbiqinə dair müxtəlif məlumatlar verilmişdir. Verilən məlumatlarda xəstə sayının az olması, ortopedik sementin bütün əməliyyat növlərində tətbiq olunmaması daha geniş tədqiqatlara ehtiyac doğurmuşdur.

Təqdim olunan tədqiqatda 1992-2005-ci illər ərzində ATU-nun Onkoloji klinikasında sümüklərin şiş və şişəbənzər törəmələrinə görə, ortopedik sementin tətbiqi ilə cərrahi əməliyyat olunmuş 213 xəstənin arxiv materialları tədqiq olunmuş və onların hazırki vəziyyəti qiymətləndirilmişdir.

Tədqiqatın məqsədi: Sümük şişlərinin və şişəbənzər törəmələrinin cərrahi müalicəsində ortopedik sementin istifadə effektivliyini öyrənmək.

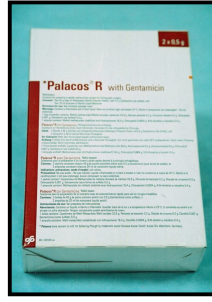
1992-2005-ci illər ərzində ATU-nun Onkoloji klinikasında ortopedik sementin tətbiqi ilə 213 cərrahi əməliyyat icra olunub. Bu zaman ortopedik sement sərbəst və ya autotransplantatlarla birləşmə (kombinə edilmiş plastika) istifadə edilib. Xəstələrin yaşı 8-67 arasında tərəddüdüdür. Bunlardan 135-i kişi, 78-i isə qadındır. Diaqnozdan asılı olaraq xəstələr aşağıdakı qruplara bölünür:

- Osteogen sarkomalı – 21 (9,9%) xəstə
- Xondrosarkomalı – 4 (1,9%) xəstə
- Parostal sarkomalı – 3 (1,4%) xəstə
- Fibrosarkomalı – 1 (0,5%) xəstə
- Solitar sümük kistası ilə – 61 (28,6%) xəstə
- Anevrizmal sümük kistası ilə – 26 (12,2%) xəstə
- Sümüklərin fibroz displaziyası ilə – 7 (3,3%) xəstə
- Eozinofil qranuleomalı – 11 (5,2%) xəstə
- Osteoblastoklastomalı – 74 (34,7%) xəstə
- Sümüklərin digər şişləri və şişəbənzər törəmələri ilə – 5 (2,3%) xəstə.

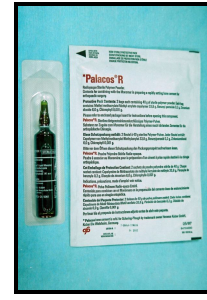
Patoloji ocağın lokalizasiyasına görə xəstələr belə qruplaşdırılır:

- Bud sümüyü – 76 (35,7%) xəstə
- Bazu sümüyü – 61 (28,6%) xəstə
- Qamış sümüyü – 42 (19,7%) xəstə
- Said sümükləri – 21 (9,9%) xəstə
- Digər sümüklər – 13 (6,1%) xəstə.

Bütün əməliyyatlarda «Palakos» ortopedik sementindən istifadə olunub. Sement maye və toz komponentlərindən ibarətdir:

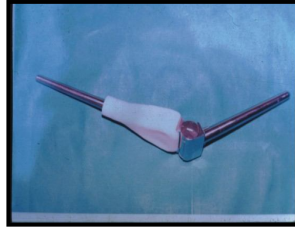


Şək.1. «Palacos» ortopedik sementi



Şək.2. Ortopedik sementin komponentləri

Ortopedik sementin tətbiqi ilə cərrahi əməliyyatlar 2 istiqamətdə aparılıb: 1.Sümüklərin seqmentar rezeksiyası və iri oynaqların endoprotezləşdirilməsi ilə 42 (19,7%) xəstə.



Şək.3. Diz oynaqının «NORD» endoprotezi

Sol bud sümüyünün distal nahiyəsinin nəhənghüceyrəli şişinə görə «Bud sümüyünün distal rezeksiyası və diz oynaqının endoprotezləşdirilməsi» əməliyyatı keçirmiş xəstənin əməliyyatdan əvvəlki və sonrakı rentgen şəkilləri:



Şək.4. Sol bud sümüyünün nəhənghüceyrəli şişi



Şək.5. Əməliyyatdan sonra



Şək.6. Əməliyyatdan sonra xəstənin görünüşü

Üzəri məsaməli protezlərin və ortopedik sementin tətbiqi protezə əlavə fiksasiya verməklə yanaşı, mil hissəyə düşən yükün azalmasına və sümüyün kortikal qatına olan təzyiqin daha fizioloji paylanmasına səbəb olmuşdur.

Sharma S. et al. [3] 1989-2004-cü illər ərzində bud sümüyünün distal şöbəsinin şişlərinə görə 77 xəstədə sementli yolla fiksə edilən rotasiyon endoprotezlərdən istifadə etmişlər. Endoprotezlərin 5-illik “yaşaması” 84%, 10-illik yaşaması 79% təşkil etmişdir. 6 xəstədə infeksiyon ağırlaşma baş vermiş, bunlardan ikisində ətraf amputasiya edilmişdir. 5 xəstədə lokal residiv müşahidə edilmiş, 3 xəstədə ətrafın amputasiyası, 2 xəstədə residivin geniş kəsilib götürülməsi əməliyyatı aparılmışdır. Xəstələrdə ortopedik ağırlaşmalar təsadüf edilməmişdir. Müəlliflər bud sümüyünün distal endoprotezləşdirilməsindən sonra belə ağırlaşmaların qarşısını almaq üçün rotasiyon protezlərdən və sementli fiksasiyadan istifadə etməyi tövsiyə edirlər.

Həm sementli, həm də sementsiz fiksasiyaya göstərişlər vardır. Lakin ümumdünya statistikasına görə birinci üsul üstünlük təşkil edir. Təəssüf ki, sümüyün sementləşdirməyə hazırlanması ilə bağlı, bir çox texnoloji problemlər hələ də həll olunmamış qalır. Bəzi hallarda bu, polimer mantiyası keyfiyyətinin azalmasına, protezin birincili qeyri-stabilliyinə, ikincili infeksiya təhlükəsinin meydana çıxmasına səbəb olur. Yad cismi orqanizmə implantasiya etdikdə endogen və ekzogen infeksiya təhlükəsi həmişə mövcud olur, antibiotikli sementlərin tətbiqi və digər yerli profilaktik tədbirlər heç də həmişə effektiv olmur.

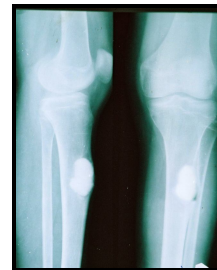
Daw N. et al. maraqlı bir hadisə barəsində məlumat verirlər [2]. Bud sümüyünün osteogen sarkoması diaqnozu ilə ortopedik sementin tətbiqi ilə diz oynaqının endoprotezləşdirilməsi əməliyyatı olunmuş 10 yaşlı bir xəstədə, əməliyyatdan qısa müddət sonra döş qəfəsində ağrılar meydana çıxmışdır. Kompüter tomoqrafiyası ağciyərdə solitar metastaz aşkar etmişdir. Xəstə təkrar əməliyyata götürülmüş və torakotomiya zamanı sement embolu nəticəsində ağciyərdə infarkt olduğu müəyyən edilmişdir. Cannon C. et al. [1] bud-çanaq endoprotezi qoyulmuş 58 xəstədən 1-nin ağciyərində sement emboliası aşkar etmişdilər.

2. a) ekskokzeziya və ortopedik sementlə plastika – 103 (48,4%) xəstə; b) ekskokzeziya+ortopedik sement və autosümüklə kombinə edilmiş plastika – 68 (31,9%) xəstə.

Aşağıda ortopedik sementin tətbiqi ilə orqansaxlayıcı əməliyyat olunmuş xəstələrin əməliyyatdan əvvəlki və sonrakı rentgen şəkilləri verilmişdir:



Şək.7. Qamış sümüyü diafizinin fibroz displaziyası



Şək.8. Əməliyyatdan sonra



Şək.9. Bud sümüyünün distal nahiyəsinin anevrizmal kistası



Şək.10. Əməliyyatdan sonra

Tədqiqatımızın nəticəsində heç bir xəstədə transplantat tutmazlığı müşahidə olunmamışdır. Xəstələrin az qismində ilk sutkalarda hipotermik reaksiyalar qeyd olunmuşdur (6,7%). Bütün xəstələr yara sağalanadək stasionar nəzarətdə olmuşlar. Əməliyyatdan sonrakı 1-ci, 6-cı aydan və 1 ildən sonra xəstələr rentgenoloji müayinənin aparılması ilə ambulator nəzarətdə olmuşlar. Ətrafların funksiyasının bərpaı əməliyyatdan sonrakı 2 həftədən 6 aya qədərki müddətdə olmuşdur.



## ƏDƏBİYYAT

1.Cannon C., Mirza A., Lin P. et al. – Orthopedics, 2008, v.31, №4, p.361; 2.Daw N., Jenkins J., McCarville M. et al. – Clin. Orthop. Relat. Res., 2006, p.448; 3.Sharma S., Turcotte R., Isler M. et al. – Clin. Orthop. Relat. Res., 2006, p.450.

## S u m m a r y

### APPLYING OF THE ORTHOPAEDIC CEMENT IN SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY BONE TUMOURS AND TUMOUR-LIKE LESIONS

*Sh.Tagiyev*

Orthopedic cement can be used successfully instead of conventional auto- and allografting, improves immediate and follow-up functional outcomes of large joint implant, reduces the risk of allergic and infectious complications, reduces considerably extent and severity of surgical intervention.

\* \* \*

### ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА КОСТНУЮ СИСТЕМУ

*Д.А.Алиев, Ч.М.Касумов*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Экспериментальными исследованиями *in vivo* и *in vitro* доказана связь метаболических изменений в костной ткани при введении стероидных гормонов. Вместе с тем, существуют разные мнения о характере влияния и механизмах действия андрогенов и эстрогенов на костную систему в норме и при патологиях.

Ранние экспериментальные исследования связывают неоднозначность интерпретации экспериментальных результатов по влиянию эстрогенов на костную систему с тем, что очень часто при этих экспериментах конечные результаты могли зависеть не столько от методики проведения эксперимента, сколько от вида животных, чистоты линии, возраста животного, вида кости, дозы применяемых стероидов, длительности эксперимента и др. [7,23,36,41,43]. Особенно большое значение в проблеме изучения влияния эстрогенов на костную систему имеет возраст животного, поскольку известны изменения половых стероидов в онтогенезе у целого ряда животных, в частности, у крыс. В связи с этим принципиально важно, учитывая возраст животных, обоснованно выбирать дозы эстрогенов, используемые в эксперименте с животными определенного возраста. Так, W.Marshall и соавт. [36] убедительно показали, что ответная реакция на эстрогены со стороны костной системы с возрастом изменяется. Было показано также, что изменение интенсивности костеобразования зависит от дозы и длительности применения эстрогенов [23,42,43]. В частности, синэстрол в больших дозах тормозил рост длинных трубчатых костей в длину у новорожденных и молодых крыс, и задерживал рассасывание костных балок. Длительное введение эстрогенов молодым животным тормозило костеобразование в трубчатых костях и продольный рост кости [39], причем эти изменения были обратимыми в случае прекращения введения эстрогенов [44]. У кроликов самцов и самок синэстрол угнетает продольный рост большеберцовых костей, но в отличие от крыс не оказывает влияния на процессы blastogenesis в длинных трубчатых костях.

На фоне вышесказанного не вызывает удивления противоречивость некоторых данных по влиянию эстрогенов на отдельные морфологические структуры костей и некоторые биохимические параметры в костной ткани крыс. Так, Freehafer A. [26] наблюдал уменьшение количества и размеров пролиферирующих хрящевых клеток, обнаружили дистрофические их изменения при введении эстрогенов, а Highman B. и соавт. [31], наоборот, выявили усиление пролиферации костных трабекул и развитие зон остеοфиброза. Эстрогены также ускоряли процесс дифференцировки и созревания остеобластов: при этом преждевременно появлялись центры окостенения [5,41] показали, что эстрогены усиливали оссификацию, повышали в кости содержание липидов, мукополисахаридов, увеличивали активность липазы и щелочной фосфатазы. Имеются данные о том, что эстрогены тормозят активность остеокластов при половом созревании, причем половая зрелость рентгенологически характеризуется исчезновением плотных попереч-

ных полосок в длинных трубчатых костях на месте закрывшихся эпифизарных линий [4]. В то же время, последние данные указывают на то, что действие эстрогенов на кости может быть связано с действием других стероидов [12].

По данным Day H. и Follis R. [22] эстрогены оказывали более выраженное влияние на длинные трубчатые кости самок крыс, а Silberberg M. и Silberberg R. [40] обнаружили более выраженные изменения в этих костях у самцов крыс. Исследования, проведенные позже, показали, что при более тщательном отборе животных для эксперимента и точном соблюдении условий эксперимента разные группы исследователей могут получать примерно одинаковые результаты: введения эстрогенов вызывали однотипные изменения у самцов и самок крыс [14,18]. Экспериментальные исследования по влиянию половых стероидов на костную систему в первую очередь были связаны с выяснением роли эстрогенов у особой женского и мужского пола. Уже самые первые исследования по влиянию эстрогенов на костную систему женского и мужского пола указывали на противоречивость получаемых результатов. Это объясняется тем, что наиболее часто возникающие патологические изменения в костной системе человека, особенно у женщин в постменопаузе, обусловлены остеопорозом [6,33,35]. Данная патология в первую очередь связана с уменьшением секреции эстрадиола ( $E_2$ ). Проблема связи между нарушением биосинтеза и метаболизма  $E_2$  у женщин и развитием остеопороза изучается достаточно давно, однако точный механизм действия эстрогенов при этой патологии до сих пор не ясен [17]. Начальные эксперименты по изучению механизмов действия  $E_2$  на костную систему у животных носили довольно противоречивый характер. Одни исследователи находили более выраженное влияние  $E_2$  на изменения в костях (в частности, в трубчатых костях) у самцов, другие - у самок, а некоторые авторы вообще не обнаруживали половых различий по влиянию  $E_2$  на костную систему [18,40].

Как известно, связь экспериментальных исследований и клинических наблюдений достаточно сложна. Чаще всего клинические наблюдения стимулируют экспериментальные исследования, чтобы общие закономерности, обнаруженные в результате этих исследований, можно было использовать в клинической практике. В отношении опухолей костной системы человека достаточно очевидно, что именно клинические наблюдения дали толчок к экспериментальным исследованиям. Однако, к сожалению, несмотря на достаточно интенсивные экспериментальные исследования в этой области приходится констатировать, что в клинической практике при лечении больных опухолями костной системы во многом приходится подходить достаточно эмпирически и руководствоваться общими принципами терапии опухолей [9,10].

У человека темпы роста длинных трубчатых костей также находятся в зависимости от функции половых желез. При преждевременном половом созревании у девочек наблюдается укорочение нижних конечностей [1], в то время как при гипофункции яичников в пубертатном периоде нарушалась пропорциональность соотношения между длиной нижних конечностей и туловища, шириной плеч и таза. У лиц женского пола при кастрации в препубертатном периоде продольные размеры тела превышали поперечные, однако на конечный результат недостатка эстрогенов большое влияние оказывает время кастрации. Ранее Cassorla F. и соавт. (1984) выявили, что введение  $E_2$  не стимулировало рост в длину локтевой кости у мальчиков с конституциональной задержкой развития. Silberberg M. и Silberberg R. [40], анализируя данные литературы и многолетних собственных исследований, пришли к выводу, что экзогенные эстрогены оказывают три основных влияния на длинные трубчатые кости: 1) тормозят продольный рост костей, 2) ускоряют развитие и "старение" скелета и 3) способствуют уплотнению кости. Как предполагают некоторые исследователи, именно эстрогены ответственны за созревание эпифизальной части костей и минерализацию скелета [25], хотя другие исследователи склонны считать, что в механизмах регуляции роста и функционирования костной системы принимают участие, кроме половых стероидов, и другие гормоны [35]. Marshall R. и соавт. [36] обнаружили выраженное снижение концентраций общего и ионизированного кальция, фосфатов, активности щелочной фосфатазы в крови и экскретируемых с мочой соотношений  $Ca/креатинин$  и гидроксипролин/креатинин у женщин в постменопаузальном периоде при введении этинил-эстрадиола. Подобные, но менее выраженные эффекты вызывал эстроген у женщин перименопаузального возраста. По-видимому, этинил-эстрадиол уменьшал потерю костной ткани, что было отмечено в более ранних исследованиях Simpson G., Dale E. [41] и McPherson K. и соавт. [37],

которые изучали эту проблему на примере женщин, получавших контрацептивы. Другие авторы также отметили у женщин при дефиците эстрогенов значительное повышение концентрации в плазме крови кальция и щелочной фосфатазы, а также экскреции гидроксипролина и кальция [45]. Введение природных или синтетических эстрогенов приводило к снижению скорости потери костной ткани у женщин в постменопаузе [11,27,28]. Снижение секреции эстрогенов у женщин, страдающих аменореей, положительно коррелировало с содержанием минералов в кости [23]. Fogesta С. и соавт. [24] полагают, что снижение функции гонад как у женщин, так и у мужчин приводит к усилению процессов резорбции кости. Greenberg С. и соавт. [30] считают половые гормоны - Э<sub>2</sub> и прогестерон важными ингибиторами резорбции кости, однако их эффект опосредован кальцитонином, который регулирует костную резорбцию. Вместе с тем, при ювенильном остеопорозе, который может и не сопровождаться нарушениями биосинтеза, метаболизма и обмена половых стероидных гормонов, нормализации обмена кальция в костях способствует лечение этих больных бифосфонатом (неэндокринным препаратом). Ноекман К. и соавт. [32] полагают, что, по-видимому, этот синдром не контролируется остеокластами метафиза кости, а нарушения метаболизма витамина D и интестинальной абсорбции кальция являются вторичными событиями при ювенильном остеопорозе. Somjen D. и соавт. (1989) полагают, что зависимое от пола действие половых стероидов может способствовать стимуляции костного роста и поддержанию сбалансированной реорганизации костной ткани. Итак, на обмен костной ткани могут влиять одновременно целый ряд факторов, и не только эндокринных, что важно учитывать при диагностике и лечении различных видов остеопороза [21,35].

Некоторые исследователи отметили, что введение - тестостерон (Т) способствовало росту костей лишь у низкорослых мальчиков с гипогонадизмом. Так, по данным Ш.Милку [3] у мужчин при анархизме и препубертатном гипорхизме наблюдалось увеличение длинных трубчатых костей и множественные деформации скелета, в то время как при постпубертатном гипорхизме и евнухоидизме подобных изменений в костях скелета не выявлялось. Cassorla G. и соавт. (1984), обнаружили, что Т и его активный метаболит 5 $\alpha$ -дигидротестостерон стимулировали рост локтевой кости у подростков мужского пола, в то время как введение Э<sub>2</sub> в больших фармакологических дозах, чем андрогенов, незначительно увеличивало ее рост. Поздние исследования также подтвердили это [13,15]. Много позже исследователи пришли к выводу, что результат влияния андрогенов на костную систему зависел от дозы и длительности вводимого гормона (Malcolm M. и Arlin L., 1986). Введение Т приводило к преждевременному появлению точек окостенения, что вызывало преждевременное закрытие эпифизов. Т в больших дозах подавлял пролиферацию хряща.

Ряд исследователей полагает, что участие андрогенов в процессах роста и развития костной системы осуществляется за счет усиления образования соматомедина-С через секрецию – соматотропный гормон. Непродолжительное введение анаболических стероидов мужчинам старше 40 лет не влияло на обменные процессы в костной ткани. Много позже исследователи пришли к выводу, что результат влияния андрогенов на костную систему зависел от дозы и длительности вводимого гормона (Malcolm M. и Arlin L., 1986). Введение Т приводило к преждевременному появлению точек окостенения, что вызывало преждевременное закрытие эпифизов. Т в больших дозах подавлял пролиферацию хряща. Рассасывание провизорного хряща и первичной спонгиозы при этом затормаживалось. Введение андрогенов влияет также на прочность костей. При остеопорозе у мужчин выявлено значительное снижение в плазме крови андрогенов [24]. Также показано, что у больных с опухолями костной системы имеются нарушения, связанные с биосинтезом, метаболизмом и биотрансформацией половых стероидных гормонов [8,29,38].

М.Корницкий [2] полагает, что именно дисгормональные расстройства с преобладанием гиперандрогении могут явиться одной из причин более частого развития злокачественных опухолей костей у лиц мужского пола в пубертатном периоде, в то время как гиперэстрогения, по-видимому, оказывает противоположный эффект у лиц женского пола в раннем пубертатном периоде.

Интересны в связи с этим данные, представленные Branchi G. и соавт. [16], которые в определенной степени могут быть контрольными при использовании агонистов - рилизинг фактор лютеинизирующего (гонадотропного) гормона (LH-RH). Авторами не выявлено нарушений со стороны костной системы (при оценке плотности кости методом фотонной абсорбциометрии)

у больных, получавших длительное время (6 месяцев) аналог LH-RH - бузерелин при лечении фибромиомы миометрия.

Таким образом, анализ данных литературы посвященной исследованию половых стероидных гормонов в регуляции роста и развития костной системы, а также их роли в процессах бластомогенеза костей позволяет сделать следующее заключение.

Изучение эндокринных влияний на костную систему и процессы бластомогенеза в ней можно ориентировочно разделить на несколько этапов: 1) описание клинических проявлений нарушений в кости при различных эндокринологических заболеваниях; 2) влияние различных гормонов и анализ их действия на процессы роста и развития костной системы у экспериментальных животных; 3) экспериментальные исследования по влиянию различных гормонов на предсаркоматозные и саркоматозные изменения в кости; 4) современные методы оценки функционального состояния эндокринной системы больных костными опухолями; 5) включение некоторых эндокринных препаратов в схему лечения больных с заболеваниями костной системы.

Последние этапы связаны с расширением наших представлений о механизме действия стероидных гормонов на ткани-мишени, а также особенностями регуляции гипоталамо-гипофизарной системой функции гонад у лиц женского и мужского пола в разные возрастные периоды [38]. Клиническими наблюдениями была установлена несомненная связь между функциональным состоянием органов эндокринной системы и изменениями в костях. Данные клинических и эпидемиологических исследований позволили предположить роль некоторых гормонов и, в частности, половых стероидов в патогенезе опухолей костей у человека [19,20,34].

В то же время разработка и применение методов изучения эндокринного статуса больных пока еще не позволяют исследователям на достаточном числе наблюдений сделать окончательные выводы. Полученные предварительные данные о роли половых стероидных и пептидных гормонов, а также их рецепторов в клинике и лечении больных костными опухолями весьма противоречивы. Не изученным остается и влияние центральных механизмов, регулирующих секрецию гонад у этих больных. Противоречивость полученных данных, вероятно, связана с различными условиями проведения опытов, их возрастом и полом, исходным уровнем эндогенных гормонов, дозой вводимого препарата. Кроме того, на ранних этапах изучения этой проблемы авторами не учитывалось влияние целого ряда других факторов (одновременно действующих), таких как простагландины, полипептидные факторы роста, биологически активные вещества симпато-адреналовой и эндогенной опиоидной систем. Учитывая вышеизложенное, можно полагать, что изучение роли половых стероидных гормонов, в частности, их рецепторов в опухоли имеет не только научно-теоретический, но и практический интерес и открывает новое направление исследований в этиологии, патогенезе и лечении этих заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жуковский М.А. Нарушения полового развития. М.: Медицина, 1989, 267с.;
2. Корницкий М.А. - Вопросы онкологии, 1974, т.20, №11, с.26-31;
3. Милку Ш.М. Терапия эндокринных заболеваний. Будапешт, 1969;
4. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. М., 1964, т.2, с.72-84;
5. Смекалов В.П. - Труды Ленинградского научного об-ва патологоанатомов. 1972, вып. XIII, с.245-251;
6. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.Н. и др. Климактерический синдром. М.: Медицина, 1988, 286с.;
7. Смирнова И.О., Соловьев Ю.Н. - Архив патологии, 1986, №1, с.82-86;
8. Торбенко В.П., Касавина Б.С. Функциональная биохимия костной ткани. М.: Медицина, 1977, 271с.;
9. Трапезников Н.Н., Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н. и др. - Бюлл. экспер. биол. мед., 1996, №10;
10. Шлапоберский В.Я. - Онкология. Опухоли костей. М., 1966, с.4-8;
11. Aitken T., McKay Hart D., Smith D. - Clin. Sci., 1971, v.41, p.233-236;
12. Armamentovillareal R., Civitelli R. - J Clin. Endocrinol. Metab., 1995, v.80, p.776-782;
13. Bergada I., Begada C. - J Pediatr. Endocrinol. Method., 1995, v.8, p.117-122;
14. Bernick S., Ershoff B. - J Dental. Res., 1963, v.42, p.981-989;
15. Bertelloni S., Baroncelli G., Battine R. et al. - J Bone Min. Res., 1995, v.10, p.1483-1495;
16. Bianchi G., Costantini S., Anserini P. et al. - Maturitas, 1989, v.11, p.179-185;
17. Boland C., Fried R., Tashjian A. - Endocrinology, 1986, v.118, p.980-989;
18. Brookes M., Lloyd E. - J Anat., 1961, v.95, №2, p.220-228;
19. Caufriez A., Copinschi G. - Hormone Res., 1986, v.24, p.185-188;
20. Colston K., King R., Hayward J. et al. - J Bone Miner. Res., 1989, v.4, p.625-630;
21. Davis S., Mc Cloud P., Strauss B. et al. - Maturitas, 1995, v.21, p.227-236;
22. Day H., Follis R. - Endocrinology, 1941, v.28, p.83-93;
23. Fisher E., Nelson M., Frontera W. - J Cl. Endocrinol. Metabol., 1986, v.62, p.1232-1236;
24. Foresta C., Ruzza G., Mioni R. - Hormone Res., 1984, v.19, p.18-22;
25. Frank G. - Acta Paediatrica, 1995, v.84, p.627-630;
26. Freehafer A. - J Surg. Res., 1969, v.9, p.35-41;
27. Frumar A., Meldrum D., Geola F. et al. - J Clin. Endocr., 1980, v.50, p.70-75;
28. Gallagher J., Nordin B. - Concepts. Crc Press, Cleveland, USA, 1974, p.145-163;
29. Goodman M., McMaster J., Drash A. et al. - Cancer, 1978, v.42, p.603-610;
30. Greenberg C., Kukreja S., Bowser E. - Endocrinology, 1986, v.118, p.2594-2598;
31. Hihgman B., Roth S., Greenman D. - INCI, 1981, v.67, p.653-661;
32. Hoekman K., Papapoulos S., Peters A. - J Clin. Endocrinol. Metabol., 1985, v.61, p.952-956;
33. Johnston C., Hui S., Witt R. - J Clin. Endocrinol. Metabol., 1985, v.61, p.905-911;
34. Kanis J. - Bone,

1995, v.17, p.101-105; 35.Manolagas S., Bellido F., Jilka R. - In: Nonreproductive Actions of Sex Steroids (Series Ciba Foundation Symposia 191). 1995, p.187-196; 36.Marshall R., Selby P., Chilvers D. et al. - Horm. Metabol. Res., 1984, v.16, p.97-99; 37.McPherson K., Healy M., Flynn F. et al. - Clin. Chim. Acta, 1978, v.84, p.373-398; 38.Ongphiphadhanakul B., Rajatanavir, Chailurkit L. et al. - Clin. Endocrinol., 1996, v.43, p.727-733; 39.Sakai T., Gruess R., Voshinari T. et al. - Endocrinology, 1970, v.86, p.167-171; 40.Silberberg N., Silberberg R. - New York: Academic Press, 1956, p.624-668; 41.Simpson G., Dale E. - Fertil. Steril., 1972, v.23, p.326-330; 42.Suzuki H. - Endocrinology, 1958, v.63, p.743-747; 43.Tapp E. - J Bone Surg., 1966, v.48B, p.526-531; 44.Urist M., Budy A., Lean F. - Proc. Soc. Exp. Biol. 1948, v.68, №2, p.324-326; 45.Young M., Nordin B. - Lancet II, 1967, p.118-120.

## S u m m a r y

### INFLUENCE OF SEXUAL STEROID HORMONES ON BONE SYSTEM

*J.Aliyev, Ch.Kasumov*

The basic purpose of the present research was an estimation of importance of some sexual steroid hormones and their receptors at the persons of a various sex and age, with various of bones diseases in relation of clinical and prognosis of there diseases.

\* \* \*

### OSTEOGEN SARKOMANIN DIFERENSIAL DIAQNOSTIKASI

*Ə.T Əmiraslanov, S.R.Nəcəfov*  
*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Osteogen sarkoma (OS) birincili bədxassəli sümük şişlərinin ən geniş yayılmış formasıdır. OS ən çox uşaq, gənc, yeniyetmə yaşlarda (həyatının ikinci onilliyində) və kişi cinsində təsadüf edilir [1].

OS ilə skeletin hər hansı sümüyü zədələyə bilər. Ətrafların uzun borulu sümükləri daha çox zədələyir. OS az hallarda çanaq sümüklərində, kəllə sümüklərində, üz sümüklərində və fəqərələrdə rast gəlinir [2,7].

OS çox hallarda medulladan inkişaf edir və periferiyaya doğru sümüyü əhatə edir. OS bu forması “yüksək dərəcəli intramedullar osteosarkoma” kimi adlandırılır ki, bu da bütün osteogen sarkoma formalarının 75% təşkil edir. Şiş 15-25 yaş arasında uzun borulu sümüklərdə (80% hallarda diz oynaqını əmələ gətirən sümüklərin metafizlərində) rast gəlinir [2].

OS sümükdə diferensiasiya olunmamış mezenxim toxumadan inkişaf etdiyi üçün hüceyrələr sümük, fibroz və qıvrıqda əmələ gətirirlər. Buna bağlı olaraq bu üç toxuma eyni şiş daxilində izlənilirlər [2].

OS diaqnostikasında rentgenoloji müayənin böyük əhəmiyyəti vardır. Lakin osteogen sarkomanın rentgenoloji şəklə müxtəlifdir; bu, şişin morfoloji xüsusiyyətindən, lokalizasiyasından və inkişaf sürətindən asılıdır. Göstərilən proseslərdən biri dağıdıcı xarakter daşıyır və özünü sümük toxumasının sorulması ilə göstərir.

Digər proses sümüyün dağılmasını kompensasiya edən yeni sümük toxumasının əmələ gəlməsindən ibarət olub, bərpaedici xarakter daşıyır. Göstərilən osteolitik və osteoplastik proseslərin müxtəlifliyi xəstələrin fərdi xüsusiyyətlərindən asılıdır və bu, osteogen sarkomanın rentgenoloji şəklində əks edilir.

OS patoqnomik rentgenoloji əlamətlərindən biri “Kodman üçbucağıdır”. Göstərilən əlamət sümüyün kompakt təbəqəsinin xarici defekti ilə şişin sümükdə xaric komponentinin sərhəddində əmələ gələn osteofitləri xarakterizə edir [1].

Kompyuter tomoqrafiya müayinəsi vasitəsilə OS şişin sümükdaxili və sümükdə xaric yayılmasını və ölçüsünü, məğistral damarlara münasibətini dəqiqləşdirməyə imkan verir ki, bu da cərrahi müdaxilə həcmi seçilməsində, kimyəvi terapiya və şüa müalicəsinin effektivliyinin qiymətləndirilməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edir [1,7].

OS KT müayinəsində hipodens izlənilir. Şiş daxilində olan kalsinatlar və ossifikasiya sahələri hiperdens izlənilir [5].

Şişin uzunluğunun və medulyar kanal boyunca yayılma ölçüsünün təyin edilməsində, qonşu oynağa münasibətində KT müayinəsinin rolu böyük qiymətləndirilir ki, bu da protezləşmədə önəmli faktor sayılır [3,6].

KT müayinəsinin köməkliyi ilə sümükdə periost reaksiyası, şişin yumşaq toxuma komponentinin ölçüsü və ətraf toxumalara münasibəti təyin edilir.

MRT müayinəsi OS müalicədən əvvəl və sonra qiymətləndirilməsində xüsusi rola malikdir. MRT müayinəsi ilə şişin ölçülərini, uzantısını, kənarlarını və vaskulyarizasiyasını dəyərləndirmək mümkündür. Yüksək dərəcəli intramedulyar osteosarkomaların 1-25% "skip" metastaz olur ki, bunun da təyin edilməsində MRT müayinəsi əvəzəlməz diaqnostik üsul hesab olunur [2,5].

T1 ağırlıqlı rejimlərdə OS aşağı siqnal intensivliyi, T2 ağırlıqlı rejimlərdə isə yüksək siqnal intensivliyi göstərir. Şiş daxilində olan kalsinatlar və ossifikasiya bütün rejimlərdə hipointens izlənilir. Şişin sümük daxili və sümükdən xaric komponentlərində olan qanama sahələri T1, T2 rejimlərində hiperintens, nekroz sahələri isə T1 rejimlərində hipointens, T2 rejimlərində hiperintens izlənilir [4]. OS ətraf əzələlərə, damarlara və sinirlərə invaziyası MRT müayinəsi ilə təyin edilir [2,4,5,6].

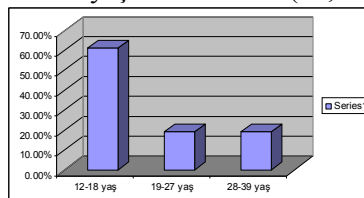
Tədqiqat kontingentinə 1999-2009-cu illərdə A.T.Abbasov adına Bakı Şəhər Onkoloji Dispanserində və Azərbaycan tibb universitetinin Onkoloji klinikasında «Osteogen sarkoma» diaqnozu ilə müalicə almış və bu diaqnozu histoloji verifikasiya edilmiş 21 xəstə daxil edilmişdir. Tədqiqat həm retrospektiv, həm də prospektiv olaraq aparılmışdır. OS diaqnozunun qoyulması üçün əsas şərt histoloji təsdiqin olması qəbul edilmişdir.

Ümumiyyətlə, xəstələrin 38,9% ilkin diaqnoz düzgün qoyulmamışdır (cədv.).

#### Cədvəl. OS xəstələrdə ilkin diaqnozlar

İlkin diaqnoz	Müxtəlif diaqnozların tezliyi
Osteogen sarkoma	13 (61,90%)
Yüng sarkoması	5 (23,80%)
Yumşaq toxuma törəməsi	2 (9,52%)
Metastaz	1 (4,76%)

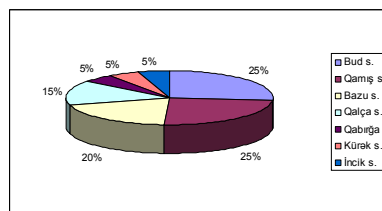
Xəstələrin 17 kişi və 4 qadın olmuşdur. Xəstələrin yaş qrupları 12-18 yaş arası 13 xəstə (61,09%), 18-27 yaş arası 4 xəstə (19,04%) və 27-39 yaş arası 4 xəstə (19,04%) olmuşdur.



**Diaqr.1. OS xəstələrin yaş göstəriciləri**

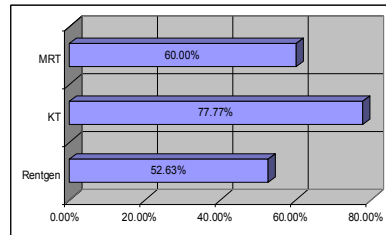
Xəstələrdə patoloji prosesin lokalizasiyası aşağıdakı kimi olmuşdur:

1. Bud sümüyü – 6 (25,57%)
2. Qamış sümüyü – 5 (23,80%)
3. Bazu sümüyü – 4 (19,04%)
4. Qalça sümüyü – 3 (14,28%)
5. Qabırğa – 1 (4,76%)
6. Kürək sümüyü - 1 (4,76%)
7. İncik sümüyü – 1 (4,76%)



**Diaqr.2. OS xəstələrdə prosesin lokalizasiyası**

Rentgen müayinəsi xəstələrin 19, KT müayinəsi xəstələrin 18 və xəstələrin 5 - Maqnit rezonans müayinəsi aparılmışdır. Diaqnozun doğruluğu postoperasion histoloji təsdiqin olması qəbul edilmişdir. Beləliklə, Rentgenoloji müayinədə diaqnozun doğruluğu 10 xəstədə (52,63%), KT müayinəsində diaqnozun doğruluğu 14 xəstədə (77,77%) və MRT müayinəsində diaqnozun doğruluğu 3 xəstədə (60%) müşahidə edilmişdir.



**Diaqr.3. OS diaqnostik müayinələrin informativliyi**

Beləliklə, araşdırmalarımız nəticəsində aldığımız nəticələr ədəbiyyat məlumatları ilə üst-üstə düşür və belə qənaətə gəlmək olar ki, OS diaqnostikasında Rentgenoloji müayinədən başqa KT müayinəsinin aparılması vacibdir. Amputasiya və ətrafların saxlanması əməliyyatlarının icra olunmasından əvvəl KT müayinəsinin aparılması məqsəduyğundur.

### ƏDƏBİYYAT

1.Əmiraslanov Ə.T., Qaziyev A.Y. Sümük şişləri. Bakı: Təbib, Azərbaycan Ensiklopediyası, 1997, s.99-105; 2.Esin Emin Üstün. İskelet Sistemi Radylojisi. İzmir, 2003, s.261-264; 3.Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т. и др. Опухолей костей. М.: Медицина, 1986, 304с.; 4.Jaffe H. Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. Philadelphia: Lea and Febiger, 1958; 5.Mahnken A., Wildberger J., Gehbauer G. et al. – Am. J Roentgenol., 2002, v.178, p.1429-1436; 6.Spina V., Montanari N., Romagnoli R. Malignant tumors of the osteogenic matrix. E1, s.98-109; 7.Unni K., Dahlin D. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.

### S u m m a r y

#### DIFERENSIAL DIAQNOSIS OF OSTEOGEN SARKOMA

*A.Amiraslanov, S.Najafov*

So results that we received coincide the same with literature information. We thinking that Computed tomography the best diagnostic examination diagnosis of Osteogen sarcomas. Before and after surgeon operation patient with Osteogen sarcomas must pass from KT examination.

\* \* \*

#### MÜALİCƏ OLUNMUŞ SÜMÜK KİSTALARININ RESİDİV VERMƏ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

*Ə.H.İsayev*

*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Sümük kistaları həyatın birinci və ikinci onilliyində ortaya çıxmaqdadır. Bu xəstəliyin müalicə və diaqnostikası bir əsrə yaxındır ki, ortopedik onkoloqları məşğul etməkdədir. Keçən əsrin 40-cı illərindən başlayaraq anevrizmal sümük kistalarının kəşf edilməsiylə birlikdə sümük kistalarının diaqnostika və müalicəsi bütün dünyada populyarlıq qazanmışdır. Bu populyarlıq 80-ci illərə qədər davam etmişdir. Bu tarixə qədər sümük kistaları haqqında bilinməyən bir çox şey kəşf olunsada sümük kistalarının müəyyən xüsusiyyətləri hələ də öz sirrini qorumaqdadır. Bu xüsusiyyətlərdən biri də sümük kistalarının residiv vermə, və yaxud da ingilis ədəbiyyatında deyildiyi kimi rekurrens xüsusiyyətidir. Sümük kistaları uşaqlıq yaşlarında ortaya çıxan xoş xassəli sümük törəmələridir. Sümük kistaları ümumiyyətlə vücutdakı uzun sümüklərin xüsusilə metafiz, daha az olaraq metafizodiyafizar və yaxud da sümüyün diafizində medullaya yerləşərək lizisə, bəzən də sümüyün şişməsinə səbəb olur. Bəzən isə subperiostal anevrizmal sümük kistasında olduğu kimi sümük korteksinin səthində subperiostal sahəyə yerləşərək ekspansiya və lizisə səbəb olur. Kistaların sümükdə meydana gətirdiklərə lizisdən dolayı sümüyün

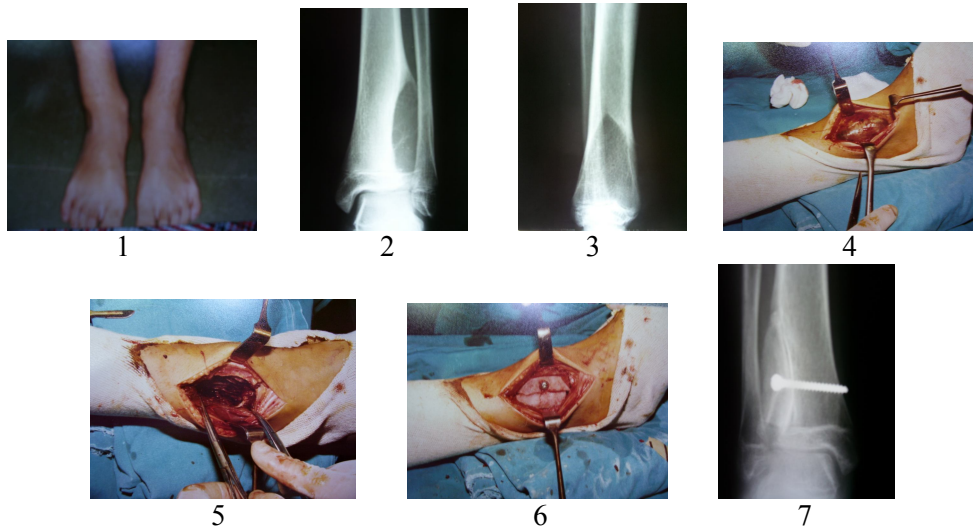
anatomik memarisi pozulur. Beləliklə normal halda güclü və sərt olan sümük zəifləyir. Zəifləmiş sümük isə bəsit travmalarda belə, hətta ağırlığımızı daşıyan sümüklər normal vücut ağırlığını belə daşıya bilməyən vəziyyətə gələrək qırılğan hala gəlməkdədir. Bu bəhsini etdiyimiz zəifləmiş sümüyün bəsit travma və xəfif gücəsalmalarla asanlıqla qırılması vəziyyətinə patoloji sınıq deyilir. Patoloji qırıqların ən başlıca səbəblərindən biri də sümük kistalarıdır. Aralıqsız dəyişim və inkişaf ilə bir dinamizm içərisində olan uşaqlar bəzi elm adamlarının dediyi kimi bu dinamizmin nəticəsi olaraq həm sümük kistasının meydana çıxması nöqtəyi nəzərindən, həm də patoloji qırıqların asand və çox meydana gəlməsi baxımından potensial risk qrupunda yer almaqdadırlar.

Sümük kistaları travma,genetik səbəblər,inkişaf edən sümüyün bilinməyən səbəblərlə bölgəsəl dayanması vəya venoz obstruksiya nəticəsində meydana gələn vena genişlənməsinə ikincili meydana gələn kaviteləşmə, xoş- və bədxassəli şişlərdən meydana gəlmə, sümüyün lokal ossifikasiya çatışmazlığı, sinovyal toxumaların uşaqlıqda inkişaf sırasında vəya doğum travmasına bağlı intraosseoz pozisiyaya keçməsi, sinusoidal damarlardakı tıxanmanın nəticəsində interstisyal maye toplanması kimi etyoloji faktorlara bağlanmağa çalışılmışsa da hələ də sümük kistalarının etyalogiyası tamamilə aydın deyildir [6,8,9,13,18,20].

Sümük kistalarının uşaqlıq vaxtlarında daha çox ortaya çıxması, anevrizmal kistaların qadınlarda, bəsit kistaların kişilərdə meydana çıxması, sümük kistalarının xüsusiyələ uzun sümüklərin metafizində çox yerləşmələri bu xəstəliklərin hal hazırda bildiyimiz başlıca parametreləridir. Sümük kistalarının bildiyimiz bir başqa xüsusiyəti də təkrarlama qabiliyyətlərinin olmasıdır.

Bəsit sümük kistaları ilk dəfə 1878-ci ildə Virchow tərəfindən autopsiya edilən bir xəstənin humerusunda tapılmışdır. 1879-cu ildə Sonnenberg, 1887-ci ildə isə Schlange travmatik səbəblə meydana gəlmiş sümük kistalarını tərif etdilər. Bəsit sümük kistalarında ilk radyoloji araşdırma 1903-cü ildə Heinke tərəfindən edilmişdir. Preiffer isə 1907-ci ildə histoloji, bakteriooloji və radyoloji araşdırma nəticələrini bildirmişdir [11].

Anevrizmal sümük kistası ilk dəfə 1942-ci ildə Jaffe və Linchtenstein tərəfindən radyoloji görüntülər əsas alınaraq tərif edilmişdir [19]. 1973-cü ildə Clough və Price anevrizmal sümük kistasının etyalogiyasında travmanın rol oynaması haqqında hipotezlərini ortaya atmışlar [8]. 1982-ci ildə Dabezius "Journal of Bone and Joint Surgery" dərc etdikləri bir məqalədə anevrizmal sümük kistalarının etyalogiyasında travmanın rolunu vurğulamışdır [13].



**Şək.1. Xəstə Ö.K., 15 yaşında, kişi. Sağ tibia distalına lokalizə anevrizmal sümük kistası.**  
**1.Normal ayaqta duruş sırasında sağ medial malleol ətrafında şişlik diqqəti çəkməkdədir.**  
**2.Kistanın rentgendə öndən. 3.Yandan görünümü. 4.Əməliyyat vaxtı çəkilmiş şəkildə anevrizmal sümük kistasında görülən korteksin mavi rəngdə görüldüyü diqqəti cəkir. 5.Kistanın korteks qaldırıldıqdan sonra iç görüntüsü. 6.Küretaj ve burlama sonrası iliak autogreftləmə edilən ve greftin bir ədət full taping kortikal vintlə fiksasiya edilmiş halı görünməkdədir.7.Operasiya sonrası çəkilən postoperativ grafiyada A-P plandakı görünüm**



Daha sonra 1990-cı illərə gəlindiyində Campanacci anevrizmal sümük kistasının təməlinə sümükdə neoplastik olmayan vazokistik dəyişikliklərin olması ehtimalını bildirmişdir. Bu fikir bir çox elm adamı tərəfindən qəbul edilmiş və indiyə qədər öz qüvvəsini qorumaqdadır [6].

Bəsit və anevrizmal sümük kistalarının diaqnozu böyük nisbətdə konvensional radyoqrafiya ilə qoyulur. Belə ki, anevrizmal sümük kistası radyoqrafik olaraq başlanğıc zamanlarında sümükdə endosteal sahədən sürətli kortikal erroziyalar meydana gətirən radyolusent bir prosesi göstərir. Rentgenoqrammalarda ümumiyyətlə tək tərəfli sümüyü şişirən, içərisində trabekulsiyalar olan, yaxşı sərhədlərə malik litik sahə olaraq görünür. Bu sahənin ətrafında periosteal bir qabıq meydana gəlir. Bu qabığın qalınlığı bir neçə millimetrə olsa da funksiyası kistanın yumuşaq toxumaya yayılmasının qarşısını almaqdır. Bəsit sümük kistası isə uzun sümüklərin metafizyal seqmentinin mərkəzinə yerləşmiş kəskin sərhədli, radyolusent bir defekt şəklindədir. Öz üzərindəki korteksdə xroniki endosteal erroziya yol açar, korteks ətrafında periosteal reaktiv sümük meydana gəlir. Bu kombinasiya sümüyə balonlaşma görüntüsü verir [15] (şək.1).

Mikroskopik görüntüləri isə bəsit sümük kistalarında latent və ya aktiv fazada olmasına uyğun olaraq dəyişənlik göstərir. Aktiv fazada membran yasdı, mezotel bənzəri hüceyrələrdən meydana gəlir və qalınlığı 15-30 mikronu nadirən keçər. Membranın altında bir neçə kapillər və venula tərkibli incə bir areolar toxuma zonası vardır və bunun da altında korteksin ya da reaktiv qabığın qonşu endosteal səthini aktiv olaraq rezorbə edən bir osteoklast ordusu vardır. Aktiv kistalar sinovyal mayenin bütün tərkib hissələrini əhatə etsələr də işıq ya da elektron mikroskopu əlamətləri bu hüceyrələrin sinovyal orijinli olduğu fikrini təsdiq etməkdədir [14].

Latent fazada membranın hüceyrələri proliferasiya olan fibroblastlar kimi görünür. Areolar zona daha qalındır və içində lipid olan makrofajlar vardır. Çox nüvəli qıqant hüceyrələr ətrafa yayılmışdır və tərkibində hemosiderin granulları var. Qalınlaşmış sümük qabığı meydana gətirən hüceyrələr osteoblastlara çevrilərək aktiv olaraq yeni sümük meydana gətirirlər. Eyni ilə cərrahi əlamətlərində olduğu kimi; membrandakı fərqlər, aktiv fazadan latent fazaya keçmə prosesində pilləli olaraq meydana gəlir [14].

Anevrizmal sümük kistasının mikroskopik görünümü isə daha spesifik olub çox nüvəli qıqant hüceyrələr və hemosiderinin dağınıq olaraq görüldüyü xoşxassəli iynə şəkilli hüceyrələrdən meydana gələn bir stroma şəklində görünür. Qıqant hüceyrələrin nüvələri vezikulalı və yuvarlaqdır;stromada olanlardan oldukça fərqlidir. Qıqant hüceyrələrin stoplazmasında bol miqdarda hemosiderin vardır. Burada görülən qıqant hüceyrələr Qıqant hüceyrəli sümük şişində görülənlərdən kiçik olması və daha az sayıda nüvəsinin olması ilə ayrılır. Bu toxuma vaskulyar göllərlə doludur və bu göllərin döşəməsi endotel deyil kista toxumasıdır. Burada əzələ və elastik hüceyrələrin olmaması hemanqiomadan fərqi meydana gətirir [15].

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Məqələmizə 1979–2005-ci illər arasında Egey Universiteti Tibb Fakültəsi Ortopediya və Travmatologiya klinikasına müraciət edən Anevrizmal Sümük Kistası (ASK) və Bəsit Sümük Kistası (BSK) diaqnozu qoyulmuş və bu diaqnozlara əsasən operasiya olunmuş və ya intralezyonar kortikosteroid enjeksiyası tətbiq edilmiş toplamda 144 xəstə daxil edildi (cədv.1).

**Cədvəl 1. Xəstələrin diaqnoz və qrup icindəki nisbətləri**

	Xəstə sayısı	faiz	real faiz	toplam faiz
ASK	67	40,6	46,5	46,5
BSK	77	46,7	53,5	100,0
Total	144	87,3	100,0	

Xəstələrimiz Ennekingin xoş xassəli sümük törəmələri klassifikasiyasından istifadə edilərək sinifləndirilmişdir. Xəstələr axırıncı kontrollerində rekurrens yönündən baxıldı. BSK üçün rekurrensin analizində Neer klassifikasiya sistemi istifadə edildi (cədv.2).

Bu sistem xəstələrin postoperativ rentgenoqrammalarının analizinə görə qiymətləndirilir:

1. Tam düzəlmə:kista boşluğu tamamiylə yeni meydana gələn sümük ilə dolmuşdur.
2. Tam olmayan düzəlmə:Yeni sümük kista boşluğunu doldurub, ancaq kistanın kənarlarında kiçik osteolitik sahələr görünür.
- 3.Rekurrens:Başlanğıcda kista yeni sümük ile dolar.Ancaq sonra şiddətli kortikal incəlmə ilə birlikdə osteolitik sahələr ortaya çıxar.
- 4.Müalicəyə cavab yoxdur.

**Cədvəl 2. BSK xəstələrinin kontrol rentqenoqramlarında rekurrensin Neer klassifikasiya sistemiylə araşdırılması**

	Xəstə sayısı	Faiz	Real faiz	Toplam faiz
rekurrens yox	53	68,8	68,8	68,8
rek. yox osteolitik sahə var	18	23,4	23,4	92,2
rekurrens var	6	7,8	7,8	100,0
Total	77	100,0	100,0	

Operasiya edilən ASK qrupunda toplam müşahidə müddəti minimum 11 ay, maksimum 27 il və median  $8,3 \pm 6,53$  il idi. BSK qrupunda isə toplam müşahidə müddəti minimum 6 ay, maksimum 26 il və median  $8,1 \pm 7,33$  il idi.

ASK xəstələrində rekurrensin qiymətləndirilməsində axırıncı dəfə çəkilən MRT nəticələri diqqətə alınmışdır.

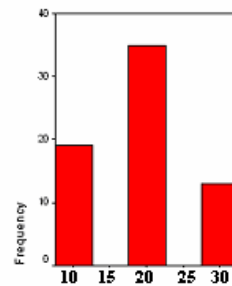
Elde edilən nəticələrin analizində istatistiksel üsullardan Pearson  $\chi^2$ , Fisher's exact test, Student's T test, Kruskal Wallis test kimi parametrik metodlar və Pearson korelasiya analizi kimi non parametrik üsullardan istifadə edildi.

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Xəstələrin 67 - ASK, 77 - BSK diaqnoz qrupasında yer almaqdadır.

67 ASK xəstəsində minimum yaş 3, maksimum yaş 66, median yaş 15 idi. Yaş qruplarına görə baxıldığında bu xəstəliyin 20 yaş ətrafında sıx olaraq ortaya çıxdığını müşahidə etdik (cədv.3, şək.2).

**Cədvəl 3. ASK xəstələrinin yaş qrupları**

	FREQUENCY	PERCENT	VAUD PERCENT	CUMULATIVE PERCENT
1-10	19	28,4	28,4	28,4
10-20	35	52,2	52,2	80,6
20 uzeri	13	19,4	19,4	100,0
Total	67	100,0	100,0	

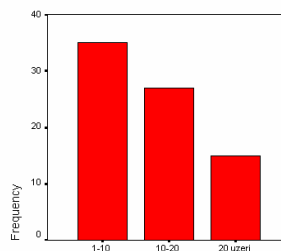


**Şək.2. ASK xəstələrinin yaş qrafikası**

77 BSK xəstəsində minimum yaş 2, maksimum yaş 43, median yaş 14,0 idi. Xəstələrin böyük qisminə xəstəlik 10 yaşın altında ortaya çıxmış, 10 yaş sonrasında isə bəsit kistanın ortaya çıxması gedərək azalan sıxlıqda görülmüşdür (cədv.4, şək.3).

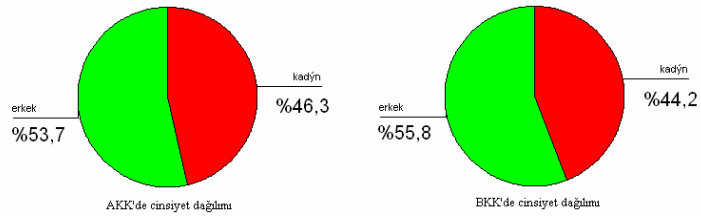
**Cədvəl 4 : BSK xəstələrinin yaş qruplarına görə ayrılması**

	FREQUENCY	PERCENT	VAUD PERCENT	CUMULATIVE PERCENT
1-10	35	45,5	45,5	45,5
10-20	27	35,1	35,1	80,5
20 uzeri	15	19,5	19,5	100,0
Total	77	100,0	100,0	



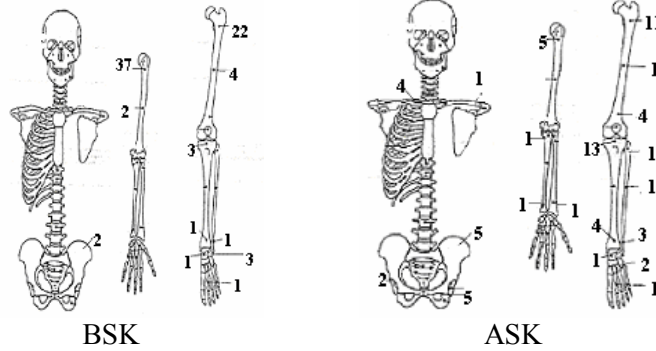
**Şək.3. BSK xəstələrində yaş qruplarının qrafikası**

Analiz qrupumuzdakı ASK və BSK diaqnozu qoyulmuş toplam 144 xəstənin 65 (45,1%) - qadın, 79 (54,9%) - kişi idi. Bu nisbət ASK 31 (46,3%) qadın, 36 (53,7%) - kişi, BSK isə 34 (44,2%) - qadın və 43 (55,8%) - kişi cinsiyyətində idi (şək.4).



**Şək.4. Müşahidə qrupumuzda xəstələrin cinsiyətlərinə görə ayrılması**

Xəstəliklərin vücuttaki yerləşmə sıxlığı ASK və BSK xəstələri üçün fərq göstərməktəydi (şək.5).



**Şək.5. Analiz qrupumuzdakı 144 sümük kistası xəstələrində ASK və BSK vücutda yerləşməsinin sxemasi. Rəqəmlər xəstə sayısını ifadə etməktədir**

BSK xəstələrində rekurrens Neer klassifikasiya sistemində görə rentqenoqrammalar analiz edilərək təyin edildi (cədv.5).

**Cədvəl 5. Neer klassifikasiyasına əsasən qruplar və faizləri**

	Xəstə sayısı	faiz	Real faiz	toplam faiz
rekurrens yox	53	68,8	68,8	68,8
rek. yox osteolitik sahə var	18	23,4	23,4	92,2
rekurrens var	6	7,8	7,8	100,0
Total	77	100,0	100,0	

ASK xəstələrində rekurrensin analizində xəstələrin ən axırını çəktirdikləri MRT nəticələri diqqətə alınmışdır.

BSK xəstələrinin 6 (7,8%), ASK xəstələrinin – 9 (13,4%) rekurrens olduğu görüldü. Rekurrensin ortaya çıxma vaxtı BSK  $1,5 \pm 1,3$  il olduğu halda, ASK -  $8 \pm 4$  ay olaraq təyin edildi.

ASK və BSK xəstələri 1-10, 11-20, 21 və üstü yaş qruplarına ayrılaraq rekurrens sıxlığı statistiki olaraq Pearson  $\chi^2$  testinə görə qarşılaşdırıldı. Bu qarşılaşdırmada ASK xəstələri üçün  $\chi^2 = 0,481$ ,  $p > 0,05$  və BSK xəstələri üçün  $\chi^2 = 3,950$ ,  $p > 0,05$  tapılması ilə statistika nöqtəyi nəzərindən məna kəsb etməmişdir.

Rekurrensin hansı diaqnoz qrupasında çox meydana gəldiyi Fisher's exact test istifadə edilərək qarşılaşdırıldı və  $p = 0,203$  ilə statistiki məna kəsb etmədi.

Xəstələr müalicə aldığı illərə görə 1992-ci ildən əvvəl müalicə olunanlar, 1993-1997-ci illər arasında müalicə olunanlar və 1998-ci ildən sonra müalicə olunanlar olaraq toplam üç qrupa ayrıldı. 1992 əvvəlki illərdə müalicə edilən xəstələrə kista küretəji edilmiş ( $\pm$  burlama) və outoqreft və ya valideynlərindən alınan alloqreftlə defekt doldurulmuşdur. 1993-1997-ci illər arasında operasiya edilən qrupda küretaj və burlama sonrası kista boşluğu böyük nisbətdə ticari alloqreftlərlə doldurulmuşdur. Bu illərdə defekt sahəsi bone cementlə də doldurulmuşdur. 1998-ci ildən sonrakı illərdə isə küretaj, burlama tətbiqinə əlavə olaraq alkoqol/formol istifadəsi əlavə olunmuşdur. Bu şəkildə qruplaşdırılmış müalicə illəri ASK və BSK xəstələri üçün ayrı ayrılıqda rekurrenslə Pearson  $\chi^2$  testi istifadə edilərək müqaisə edildi. ASK qrupunda  $\chi^2 = 0,916$ ;  $p = 0,916$ , BSK qrupunda  $\chi^2 = 0,202$ ;  $p = 0,904$  təyin edilərək statistiki olaraq heç bir məna kəsb etmədiyi təyin olundu.

Kistaların ölçü və həcmələrinin rekurrensə təsiri ASK və BSK xəstələrində Student's T testi istifadə olunaraq təhlil edildi. ASK -  $t=0,370$ ,  $p=0,712$  və BSK -  $t=1,574$ ,  $p=0,120$  ilə statistiki məna kəsb etmədiyi təyin edildi. Bu nəticəyə əsasən kistaların həcmələrinin rekurrensin meydana gəlməsinə təsir göstərmədiyi aşkar olunmuşdur.

Kistaların inkişaf mərhələlərinin rekurrensin meydana çıxmasına olan təsiri araşdırıldı. BSK xəstələrində Fisher's exact testi, ASK xəstələrində Pearson  $\chi^2$  testi istifadə edildi. Hər iki qrupda da  $p>0,05$  ilə məna kəsb edən statistik nəticə əldə olunmadı. Bu müqaisəyə əsasən sümük kistasının əməliyyat olunduğu andakı mərhələsi rekurrensin meydana gəlməsinə təsir göstərmədiyi ortaya çıxmışdır.

Eyni qaydada da kistanın logitudinal ölçüsünün rekurrensin meydana çıxmasına olan təsiri Student's T testindən istifadə edilərək araşdırıldı. ASK -  $t=-0,768$ ,  $p=0,446$  və BSK -  $t=1,583$ ,  $p=0,118$  ilə statistiki olaraq heç bir məna kəsb etmədiyi aşkar olundu. Beləliklə də sümük kistalarının logitudinal ölçülərinin rekurrensin meydana çıxmasına heç bir təsir göstərmədiyi aşkar olundu.

Patoloji sınığın kistin rekurrensinin baş verməsinə təsir ehtimalı isə Fisher's exact testinin istifadə edilməsiylə araşdırıldı. Hər iki müşahidə qrupunda  $p>0,05$  olmasının aşkarlanması da bu müqaisənin heç bir məna kəsb etmədiyini aşkarladı.

Cərrahi əməliyyat zamanı istifadə olunan metodların kista rekurrensinin meydana çıxmasına olan təsirinin araşdırılmasında Pearson  $\chi^2$  testi istifadə edildi. Bu müqaisədə cərrahi əməliyyata məruz qalmamış 1 BSK xəstəsi və en blok rezeksiya əməliyyatı tətbiq olunmuş 8 xəstə müqaisədən kənarlaşdırılmışdır. Bu araşdırmaya əsasən küretaja adyuvant olaraq tətbiq edilən burlama, alkoqol/formol kimi kombine tətbiqlərin rekurrensi azaltmağa olan təsiri BSK xəstələrində ( $p<0,05$ ) statistiki olaraq məna kəsb etdiyi halda, ASK xəstələrində ( $p>0,05$ ) isə heç bir məna kəsb etməmişdir. Bu nəticəyə əsasən BSK xəstələrində küretaj və burlama metodlarının kombinasiyası kista rekurrensini azaltdığı aşkar olunmuşdur.

Burlama metodunun rekurrensi azaltmaqda olan üstünlüyü Fisher's exact testi istifadə edilərək araşdırıldı. Bu müqaisə zamanı statistiki olaraq BSK üçün  $p=0,040$  ( $p<0,05$ ) təyin edilməsiylə küretaj metodu rekurrensi azaltmaqda mənalı olduğu halda, ASK üçün  $p=0,067$  ( $p>0,05$ ) ilə heç bir məna kəsb etmədiyi ortaya çıxarılmışdır. Ancaq bu müqaisədəki fərqin kiçik rəqəmlərlə ifadə olunduğunu nəzərə alaraq küretaj metodunun ASK rekurrensini de azaltmaqda heç də az əhəmiyyətli olmadığını söyləmək olar.

Alkoqol/formol istifadəsinin rekurrensə olan təsiri Fisher's exact testi istifadə edilərək müqaisə edildi. Hər iki müşahidə qrupunda statistiki olaraq  $p>0,05$  (ASK üçün  $p=0,510$ ; BSK üçün  $p=0,211$ ) olmasının təyin edilməsi ilə məna kəsb edən fərq aşkarlanmadı. Hər nə qədər də alkoqol/formol tətbiqi ilə rekurrens arasındakı əlaqə statistiki olaraq məna kəsb etməsə belə alkoqol ve formol tətbiq olunan 17 BSK xəstəsinin heç birində kistanın təkrarlanmadığı müşahidə edilmişdir.

Vücudu yuxarı, aşağı ətraflar və gövdəyə ayıraraq kista rekurrensinin bu bölgələrə meyildəki üstünlüyü Pearson  $\chi^2$  testi istifadə edilərək müqaisə edildi. Hər iki müşahidə qrupunda  $p>0,05$  (ASK üçün  $p=0,825$ ; BSK üçün  $p=0,246$ ) təyin olunması ilə heç bir əhəmiyyətli fərq ortaya çıxmadı.

Xəstələrin cinsiyyətlərinin kista rekurrensinə təsiri Fisher's exact testi istifadə edilərək araşdırıldı. Hər iki müşahidə qrupunda  $p>0,05$  (ASK üçün  $p=0,403$ ; BSK üçün  $p=0,164$ ) təyin edilməsi ilə məna kəsb edən statistiki fərq görülmədi.

ASK və BSK sümüyün xoş xarakterli şişləri olsa da müalicələrində bir çox çətinliklər ortaya çıxmaqda və cərrahi əməliyyatdan sonrakı rekurrensi azaltmaq üçün dünyanın müxtəlif nöqtələrində təcrübə işlər aparılmaqdadır. Aparılan araşdırmalar sümük kistalarında konservativ müalicə metodlarının effektiv olmadığını göstərmişdir. Məsələn patoloji qırıq sonrası spontan yaxşılaşma gözlənilən bəsit sümük kistasında bu nisbət 15%. Jaffe, Edeiken və Hodes patoloji qırıqdan sonra yaxşılaşma ehtimalını qəbul etməməkdədirlər [24]. Araşdırma populyasiyamız olan 144 sümük kistalı xəstələr içərisində 3 yaşlı bir oğlan xəstədə patoloji qırıq olmuş və pelvi pedal gips qoyularaq konservativ müalicə edilmişdir. Bu xəstədə tətbiq edilən müalicə ilə yaxşı nəticə əldə edilmiş olsa da sayı az olduğundan dolayı patoloji qırıq sonrası müşahidə edilən xəstələrdə konservativ müalicənin üstünlüyü haqqında qərar vermək mümkün olmamışdır. Ancaq daha əvvəlki araşdırmalarda patoloji qırıq sonrası sümük kistasının yaxşılaşması 15% olaraq bildirilmişdir [22].

BSK və ASK müalicəsində cərrahi üsulların daha kurativ olması barədə ortaq fikir vardır [3,4,5, 10,16]. Cərrahi müalicə üsullarından ədəbiyyatda küretaj, parsial – total eksiziya və greftləmə kimi müxtəlif metodların adı çəkilməkdədir. Son illərdə isə kista rekurrensini azaltmaq məqsədiylə küretaj

metoduna əlavə olaraq burlamayla kista boşluğunun hər tərəfinə nüfuz edilərək küretin çarəsiz qaldığı yerlərin də təmizlənməsi məqsədi güdülmüşdür [21]. Bu metodlara əlavə olaraq yenə son illərdə adyuvant istifadəsi kista müalicəsində istifadə edilən populyar metodlar arasındadır. Bu müalicə kombinasiyasının kistanın tam sağalma şansını artırdığı ədəbiyyatda bildirilməkdədir [24].

Campanacci cərrahi müalicə tətbiq etdiyi 178 xəstədə 46% sağalma, 21% - qismən sağalma, 33% - recurrens olduğunu müəyyən etmişdir [4]. Bizim xəstələrimizdə adyuvant istifadəsi 1998-ci ildən sonra başlamışdır. Təhlil və statistika nəticələrimizə görə adyuvant istifadəsi kista rekurrensini azaltmaqdadır. Bu xüsusiyyət sement tətbiq edilən xəstələrdə xüsusilə özünü doğrultmuşdur. Biz bu təsiri sümük sementinin sitotoksik və termal təsirinə bağlayırıq. Sümük sementinin şiş toxumasına sitotoksik təsiri haqqında elm adamları həmfikirdirlər. Sementin meydana gətirdiyi termal xəsarət haqqında isə fikir ayrılıqları mövcuttur. Bəzi avtorlar sementin termal təsirinin diqqətə alınmamalı olduğunu düşünməkdədir. Wilkins öz məqaləsində tumorisidal təsirin 60°C üstündə ortaya çıxdığını göstərmişdir. Sümük sementinin tətbiqi zamanı kista boşluğunun içindəki istilik miqdarının 46°C üstünə çıxmadığı təyin edilmişdir. Bütün bunlara baxmayaraq sümük sementi boşluqları doldurma və stabilizasiya məqsədiylə istifadə edilir [12]. Biz isə sementin həm termal təsirinin həm də sitotoksik təsirinin olduğunu inanırıq.

Hulliger Simplex-P, CMV və Palacos sementlərinin sitotoksik təsirlərini toxuma implantasiyalarında sınaşmışdır. Bu təcrübəyə əsasən, Simplex-P Palacosdan 3 dəfə, CMV isə - 2 dəfə çox sitotoksik təsirə malikdir. Sitotoksik təsir sementin tərkibindəki NNDP (N, N - dimethyl - p - toluidin) miqdarına bağlıdır [23]. Tətbiq etdiyimiz sementin növü haqqında qeydlərimiz qənaətbəxş olmadığından xəstələrimiz üzərində bu teoremin doğruluğu haqqında təcübə aparmaq imkanımız olmamışdır.

BSK küretaj və greftləməylə xüsusilə aktiv kistalarda 30-50% arasında təkrarlama bildirilmişdir [3,4]. Ona görə də kistanın subtotal rezeksiyası və greftlənməsi məsləhət görülməkdədir, ancaq qırıq ehtimalı olduğundan hər xəstəyə bu müalicənin tətbiqi mümkün olmamaqdadır. Əməliyyat anındakı kista mərhələsinin rekurrensin meydana gəlməsindəki təsirini təhlil etdiyimizdə kista mərhələsinin rekurrensə təsir etmə ehtimalı hər nə qədər statistikada mənalı çıxmasa da əməliyyat edilən xəstələrimizin çoxunda kista əməliyyat anında Ennekingin klassifikasiyasına əsasən II mərhələdə (primer aktiv) olduğundan bu nəticənin doğruluğu haqqında tərəddüdümüz var. Müxtəlif ədəbiyyatlarda küretaj və greftləmədən sonra rekurrens BSK - 18-41%, ASK - 20% olaraq bildirilmişdir. Adyuvant istifadəsindən sonra bu nisbət azaldığından bəhs edilməkdədir [16]. Müşahidə qrupumuzda rekurrens BSK - 7,8%, ASK - 13,4% tapıldı. Bu nəticə literatürə ortalamasının altındadır.

Rekurrensin yaş, tətbiq edilən müalicə taktikasının növü, kistanın həcmi və ölçüsüylə eyni ilə kistanın mərhələsiylə, kistanın sümükdəki lokalizasiyasıyla əlaqəsi müxtəlif mərkəzlərdə araşdırılmış olsa da bu haqda dəqiqləşmiş bir fikir yoxdur [1,2,7,9]. Bizim araşdırmamızda:

- rekurrensin müəyyən yaş aralığında sıxlaşmadığı
- kista ölçü və həcmi rekurrensin meydana çıxmasına bir təsirinin olmadığı
- patoloji qırıq olmasının rekurrensin meydana çıxmasına təsiri olmadığı
- küretaja əlavə edilən adyuvantın BSK rekurrensini azaltdığı ASK rekurrensinə təsiri etmədiyi
- burlama metodunun daha çox BSK rekurrensi üzərinə negativ təsiri olduğu, ASK rekurrensinə təsiri göstərmədiyi
- sümük kistalarının rekurrens baxımından alt və üst ətraflarda bənzər davrandığını, sümüyün metafiz və diafiz qisimlərində də rekurrens baxımından açıısından fərq olmadığı
- xəstələrin cinsiyyətliyinə rekurrenslə əlaqədar olmadığı təyin edilmişdir.

Keçmiş məqalələrdə rekurrensin ASK xüsusən də bu kistanın primer aqressiv formasında daha çox ortaya çıxdığı bildirilmişdir. Bizim xəstələrimizdə rekurrens baxımından ASK və BSK arasında fərq olmadığı, hər iki diaqnoz qrupunda rekurrens təqribi olaraq eyni nisbətdə olmuşdur. Biz bunun müalicə vaxtı kistaların böyük bir qisminin eyni mərhələdə olmasına (primer aktiv) bağlı olduğunu düşünürük.

Bu vaxta qədərki araşdırmalarda bir sümük kistasının rekurrensinin müxtəlif zaman müddətləri aydınlaşdırılsa da, ümumilikdə bu zamanın əməliyyatdan sonrakı ilk 2 il olduğu müəyyən olunmuşdur [7,17]. Bizim müşahidəmizdə BSK rekurrens orta hesabla 1,5 ildə, ASK isə - orta hesabla 8 ayda meydana gəlmişdir. Bu xüsusiyyət ədəbiyyatdakı məlumatlara uyğun gəlməkdədir.

Sümük kistaları rekurrens baxımından yuxarı və aşağı ətraflarda eyni xarakterə malikdir, sümüyün metafiz və diafiz bölgələrində rekurrens fərqi qeyd olunmur. Sümük kistasının ölçü və həcmi kista

rekurrensinin meydana gəlməsinə təsir etmir. Sümük kistalarında rekurrens cərrahi müalicədən sonra ən çox ilk 2 ildə meydana çıxır. Küretaja əlavə edilən burlama və alkaqol/formol kimi adyuvantlar BSK rekurrensini azaltmaqdadır. Küretaja əlavə edilən burlama və alkaqol/formol kimi adyuvantlar ASK rekurrensinə təsir etmir.

### ƏDƏBİYYAT

1. Apaydın A., Özkaynak O., Yılmaz S. Və b. - Skeletal Radiol., 1996, v.25, p.76-78; 2. Burkhalter W., Schroeder F., Eversmann W. - J Hand Surg., 1978, №3, p.579-584; 3. Campanacci M. Bone cyst in ed. Bone and soft tissue tumors. New York – Aulo Gaggi Editone Bologna, 1990, p.709-724; 4. Campanacci M., Capanna R., Picci P. – Clin. Orthop., 1986, v.204, p.25-36; 5. Campanacci M., Capanna R., Picci P. – Clin. Orthop. and Rel. Research, 1987, p.25-36; 6. Campanacci M. et al. Bone and soft tissue tumors. New York, 1990; 7. Campanacci M. Bone and soft tissue tumors. New York, 1986, p.111-431; 8. Clough J., Price C. - Clin. Orthop., 1973, v.97, p.52-63; 9. Cohen J. - J Bone Joint Surg. Am., 1960, v.42, p.609-616; 10. Cohen J. - Orh. Cl. of North America, v.8, p.715; 11. Coley L. Juvenile bone cyst (Unicameral bone cyst) Neoplasms of Bone and related conditions /Paul B.Hoerber Inc., 2-nd ed., New York, 1960, p.147-164; 12. Dabak N., Tilki K., Tomak Y. et al. - XV Türk Milli Ortopedi Kongre kitabı, 1997, XII:2, p.762-765; 13. Dabezies E. et al. – JBJS, 1982, v.64A, p.617-621; 14. Enneking W. - Clin. Orthop. and Related Research, 1985, v.204, p.9-36; 15. Engin K., Sağlık Y., Aydın U. - Nobel Tıp Kitapevleri yayını, 2005; 16. Gennari J., Merrot T., Piclet/Lerge B. et al. – Eur. J Pediatr. Surg., 1996, v.6, p.95-99; 17. Harlan J. Tumors of bone and cartilage. Armed Forces of Institute of Pathology. Washington D., 1970; 18. Horowitz M., Friedlander G. - Orthop. Clin. North. Am., 1987, v.18, №2, p.227-233; 19. Lane J., Sandhu H. - Orthop. Clin. North AM., 1987, v.18, №2, p.213-225; 20. Linchtenstein L., Jaffe H. – Arch. Surg., 1942, v.44, p.1004-1012; 21. Unni K. Dahlin's bone tumor: Conditions that Commonly Simulate Primary Neoplasms of bone. Lippincott-Roven Philadelphia-New York, 1996, p.390-391; 22. Yercan H., Özalp T., Coşkunol E. et al. - Acta Orthop. Traumatol. Turc., 2004, v.38, №5, p.337-342; 23. Younger E., Chapman M. - JBJS AM, 1989, v.33, p.192-195; 24. Yüce Türk G. İskelet sistemi tümörleri kurs kitabı. 1999, p.102-104.

### S u m m a r y

#### CHARACTERISTICS OF RECURRENCE IN PATIENTS OPERATED FOR BONE CYSTS

*A.Issaev*

Bone cysts located in superior and inferior extremities have the same recurrence rate independently of the location in metaphysis or diaphysis of the bone. The size of the cyst doesn't impact on recurrence rate. The recurrence rate was highest during the first 2 years after surgery. Additionally used burring and alcohol/formol decrease the recurrence rate in simple bone cyst. Additionally used burring and alcohol/formol doesn't decrease recurrence rate in aneurismal bone cyst.

\* \* \*

#### YUMŞAQ TOXUMA MƏNŞƏLİ BƏDXASSƏLİ FİBROZ HİSTİOSİTOMALARIN SİTOLOJİ MÜAYİNƏSİ

*S.V.Abdıyeva, H.K.Muradov*  
*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Klinik sitologiyanın məqsədi patoloji proseslər və xüsusəndə yeni törəmələr zamanı hüceyrə diaqnostikasını həyata keçirməkdir. Qeyd etmək lazımdır ki, histoloji metoddan fərqli olaraq, sitoloji tədqiqat zamanı daha az həcmdə material tələb olunur. Həmin material uzun sürən hazırlıqlar keçmədən yaxmalar və izlər halında sitoloji preparatın hazırlanmasına əsaslanır. Bununla bərabər, qeyd etməliyə ki, sitoloji analiz zamanı materialın həcmi çox az olması nəticəsində immunositokimyəvi müayinə metodunun aparıla bilməməsi, yaxma hazırlanarkən toxuma komponentləri arasında əlaqənin pozulması, eyni zamanda çox az həcmli sitoloji preparatda toxuma haqqında tam məlumatın aşkarlanmaması, morfoloji diaqnostika və differensial diaqnostikada çətinliklər törədir [3]. Qeyd edilənlər, sitoloji tədqiqatın həm müsbət cəhətlərini (tədqiqatın istənilən orqanda aparıla bilməsi, az travmatikliyi, sadəliyi, tez olması, ucuz başa gəlməsi) həm də mənfi cəhətlərini (az informativliyini, normal və patoloji dəyişmiş toxumalar arasındakı qarşılıqlı əlaqənin daha çətin aşkarlanması) özündə əks etdirir. Bu metod yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibrohistiositar şişlərin erkən differensiasiyə səviyyəsini (bədləşmə dərəcəsini) təyin etməyə imkan yaradır ki, bu da xəstəliyin proqnozlaşdırılmasında mühüm rol oynayır və nəticədə şiş toxumasının bu və ya digər müalicəvi təsirlərə necə

həssas olduğunu qiymətləndirməyə imkan verir. Residiv və metastazların təsdiq olunmasında da sitoloji müayinə metodunun böyük əhəmiyyəti vardır [4,5].

Qeyd etməliyik ki, tədqiqat zamanı biz həmçinin, digər sitodianostik göstəricilərə də diqqət etmişik. Bura hüceyrələrin ölçüləri, nüvələrin ölçü və quruluşu, nüvələrdə yerləşən xromatin maddəsinin vəziyyəti, nüvəcik və sitoplazmadakı dəyişikliklər, nüvə sitoplazma münasibətləri, mitozların miqdarı və xarakteri aiddir.

Tədqiqatın məqsədi yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositomaların sitoloji olaraq müəyyən edilməsindən ibarətdir.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** 2000-2009-cu illər ərzində apardığımız tədqiqatlar arasında yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositomaların sitoloji tədqiqatı 104 (100%) müayinə təşkil etmişdir. Xəstələrin hamısında yumşaq toxumaların bədxassəli fibroz histiositoma diaqnozu morfoloji – mikroskopik müayinələrlə təsdiqlənmişdir. Bu zaman sitoloji üsullardan istifadə olunmuşdur. Tədqiqat materialları kimi yaxmalar, yaxma-izlər götürülmüşdür.

Ümumilikdə, aşağıdakı sitoloji müayinə üsulları tətbiq olunmuşdur:

- hematoksilin-eozin;
- metil göyü-eozin;
- buferləşdirilmiş 0,05%-li tionin;
- toluidin abısı.

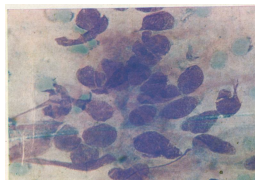
İstifadə olunmuş sitoloji üsullar laborator praktikada dəfələrlə sınaqdan çıxmışdır və etibarlı nəticələr verir [1,6].

İşıq-optik tədqiqatlar üçün hazırlanmış yaxmalar və mikropreparatlar „Amplival“, „Nu-2E“ („Karl Zeiss“, Almaniya) mikroskoplarında tədqiq edilmişdir.

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositomaların sitoloji olaraq, aşağıdakı quruluş variantları müəyyən edilmişdir:

1. *Yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositomanın fibroz (iyəbənzer hüceyrəli) variantı.* Bizim tədqiqatımızda, bu tip patologiyalar 39 (37,5%) müayinə təşkil etmişdir. Sitoloji olaraq əksər hüceyrələr iyəbənzer formada olub, mərkəzdə yerləşən böyük, oval nüvəyə malikdirlər. Nüvə konusvari sitoplazma ilə əhatə olunmuşdur, hüceyrə konturları qeyri-düzgündür. Bəzi hüceyrələrin sitoplazması çox olub, hüceyrələrin qütbündə iti bucaq əmələ gətirir və nüvələri enli kəmərvari formada əhatə edirlər. Hüceyrələrin ölçüsü müxtəlifdir, lakin əsasən iri ölçülü elementlər üstünlük təşkil edir. Nüvə sitoplazma nisbəti 1/5:1 nisbətindədir. Nüvələr əsasən oval, girdə, nadir hallarda isə qeyri-düzgün formada olur. Nüvə qışasında olan kələ-kötürlüyə görə nüvə konturları qeyri-düzgün forma alırlar. Xromatin nüvədə bərabər paylanmışdır, sıx torvari quruluşdadır, bəzi nüvələrdə isə – kobud saplar əmələ gətirir. Həmçinin qaymaqcıqlı və dənəli quruluşlu xromatinə malik nüvələr də seçilir. Bəzi nüvələrdə xromatin və axromatin zonalı bir-birilə növbələndiyi üçün nüvə ala-bula şəklində görünür. Bütün hüceyrələrdə xromatin boyaqla yaxşı boyandığı üçün nüvələr hiperxrom görünür. Açıq rəngli nüvələr adətən degenerativ dəyişikliyə hüceyrələrdə aşkar edilir. 1-4 ədəd hipertrofik nüvəcikli hüceyrələr çoxluq təşkil edir. Sitoplazma əsasən dəqiq konturlara malikdir, lakin bəzi hüceyrələrdə onların sərhəddi pozularaq, preparatın ümumi fonuna qarışmışdır.

Sitoplazmanın boyanma intensivliyi müxtəlif olub, açıq mavidən tutmuş tünd-göy tonlara qədər dəyişir. Bir sıra hüceyrələrdə sitoplazma bərabər boyanmadığı üçün açıq zonalı intensiv mavi sahələrlə əvəzlənir. Nəticədə sitoplazma qeyri-həmcins forma alır, burada olan açıq sahələr isə ona qovucuqlu görünüş verir (şək.1).



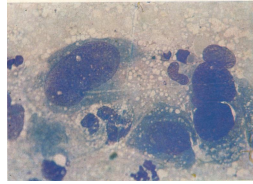
**Şək.1. Bədxassəli fibroz histiositoma. Hüceyrə polimorfizmi və nüvə atipizmi. Boyaq: hematoksilin–eozin. Böyütmə: ok 12, ob.40**

Sitoqrammalarda qeyd edilən hüceyrələrlə yanaşı polimorf hüceyrəvi elementlərə də təsadüf edilir. Adətən onlar uzanmış çıxıntılı formada olurlar. Çıxıntıların miqdarı və yerləşməsi nüvə ilə müqayisədə müxtəlif olduğu üçün onlar iyəbənzer formada deyil, polimorf, ulduzvari formanı xatırladır. Az hallarda çoxnüvəli nəhəng hüceyrələrə də rast gəlinir.



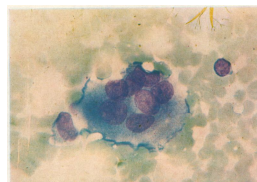
2. *Yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositomanın miksoid variantı.* Bizim tədqiqatımızda, bu tip patologiyalar 21 (20,2%) müayinə təşkil etmişdir. Sitoloji olaraq iri, orta və kiçik ölçülü girdə hüceyrələrdən ibarət sitoloji şəkil müəyyən edilir. Nüvələr əsasən qeyri-düzgün oval və ya girdə formadadırlar. Mərkəzdə və eksentrik yerləşərək, hüceyrənin çox hissəsini tuturlar. Əksər nüvələrin konturları düzgündür, zəif qıvrımvaridir. Bəzi hüceyrələrin konturlarında isə invaginasiyalar müəyyən edilir. Xromatin ya bərabər paylanan axromatin maddəsi üstünlük təşkil edən qaymaqcıqlar halında, ya da kiçik tozvari dənəli heteroxromatin şəklində nüvəni sıx şəkildə doldurur. Bəzi hüceyrələrdə xromatin qısa, lakin kobud saplar halında müəyyən edilir. Xromatin maddəsi müxtəlif cür boyanır, lakin əsasən açıq rəngli nüvəyə malik hüceyrələr üstünlük təşkil edir. Nüvəciklər bütün hüceyrələrdə aşkarlanır, çox vaxt iri ölçülü və çoxsaylı olurlar. Bu hüceyrələrin sitoplazması bir qisim elementlərdə nazik bazofil həlqə, bir qismində isə - nüvə ətrafında yerləşən açıq-mavi kəmərvari formada müəyyən edilir. Sitoplazması çox olan hüceyrələrdə onun qovucvari forması fasiləli kənarları nəzərə çarpır.

Hüceyrələr əsasən tək-tək səpələnmiş halda yerləşir. Yaxmalarda bəzi hallarda bu hüceyrələrin kiçik yığımları aşkarlanır. Həmin yığımlar heç bir struktur əmələ gətirmir. Çoxlu sitoplazması olan hüceyrələr isə, bir-birilə sinsitial əlaqədə olan miksomatoz sahələrlə əhatələnmiş, hüceyrə lövhələri əmələ gətirir. Belə sinsitial quruluşlarda sitoplazma qırçınvari formada olur, çox saylı nüvələr isə orada nizamsız yerləşir. Bu variant şişlər üçün əksər hüceyrələrin bölünmə dövründə olduğu aşkarlanır. Bu zaman tipik mitozlarla yanaşı atipik mitozlar da görünür. Atipik mitozlu hüceyrələrin nüvələri eybəcər forma alırlar (şək.2).



**Şək.2. Bədxassəli fibroz histiositoma. Miksoid variant.**  
**Boyaq: tionin. Böyütmə: ok 12, ob.40**

3. *Yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositomanın nəhəng hüceyrəli variantı.* Bizim tədqiqatımızda, bu tip patologiyalar 16 (15,4%) müayinə təşkil etmişdir. Bu variant yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositoma üçün xarakterik olan əlamətlər toplusuna malikdir, müxtəlif forma və ölçülərlə xarakterizə olunur. Bu patologiyada qəribə formalı hüceyrələrlə yanaşı, çoxnüvəli nəhəng hüceyrələr də rast gəlinir. Çoxsaylı hipertrofik nüvəcikləri olan nüvəli hüceyrələrdə polimorfizm daha aydın seçilir. Nüvələr adətən iri, qeyri-düzgün oval, girdə, paxlavari, çöpvari və eybəcər formada olur, hüceyrənin mərkəzində yerləşirlər. Hüceyrələrdə nüvə sitoplazma nisbəti, nüvə ölçülərinin böyüməsi hesabına dəyişmişdir. Bəzi hüceyrələrdə nüvə o dərəcədə böyümüşdür ki, sitoplazma yalnız hüceyrə çixıntılarında qeydə alınır. Xromatin nüvənin içərisini doldurmuşdur, əksər hüceyrələrdə isə qeydə alınmır. Nüvələrdə xromatin ya kütlələr halında, ya nizamsız saplar halında, ya da yumaqcığa bənzər kobud liflər halında müəyyən edilir. Nüvələrin boyanması da müxtəlifdir. Belə ki, hiperxrom boyanmış nüvələrlə yanaşı açıq rəngli nüvələr də qeydə alınır. Bəzi hüceyrələrdə nüvəciklər göy tonda, nüvələr isə - tünd göy ləkə halında aşkarlanırlar. Əksər hüceyrələrin sitoplazması çoxdur, qeyri-homogendir, bazofil tonun müxtəlif intensivliyində (açıq-mavidən tünd-göyə qədər) boyanırlar. Bu patologiyada hüceyrələr əsasən səpələnmiş halda yerləşir (şək.3).

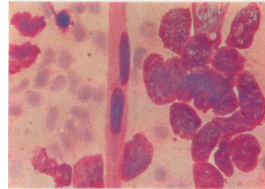


**Şək.3. Bədxassəli fibroz histiositoma. Nəhəng hüceyrəli variant.**  
**Boyaq: tionin. Böyütmə: ok 12, ob.40**



4. *Yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositomanın angiomatoid variantı*. Bizim tədqiqatda, bu tip patologiyalar 28 (26,9%) müayinə təşkil etmişdir. Bu patologiyanın əsas sitoloji xüsusiyyəti, hüceyrələrin çox zəif boyanma xüsusiyyətidir.

Hüceyrələr əsasən orta ölçüdə olub, girdə oval formadadırlar. Xromatin kiçik dənələr və ya nazik qısa saplar halında, nüvədə bərabər paylanmışlar. Bəzi nüvələrdə hiperxromatin və axromatin sahələr bir-birilə əvəzləndiyi üçün nüvə şəkli ala-bula görünür. Nüvə konturları düz və aydındır. Hüceyrələrdə nüvəciklər əsasən açıq boyandığı üçün bir sıra hallarda müəyyən edilmir. Sitoplazma boldur, açıq-mavi rəngdədir, bəzi hüceyrələrdə qovucuqlu formadadır. Bəzi hüceyrələrdə sitoplazmanın zəif boyanması hesabına, hüceyrələr ümumi fonda seçilmir. Digər hüceyrələrdə isə sitoplazmada iri boyanmayan sahələr olduğu üçün, sitoplazma bazofil tirlər formasında qeydə alınır (şək.4).



**Şək.4. Bədxassəli fibroz histiositoma. Anjiomatoid variant.**  
**Boyaq: hematoksilin-eozin. Böyütmə: ok 12, ob.40**

Sitoqrammalarda hüceyrələr səpələnmiş halda kütlələrlə, dəstələr və lövhələr halında yerləşirlər. Bəzi hallarda hüceyrə yığımları girdə qaymaqcıqlar halında müəyyən edilir, hüceyrə nüvələri isə periferiyada gül tacına bənzər formada aşkarlanırlar. Mikroskopun kiçik böyüdücüsü ilə yaxmaların sitoloji müayinəsi zamanı çox vaxt kapilyarlar nəzərə çarpır. Kapilyarlar həm hüceyrə yığımları arasında, həm də amorf maddədə qeydə alınır. Bəzi hallarda kapilyarlar ətrafında yerləşən və onları kəmərkimi əhatə edən, çox saylı hüceyrə massivləri də seçilir.

Yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositomaların şiş hüceyrələrinin morfoloji xarakteristikasında mitotik rejimin də xüsusi əhəmiyyəti vardır [1]. Mitotik rejim mitozla əlaqələndirən bir sıra parametrlərdən ibarətdir: bura bölünən hüceyrələrin bütün hüceyrələrə olan nisbəti, yəni mitotik aktivliyi xarakterizə edən mitoz indeksi; mitozun ayrı-ayrı mərhələlərində bölünən hüceyrələrin faiz nisbəti; bütün patoloji mitozların ümumi miqdarı; və ayrı-ayrılıqda götürülən patoloji mitozların faiz nisbəti aiddir.

Əksər normal toxumalar üçün mülayim dərəcəli mitotik aktivlik xarakterikdirsə, şiş toxumalarında bu aktivlik çox yüksək qiymətlərlə xarakterizə olunur [2]. Normal hüceyrələrdə profaza və metofaza mərhələlərində, demək olar ki, eyni miqdarda hüceyrələr olur, patoloji mitozların sayı isə çox az miqdar qeydə alınır.

Bizim tədqiqatlarımızla təyin olunmuşdur ki, patoloji mitozların 90% proses metafazada gedir. Yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositoma (YTBFH) zamanı isə metafazanın mitozun digər mərhələlərinə nisbətən, aşkar üstünlüyü, patoloji mitozların miqdarının kəskin artması, mitotik aktivliyin yüksək dərəcəsi müəyyən edilir.

Yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositomalar zamanı əsas sitoloji əlamət patoloji mitozların miqdarının kəskin artması ilə yanaşı onların müxtəlif növlərinin meydana çıxmasıdır. Bu zaman əsas proseslər metafazada gedir. Bir-birinə yapışmış və ya hiperspirallaşmış xromosomların yüksək faizi aşkarlanır, xromosom və onların fraqmentləri metafazada ilişib qalırlar. Bu zaman üçqruplu metafazalar, səpələnmiş və kütləvi fraqmentasiyaya uğramış xromosomlu metafazalar müəyyən edilir. Mitoz prosesi isə asimmetrik, çöxqütüblü və monosentrik olur.

Qeyd edilən mitotik rejim pozğunluqları, yumşaq toxuma mənşəli fibrohistsitar şişlər (YTFHŞ) zamanı yaranan maliqnezasiya və ya şişönü proseslərinin proqnostik qiymətləndirilməsindən əlavə erkən diaqnostik markeri kimi istifadə edilə bilər. Belə ki, mitotik rejimin pozğunluqları nə qədər çox müəyyənləşsə YTFHŞ kliniki gedişi və proqnozu daha qeyri-qənaətbəxş olur. Mitotik rejimin qeyd edilən parametrləri həmçinin yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositomanın şüa və müalicəvi dərman terapiyası zamanı da əhəmiyyətli proqnostik meyar kimi çıxış edir.

Apardığımız tədqiqat nəticəsində aşkar olunmuşdur ki, mitotik indeksin azalması, kütlələr halında mitozu olan hüceyrələrin miqdarının artması, amitoz tiplərinin yüksəlməsi, nəticədə şiş hüceyrəsinin nekrozu və apaptozu, istifadə etdiyimiz terapevtik effektin meyarı kimi çıxış edə bilər.

## ƏDƏBİYYAT

1. Казанцева И.А. - Архив патологии, 1980, №2, с.77-83; 2. Краевский Н.А., Казанцева И.А., Ольховская И.Т. и др. – Архив патологии, 1989, №11, с.16-22; 3. Berardo M., Powers C., Wakely P. et al. – Cancer, 1997, v.81, p.228-237; 4. Gonzalez-Campora R. – Acta Cytol., 2000, v.44, №3, p.337- 343; 5. Kocjan G. Fine needle aspiration cytology: diagnostic principles and dilemmas. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 2006, 239p.; 6. Ramzy I. Clinical cytopathology and aspiration biopsy: Fundamental Principles and Practice. Second edit. Copyright 2001, by The McGraw-Hill Companies, 619p.

## Summary

### CYTOLOGICAL INVESTIGATION OF MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMAS OF SOFT TISSUE

*S.Abdiyeva, H.Muradov*

In 2000-2009 years we carried out the research, among which cytological investigation of soft-tissue malignant fibrous histiocytomas made up 104 (100%) examinations.

In morphological characteristic of tumorous cells of soft-tissue malignant fibrous histiocytoma mitotic mode has a great significance. During malignant fibrous histiocytoma along with jump in quantity of patologic mitosis, the main cytological characteristic appears to be the initiation of its different kinds. At the same time the main processes progress in metaphase. During the conducted research it was revealed that decrease of mitotic index, increase of the quantity of cells with mass mitosis, increase in amitotic types, and as a result necrosis and apoptosis of tumors cells can become criteria of the therapeutic effect applied by us.

\* \* \*

### БОРТЕЗОМИБ (ВЕЛКЕЙД) В ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

*Ю.А.Ахмедов, О.Ф.Фараджев, А.Ю.Алиев, Э.Э.Кязимов*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Множественная миелома (ММ) относится к достаточно часто встречающимся гемобластомам и составляет 10% всех случаев гематологических злокачественных заболеваний и 1% всех злокачественных опухолей [9].

Болеют ММ в основном лица пожилого возраста. Медиана возраста в дебюте заболевания 70 лет, и только 5% пациентов в момент установления диагноза не достигают 40 лет. Однако за последние годы наблюдается тенденция молодого контингента пациентов [1].

Основные клинические проявления ММ связаны с прогрессирующим остеолитическим разрушением костей (боль в костях, патологические переломы), нарушением нормального гемопоза (анемия, склонность к инфекциям и кровотечениям), а также с высоким уровнем М-белка в крови, что может сопровождаться повышением вязкости крови и развитием почечной недостаточности [12]. Как и в ряде других лимфопролиферативных заболеваний при ММ существуют разные формы, значительно отличающиеся по лечебной тактике и прогнозу. Тем не менее общей чертой всех форм ММ является невозможность излечения, поэтому основным критерием эффективности терапии ММ является общая выживаемость [2]. За последнее время результаты лечения больных ММ существенно улучшились: общая 5-летняя выживаемость возрасла с 25% в 1975 г. до 35% в 2005 г. [3].

На современном этапе химиотерапевтические средства, традиционно используемые для лечения ММ полностью не утратили своего значения, но область их применения значительно сузилась. Всё большее значение придаётся новым лекарственным препаратам в частности бортезомибу (Велкейд), проявившему выраженную противоопухолевую активность [4]. Бортезомиб является высокоселективным ингибитором активности протеосомы 26S и представляет собой модифицированную борную кислоту. Протеосома 26S присутствует в ядре и цитозоле всех эукариотических клеток и является ключевым компонентом, катализирующим расщепление основных белков, участвующих в управлении жизненным циклом клеток. Бортезомиб ингибирует химотрипсиноподобное действие протеосомы, вызывает торможение протеолиза и приводит к

апоптозу. Миеломные клетки почти в тысячу раз более восприимчивы к апоптозу, вызванному бортезамибом, чем нормальные клетки [5,6]. Клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность бортезамиба как при рефрактерных рецидивирующих формах ММ, так и в индукционной терапии. По результатам различных исследовательских групп назначение бортезамиб-содержащих комбинаций у больных ММ позволило получить отчётливый положительный ответ в 70-90% случаев [8]. J.Narousseau и соавт. в качестве терапии у 400 больных ММ использовали 2 программы терапии: комбинация бортезамиб+дексаметазон и схема VAD. Авторы отметили явные преимущества бортезамиба 21,3% полных ремиссий и 46,7% частичных, в то время, при использовании схемы VAD 8,3% и 18,6%, соответственно. По данным M.-V.Mateos и соавт., общий ответ при использовании схемы VMP (Мелфелан, преднизалон, бортезамиб) количество полных ремиссий составило 35%, а при MP (Мелфелан, преднизалон) – всего 5%, частичная ремиссия - 54% и 14,6%, а 2-летняя общая выживаемость – 82,6% и 69,5%, соответственно [7].

Ранее нами неоднократно отмечались положительные результаты при применении бортезамиба у больных с рецидивами ММ, но в последнее время появляется всё больше публикаций о применении бортезамиба в первой линии терапии.

В настоящей работе приведены результаты нашего первого опыта лечения бортезамибом больных с впервые выявленной ММ.

Под нашим наблюдением находилось 37 больных у которых диагноз ММ был установлен впервые. Диагноз подтверждался результатами миелограммы (содержание плазматических клеток более 6%, рентгенографией, КТ или МРТ костей скелета, радионуклидным исследованием, высоким содержанием М-белка (парапротеина) в сыворотке крови, наличием патологического белка Бенс-Джонса в моче).

15 больному ММ была назначена комбинация VD (Велкейд 1,3 мг/м в/в 1,4,8,11 дни + Дексаметазон 20 мг внутрь 1,2,4,5,8,9,11,12 дни) и 16 больным назначена комбинация VMP (Велкейд 1.3 мг/м в/в 1,4,8,11 дни, Мелфелан 6 мг/м внутрь 1-4 дни + Преднизалон 60 мг/м внутрь 1-4 дни). На момент оценки результатов каждый больной получил от 3 до 6 курсов. Результаты лечения оценивали с использованием критериев EBMT. Выделяли полную ремиссию (ПР), частичную ремиссию (ЧР), стабилизацию процесса (СП). Результаты были следующие.

При применении программы VD объективный эффект (ПР+ЧР+СП) был отмечен у 10 (66,6%), при этом у 5 (33,3%) была получена ПР, у 3 (20%) - ЧР, и у 2 (13,3%) - СП. У 5 (33,3%) больных добиться положительного ответа не удалось. В группу больных вошло 9 женщин и 6 мужчин. Оказалось, что из 10 больных ответивших на лечение было 7 (77,7%) женщин и 3 (50%) мужчин.

Выяснилось также, что ответ наблюдался у 7 (77,7%) из 9 больных у которых не было неблагоприятных факторов, и только у 3 (50%) из 6 больных с наличием неблагоприятных факторов (высокий уровень В2МГ, больше 5,5 мг/мл, содержание плазматических клеток в костном мозге более 50%, низкое содержание альбумина менее 3,5 г/дл). С нарушением функции почек было 3 пациента у 2 из которых ответа на лечение не было, а у одного отмечалась СП.

**Таблица 1. Эффективность Велкейда в комбинации с дексаметазоном**

Ответ на лечение	Число больных	%
Полная ремиссия	5	33,3
Частичная ремиссия	3	20
Стабилизация процесса	2	13,4
Прогрессирование заболевания	5	33,3

У 11 больных была использована программа VMP ответ на лечение получен у 8 (72,7%) больных, при этом у 4 (36,4%) получена ПР, у 2 (18,2%) - ЧР, у 2 (18,2%) - СП и только у 3 (27,3%) лечение оказалось не эффективным. В группе было 6 женщин и 5 мужчин. Оказалось что из 8 больных ответивших на лечение 5 (83,3%) было женщин и 3 (60 %) мужчин.

Эффект был получен у 6 (85,7%) из 7 больных в группе с благоприятным прогнозом у 2 (50%) из 4 больных с наличием неблагоприятных факторов. У 3 больных не давших ответа на

проводимое лечение наблюдались неблагоприятные факторы или было нарушение функции почек.

**Таблица 2. Эффективность Велкейда в комбинации с мелфелан+преднизалон**

Ответ на лечение	Число больных	%
Полная ремиссия	4	36,4
Частичная ремиссия	2	18,2
Стабилизация процесса	2	18,2
Прогрессирование заболевания	3	27,2

11 больным была проведена ПХТ по схеме VAD (Винкристин 0.5 мг в/в 1-4 дни, Доксорубин 9 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-4 дни Дексаметазон 40 мг внутрь 1-4 дни). Эффект был отмечен у 5 (45,5%) из них у 1 (9,1%) ПР, у 2 (18,2%) - ЧР и у 2 (18,2%) - СП. В то же время у 6 больных не смотря на проводимое лечение отмечалось прогрессирование заболевания.

**Таблица 3. Эффективность ПХТ по схеме VAD**

Ответ на лечение	Число больных	%
Полная ремиссия	1	9,1
Частичная ремиссия	2	18,2
Стабилизация процесса	2	18,2
Прогрессирование заболевания	6	54,5

Переносимость бортезомиба (Велкейд) в целом вполне удовлетворительна. Независимо от проводимой программы чаще всего наблюдался астенический синдром (усталость, слабость, недомогание). Значительно реже встречались гастроинтестинальные проявления (тошнота, рвота, диарея, боль в животе). Частым осложнением была периферическая нейропатия, которая наблюдалась у 32,8% больных. Из других неблагоприятных побочных явлений мы наблюдали инфекционные осложнения, среди которых преобладал herpes zoster. У больных на фоне применения Велкейда анемия, нейтропения, тромбоцитопения, причём в группе больных получавших лечение по программе VD анемия и нейтропения была менее выраженной, а тромбоцитопения вообще не наблюдалась.

**Таблица 4. Наиболее часто наблюдавшиеся нежелательные явления при применении бортезомиб-содержащих комбинаций**

Тошнота	28,4%
Диарея	15,7%
Запор	12,4%
Рвота	3,1%
Нейтропения	33,4%
Тромбоцитопения	16,4%
Анемия	27,6%
Повышение температуры тела	13,9%
Периферическая нейропатия	32,8%
Бессонница	19,6%
Головная боль	18,5%
Инфекционные осложнения (herpes zoster)	14,3%

Как и в других исследовательских группах у нас отмечают отчётливые преимущества бортезомиб-содержащих схем перед VAD. Проведённый анализ показал, что 1-летняя выживаемость больных получавших лечение по программе VMP и VD составила 92%, а по схеме VAD – всего лишь 73%. Получаемый ответ при схеме VAD в отличие от программ VD и VMP чаще характеризуется достижением ЧР и СП и значительно реже ПР.

Бортезамиб-содержащие комбинации оказались эффективными даже при наличии факторов неблагоприятного прогноза в 50% случаев.

Таким образом, широкий спектр эффективности и благоприятный токсический профиль бортезамиба (Велкейд) позволяет рассматривать бортезамиб-содержащие комбинации в качестве программы выбора в терапии больных с первично выявленной ММ, как в благоприятной, так и в неблагоприятной прогностической группах [10,11].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Руководство по гематологии. М., 2003, т.2, с.170-171;
2. Бессмельцев С.С., Стельмащенко Л.В. и др. – Вестник гематологии, 2007, №1, с.16-23;
3. Мелкова К.Н., Обухова Е.Е. - Клиническая геронтология, 2002, т.8, №1, с.43-51;
4. Barlogie B., Anderson K. et al. - J.Clin.Oncol., 2006, v.24, p.929-936;
5. Blade J., Fontanillas M. et al. – Hematology, 2001, №2, p.272-278;
6. Harousseau J., Attal M. et al. – Haematologica, 2006, v.91, p.1498-1505;
7. Jagannath S., Durie B. et al. - Br. J. Haematol., 2005, v.129, p.776-783;
8. Kyle R., Rajrumar S. - Blood, 2008, v.111, №6, p.2962-2672;
9. Mateos M., Htrnndez J. et al. – Haematologica, 2008, v.93, №4, p.560-565;
10. Richardson P., Sonnevold P. et al. - N. Engl. J Med., 2005, v.352, p.2487-2498;
11. Richardson P., Mitsiades C. et al. - Expert Rev. Anticancer Ther., 2008, №8, p.1053-1072;
12. San Miguel J., Schlag R. et al. - N. Engl. J Med., 2008, v.359, p.906-917.

#### Summary

#### THE RESULTS OF USING VELCADE IN THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

*Y.Ahmedov, O.Farajev, A.Aliev, E.Kazimov*

We used the bortezomib (velcade) plus dexametazon (VD) or velcade plus MP(VMP) or VAD in 37 previously untreated patients with multiple myeloma. The patients had median age 66 years (45-75 years). For patients who received VD the overall response rate was 66,6%, 33,3% patients achieved CR. For patients who received VMP the overall response rate was 72,7%, 36,4% patients achieved CR. For patients who received VAD the overall response rate was 45,5%, 9,1% patients achieved CR. VD and VMP may overcome the poor prognostic impact of various factors, particularly elevated 2-microglobulin or lactate dehydrogenase levels, advanced age, bone marrow plasma cell infiltration 40% or more. Side effects were predictable and manageable. Serious adverse events were rare.

\* \* \*

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕЛКЕЙДА У БОЛЬНЫХ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ ИЗ КЛЕТОК ЗОНЫ МАНТИИ

*О.Ф.Фараджев, А.Ю.Алиев, Ю.А.Ахмедов, Э.Э.Казимов*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Разнообразие клинико-морфоиммунологических вариантов неходжкинских лимфом (НХЛ) ставит перед онкогематологами широкий круг проблем. При наиболее распространенных вариантах НХЛ (диффузные В-крупноклеточные, фолликулярные) внедрение в практику анти-CD20 моноклональных антител - ритуксимаба (Мабтера) - не только продемонстрировало отчетливое улучшение непосредственных результатов терапии, но и оказало положительное действие на общую выживаемость больных. Это позволило обоснованно считать, что в настоящее время для этих вариантов НХЛ изменены стандарты терапии I линии: схема СНОР заменена на R-СНОР (ритуксимаб + СНОР) при диффузных В-крупноклеточных НХЛ, а схема СVP - на R-СVP (ритуксимаб + СVP) при фолликулярных НХЛ.

Но большую терапевтическую проблему составляют рецидивы и рефрактерные формы лимфом зоны мантии (ЛЗМ). Многочисленные попытки улучшения результатов продолжают быть предметом поиска. Однако появление ингибитора протеасом бортезамиба (Велкейд) и предварительные результаты его использования в этой прогностически неблагоприятной группе больных обнадеживают и требуют акцентирования внимания онкогематологов.

Бортезомиб - это новый, первый в своем классе, ингибитор активности протеосом, который специально разработан для подавления активности химоотрипсина протеосомы 26S клеток млекопитающих [1].

Протеосома 26S - это крупный белковый комплекс, расщепляющий белки, связанные с убиквитином. Убиквитин-протеосомный путь (УПП) играет ключевую роль в регуляции метаболизма отдельных белков, поддерживая внутриклеточный гомеостаз. Многие расщепляемые протеосомой белки имеют критическое значение для контроля внутриклеточных процессов, включая правильное прохождение клеточного цикла, деление и выживание клеток. Подавление активности протеосомы 26S предотвращает направленный протеолиз и тем самым влияет на многие внутриклеточные каскады реакций передачи сигнала.

Бортезомиб угнетает функцию протеосомы 26S за счет тесного обратимого связывания с треониновым остатком химоотрипсина, входящего в ферментативный комплекс протеосомы. Этого связывания достаточно для блокады активности также всех остальных ферментов протеосомы (трипсина и глутамилпротеазы). Протеосома 26S существует по крайней мере в 2 изоформах. Бортезомиб одинаково подавляет активность обеих изоформ и проявляет фармакологическое действие независимо от состава протеосомы 26S [10].

В предклинических исследованиях показано, что вызываемое бортезомибом угнетение активности протеосомы предотвращает расщепление внутриклеточных белков, что влияет на многие пути передачи сигнала в клетке. Поскольку пролиферация, метастазирование и выживание опухолевых клеток зависят от белков, расщепляемых в протеосоме, то нарушение этих каскадов реакций может приводить к гибели клеток и торможению опухолевого роста.

Первоначальное использование Велкейда при разных вариантах НХЛ позволило предположить целесообразность его изучения при лимфоме зоны мантии. Это было подтверждено в 2005-2006 гг. рядом публикаций, анализирующих как небольшой собственный опыт исследователей, так и результаты многоцентрового исследования II фазы.

**Таблица 1. Резюме последних данных о применении Велкейда при мантийно-клеточной лимфоме**

Исследование	Доза Велкейда*	n†	ПР/неподтвержденная ПР	ЧР	ПР + ЧР
Goу и соавт. (2005a)	1,5 мг/м <sup>2</sup>	29	6 (21%)	6 (21%)	41%
O'Connor и соавт. (2005a; 2005b; 2005c)	1,5 мг/м <sup>2</sup>	37	3/2 (14%)	10 (27%)	40%
Strauss и соавт. (2005).	1,3 мг/м <sup>2</sup>	24	1 (4%)	6 (25%)	29%

*Примечание: \* Путем болюсной внутривенной инъекции в 1, 4, 8, 11 дни 21-дневного цикла; † - пригодные для анализа больные; # - промежуточный анализ.*

В предклинических исследованиях показана активность Велкейда в культурах клеток ЛЗМ и в моделях ЛЗМ на животных при применении его изолированно и в комбинации с другими препаратами, в частности доксорубицином, винкристином, ритуксимабом и цитарабином [4,5,6,7,8].

Данные, полученные в условиях *in vitro*, также позволяют предположить, что Велкейд может повышать чувствительность резистентных клеток ЛЗМ к апоптотическому действию химиопрепаратов [7,11].

R.Fisher [3] подводит итоги исследования II фазы по применению бортезомиба в виде монотерапии (1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни, 21-й дневный цикл). В исследование включено 155 пациентов, ранее леченных антрациклинсодержащими схемами.

Авторы констатируют возможность достижения эффекта у трети больных (33%, включая 8% полных ремиссий). Длительность ремиссии составила 9,2 мес. (медиана), время до прогрессирования - 6,2 мес. (медиана), а медиана общей выживаемости не достигнута при длительности наблюдения 13,4 мес. Токсические проявления были схожи с установленными при лечении

бортезомибом рецидива множественной миеломы. Наиболее часто отмечены периферическая нейропатия (III-IV степень) - 13% и тромбоцитопения (11%).

Эти данные подтверждают активность бортезомиба при рецидивах и рефрактерных вариантах ЛЗМ.

В исследовании в рамках II фазы клинических испытаний Велкейда с участием больных рецидивирующей фолликулярной НХЛ и ЛЗМ общая частота эффекта среди 37 пригодных для анализа больных лимфомы зоны мантии составила 40% (ПР-3, неподтверждено ПР-2, ЧР-10 случаев). В группе 16 пациентов с фолликулярной лимфомой частота общего ответа составила 56% (ПР-1, неподтверждено ПР-1, ЧР-7 случаев) [3,7].

Оправданно желание исследователей увеличить эффективность таргетной иммунотерапии за счет воздействия на несколько биологических мишеней. Мировая практика располагает опытом применения одномоментно ингибитора протеасом (Велкейд) и анти CD-20 моноклональных антител (Мабтера).

Drash и соавт. апробировали комбинацию BORID: бортезомиб - 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни, ритуксимаб - 375 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, дексаметазон - 40 мг *per os* в 1-4 дни [2]. Все 14 пациентов (в возрасте 48-75 лет, средний возраст - 69 лет) ранее получали антрациклинсодержащие схемы (12 больных с ритуксимабом, у 4 больных была использована высокодозная химиотерапия с кратковременным эффектом). Оценена терапия у 12 пациентов, из которых эффект достигнут у 9 (ПР-3, ЧР-6), стабилизация отмечена в 2 случаях. Безрецидивная выживаемость равна 6, 11, 14 мес.; три пациента наблюдаются без прогрессирования 6 мес. от начала лечения. Токсичность схемы умеренная: периферическая нейропатия - 3 случая, инфекционные осложнения (Zoster H., бактериальная пневмония, кандидоз слизистых оболочек) - 4 случая, тромбоцитопения III степени (без геморрагического синдрома) - 2 наблюдения. Все побочные эффекты контролировались стандартной поддерживающей терапией и адекватным удлинением интервала между курсами. Использование схемы BORID позволяет надеяться на успех у пациентов с Ранее интенсивно лечеными ЛЗМ.

Заслуживает внимания исследование I.Pham [9]. Авторы показали в опытах *in vitro*, что при использовании бортезомиба и нового jak2-ингибитора WP-1130 подавляется рост клеток и индуцируется апоптоз при классическом и бластоидном варианте лимфомы зоны мантии.

В настоящем исследовании изучались эффекты лечения препаратом Велкейд у пациентов с рецидивирующей или не поддающейся традиционному лечению лимфом из зоны (ЛЗМ).

В исследовании изучались эффекты лечения препаратом велкейд находящиеся в лечении в отделении гематологии в Национальном Центре Онкологии в 2008-2009 г.

Больные были в возрасте от 49 до 76 лет. Из них мужчин было 5 (62,5%), женщин-3 (37,5%) больных. Все пациенты до лечения с Велкейдом получали от 4 до 6 курсов антрациклинсодержащие схемы (5 больных с Ритуксимабом).

У большинство больных (6 больных - 75%) болезнь рецидивировала после последнего курса лечения.

Пациентам был назначен Велкейд в дозировке 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1,4,8, и 11-й дни, затем следовал перерыв на 21 дней. Всего больным было проведено лечение с Велкейдом от 4 до 6 курсов в сочетании с дексаметазоном.

**Таблица 2. Результаты лечения**

Эффект лечения	Число больных	%
Полная, частичная ремиссия	3	37,5
Стабилизация	3	37,5
Прогрессирование	2	25

Из 8 больных, несмотря на проведенное лечение, прогрессирование наблюдалось у 2 больных (25%).

Из 8 больных с ЛЗМ, получивших лечение Велкейдом, 3 пациента (37,5%) полностью или частично отреагировали на лечение. Кроме этого, 3 (37,5%) из 8 больных, также наблюдалось стабилизация. У этих пациентов наблюдалось облегчение симптомов болезни.

**Таблица 3. Побочные действия**

Побочные действия	Число больных	%
Периферическая нейропатия	5	62,5%
Раздражение конъюнктивы, слезоточивость	4	50%
Герпес, постгерпетическая невралгия	4	50%
Лейкопения, тромбоцитопения	2	25%

Побочные действия Велкейда:

У 5 (62,5%) больных было отмечено периферическая нейропатия.

У 4 (50%) больных было отмечено раздражение конъюнктивы.

У 4 (50%) больных было отмечено герпес, постгерпетическая невралгия

У 2 (25%) больных было отмечено незначительная лейкопения и тромбоцитопения.

Все эти побочные эффекты были устранены.

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают эффективность применения Велкейда во второй линии терапии больных с ЛЗМ, лечение сопровождается предсказуемыми и устранимыми побочными эффектами.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Chiarte R., Budel L., Skolnik J. et al. – Blood, 2000, v.95, p.619-626;
2. Drash I., Kaufmann H., Pichelmayer O. et al. – Blood, 2006, v.108, №11, abs.2753;
3. Fisher R. - J of Clin. Oncology, 2006, v.24, №30, p.4867-4874;
4. Goy A., Barkoh B. et al. – Blood, 2004, v.104, abs.1387;
5. Hutter G., Zimmermann Y., Weinkauff M. et al. – Blood, 2004, v.104, abs.2287;
6. Maharaj L., Strauss S., Stec J. – Blood, 2004, v.104, abs.3294;
7. O'Connor O. - J of Clin. Oncology, 2005, v.23, p.676-684;
8. Pastore A., Rieken M., Weigert O. et al. – Blood, 2005, v.106, №11, abs.2409;
9. Pham I., Tamayo A., Yoshimura L. et al. Blood, 2006, v.108, №11, abs.2512;
10. Wadehra N., Lin T., Ryan T. et al. – Blood, 2005, v.106, №11, abs.2407;
11. Weigert O., Rieken M., Pastore A. et al. - Annals of Oncology, 2005, v.16, suppl.5, abs.149.

### S u m m a r y

#### THE RESULTS OF USING VELCADE IN THE TREATMENT OF MENTLE CELL LYMPHOMA

*O.Farajev, A.Aliev, Y.Ahmedov, E.Kazimov*

There are results of using Velcade in the treatment of Mentle Cell Lymphoma, by dates of Hematology department of the National oncological centre. Received results verify the efficacy of using Velcade in the second and following lines therapy of Mentle Cell Lymphoma.

\* \* \*

#### KƏSKİN LİMFİBLAST LEYKOZUN MÜALİCƏSİNİN KONSOLIDASIYA PERİODUNDAN ALINMIŞ İLKİN NƏTİCƏLƏRİN ÖYRƏNİLMƏSİ

*ME.S.Babayev, N.R.Əliyeva, J.S.Abbasova, S.R.Sultanova, A.M.Əhmədova, K.E.Mehdiyeva  
ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutu, Bakı ş.*

Kəskin limfoblast leykoz qanyaranma sisteminin uşaqlar arasında ən geniş yayılmış onkoloji xəstəliyidir. Xəstəlik zamanı sümük iliyinin şiş hüceyrələri ilə tutulması normal qanyaranmanın pozulmasına və bununla bağlı müxtəlif kliniki əlamətlərin – anemiya, hemorragik sindrom və infeksiya ağırlaşmalarının üzə çıxmasına səbəb olur [1,2,7,8,9,10]. Göstərilən simptomların aradan götürülməsi üçün həm simptomatik, həm də kimya preparatları üzərində qurulmuş bazis terapiyadan istifadə olunur. Bu terapiya müalicənin bütün etaplarında – induksiya, konsolidasiya və saxlayıcı terapiya etaplarında aparılır. Sümük iliyinin şiş hüceyrələrindən (blast hüceyrələrindən) azad edilməsi məqsədi ilə tətbiq edilən kimya preparatları həmin hüceyrələri məhv etməklə yanaşı sağlam hüceyrə və toxumalara da təsir edərək orqanizimdə sitostatik toksiki, depression və ikincili infeksiya ağırlaşmalarının yaranmasına səbəb olur. Bu halların induksiya periodunda baş vermə tezliyi, gedişi, ağırlığı və nəticələri haqqında bundan əvvəlki publikasiyalarımızda ətraflı məlumat vermişik [3,4,5,6]. Bu dəfəki işimizdə



isə məqsəd induksiyadan sonrakı etapda - konsolidasiya etapında yaranan problemlərin öyrənilməsi-dir.

Tədqiqat Azərbaycan ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun əməkdaşları tərəfindən Respublika Klinik Uşaq Xəstəxanasında aparılmışdır.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Tədqiqat qrupuna aşağıdakı xəstələr daxil olmuşlar:

- Hər iki cinsdən olan 0-15 yaş həddində birincili KLL L<sub>1</sub> və L<sub>2</sub> variant diaqnozlu.
- Digər xəstəliklər üzrə sitostatik müalicə almamış
- Başqa onkoloji xəstəliyi və digər ağır patologiyası olmayan
- Hər 2 qrupdan (standart və risk qrupu) olan
- İnduksiya kursundan sonra tam remissiya alınmış xəstələr.

Tədqiqat qrupumuza 16 xəstə daxil olmuşdur. Onlardan 10 – oğlan, 6 – qızıdır. Xəstələrin yaş intervalı 1,4 ilə 15 yaş arası olmuşdur (mediana – 7 yaş). 12 xəstə standart qrupa, 4 isə - risk qrupuna daxil olmuşdur. 12 xəstə müalicəni bizim klinikada, 4 xəstə - xaricdə (3 - Minsk, 1 - Moskva şəhərində) almışdır.

Xəstələrin müayinəsində ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun və Respublika Klinik Uşaq Xəstəxanasının ümumi klinik, biokimyəvi, morfoloji, sitokimyəvi laborator xidməti ilə yanaşı, instrumental tədqiqat müayinə metodlarından, eləcə də müxtəlif qeyri-hematoloq mütəxəssislərin konsultasiyasından istifadə edilmişdir.

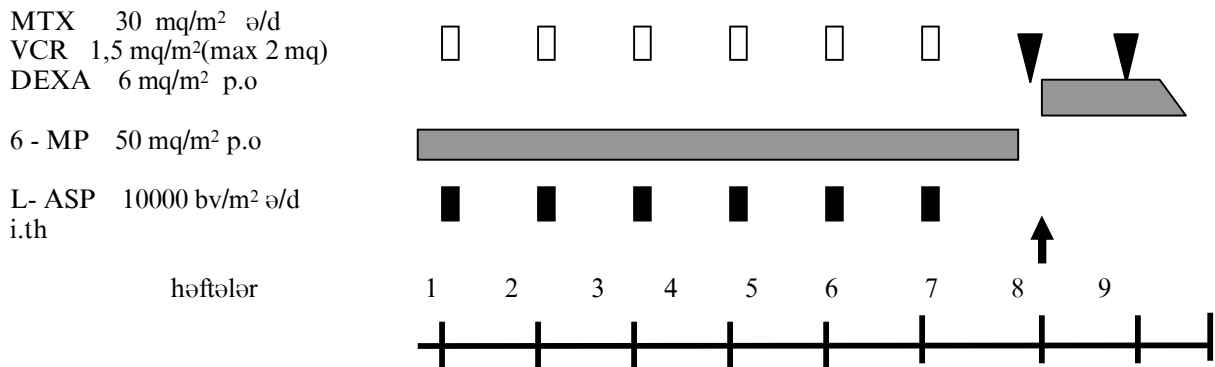
Xəstəliyin gedişinə nəzarətdə aşağıdakı müayinələrdən istifadə edilmişdir: periferik qanın ümumi analizi, sümük iliynin morfoloji müayinəsi, blast hüceyrələrinin sitokimyəvi müayinəsi, likvorun sito-morfoloji müayinəsi, qanın biokimyəvi müayinəsi, EKQ, ExoKQ, daxili orqanların ultrasəs müayinəsi, döş qəfəsinin rentqenogramması və digər müayinələr.

Müalicə Moskva-Berlin-91 proqramı üzrə aparılmışdır. Tədqiqatın nəticələrinə keçməzdən öncə konsolidasiya kursu haqqında qısaca məlumat vermək istəyirik (sxem: ALL-MB-91 KONSOLIDIERUNG S). Konsolidasiya kursu biri-birini təkrarlayan, hər biri 8 həftədən ibarət olan 3 protokoldan ibarətdir.

Birinci protokol induksiya kursu tam remissiya ilə başa çatdıqdan 1 həftə sonra başlanır.

2 protokol isə ardıcıl olaraq fasiləsiz aparılır. Bu zaman kimya preparatları aşağıdakı dozada və ardıcılıqda verilir: gündəlik 6-merkaptopurin 50 mq/m<sup>2</sup> per os, hər həftənin 1-ci günü – əzələyə vurulmaqla Metotreksat 30 mq/m<sup>2</sup>, 2-ci günü – L-Asparaqinaza 10000 bv/m<sup>2</sup>. 6 həftə davam edən bu kurs sonra 2 həftəlik deksametazon 6 mq/m<sup>2</sup> per os və hər həftənin 1-ci günü venaya yeridilən Vinkristin 1,5 mq/m<sup>2</sup> terapiyasını təşkil edən reinduksiya kursu ilə əvəz edilir. Reinduksiya kursunun əvvəlində onurğa kanalının kontrol punksiyası və 3 preparatla sanasiyası aparılır (cədv.1). Qeyd etmək lazımdır ki, konsolidasiya kursu standart və risk qrupları üçün fərqlidir. Belə ki, risk qrupunda əlavə olaraq birinci konsolidasiya kursunun 1,4,7-ci, ikinci konsolidasiya kursunun 1,4-cü həftələrinin ilk günündə Daunorubisin 30mq/m<sup>2</sup> venaya yeridilir (sxemdə bu qeyd edilməyib). Digər fərq isə onurğa kanalına yeridilən sitozaın dozasıdır ki, bu da tabloda aydın göstərilmişdir.

#### ALL - MB - 91 KONSOLIDIERUNG S



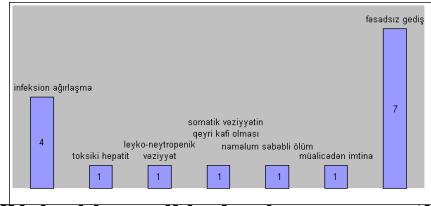
**Cədvəl 1. İntratekal preparatların dozalanması**

Preparatlar	Yaş (il)		
	Doza (mq)		
	1	2	3-dən yuxarı
Sitozar	20-30*	26-40*	30-50*
Metatreksat	8	10	12
Deksametazon	2	2	2

**Əlavə:** \* Risk qrupu üçün seçilmiş doza

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Konsolidasiya kurslarının gedişinə daha aydın nəzarət etmək üçün onları ayrı –ayrılıqda şərh etməyi qərarlaşdırdıq:

**Birinci konsolidasiya kursu** 1 xəstə istisna olmaqla bütün hallarda vaxtında başlamışdır. Həmin xəstədə 6 günlük yubanmanın səbəbi hərərətlə keçən kəskin farinqit, aftoz stomatit və polineyropatiya olmuşdur (şək.1).



**Şək.1. Birinci konsolidasiya kursunun nəticələri**

Digər xəstələrin beşində kursun 4-7-ci həftələri arasında kimya terapiyaya məcburi fasilə verilmişdir. Səbəb 1 xəstədə ümumi zəiflik, iştahsızlıq və dərman qəbulundan imtina olmuşdur. 4 xəstədə fasiləyə səbəb yüksək hərərətlə keçən infeksiya olmuşdur ki, birinci halda aftoz stomatit, ikinci halda KRVI, üçüncü halda mərkəzi kateterin infeksiyalaşması, 4-cü halda isə kəskin leyko-neytropenik vəziyyət qeyd edilmişdir. Bütün hallarda geniş spektrli antibiotiklərdən, əsasən də seftriakson, ampisillin sulbaktamdan istifadə edilmişdir. Kəskin leyko-neytropenik vəziyyətdə əlavə olaraq koloniya stimulyasiya edən faktordan - neyroqendən, istifadə edilmişdir. Kimya terapiyaya fasilə müddəti 6-14 gün çəkmişdir.

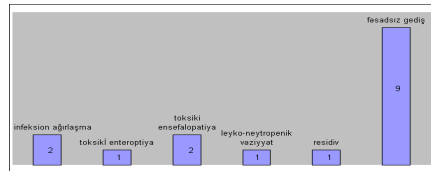
1 xəstədə reinduksiya ilk Vinkristin vurulmasından 3 gün sonra qarında ağrılar, qusma – əvvəlcə adi, sonra isə qanlı möhtəviyyətlə müşahidə edilmişdir. Uşaq xəstəxanaya çatdırıldıqdan 2 saat sonra tələf olmuşdur. Ölümün səbəbi məlum olmamışdır.

1 xəstədə reinduksiyanın ikinci Vinkristini vurulmayıb. Səbəb yaranmış sitopenik vəziyyət və toksiki hepatit olmuşdur. Hepatoprotektor, antibakterial, əvəzedici terapiya - eritrosit və trombosit kütlələri köçürülməsi fonunda kimya terapiya davam etdirilmişdir.

Birinci konsolidasiya kursunu 7 xəstə vaxtında və maneəsiz keçirmişdir (43,75%).

1 xəstə kursun ortasında müalicəni maddi səbəbdən birdəfəlik dayandırmaqlı olmuşdur. Sonradan bu xəstə tələf olmuşdur.

**İkinci konsolidasiya kursu.** Kursu başlayan 14 xəstənin heç birində yubanma olmayıb (şək.2.)



**Şək.2. İkinci konsolidasiya kursunda rast gəlmə halları**

Kursun gedişində 5 xəstədə arzuolunmaz hallar müşahidə olunub: 1 xəstədə yüksək hərərət və ümumi intoksikasiya ilə müşayiət olunan neytropenik vəziyyət qeyd olunub. İnfeksiya ocağı aşkara çıxarılmasa da kimya terapiyaya 1 həftəlik fasilə verilməklə aparılan antibakterial və geniş spektrli antifungal terapiya vəziyyəti stabilləşdirmişdir və müalicə kursu davam etdirilib.

Digər xəstədə kursun ikinci həftəsində inkişaf edən anemiya (Hb - 56q/l) ilə yanaşı enteropatiya müşahidə edilmişdir. Qanın biokimyəvi göstəriciləri - transaminaza, amilaza, diastaza norma daxilində olmuşdur. Polikimya terapiya dayandırılıb. Bağırsaqlara yerli təsiredici preparatlar (lineks, enteroseptol, baktisubtil) təyin edilib, yüngül dezintoksikasiya və ümum möhkəmləndirici terapiyadan istifadə edilib. 2 dəfə eritrosit kütləsi köçürülüb. 1 həftə davam edən bu müalicə tam yaxşılaşma ilə baş çatmışdır. Kursun beşinci həftəsində bu xəstədə normal hərərət və hemoqlobin fonunda (Hb – 110 q/l) kəskin nevroloji simptomlar aşkara çıxıb. Yuxululuq, süslük periodik qıcolmalarla əvəzlənmişdir. Likvorun müayinəsi neyroleykozu inkar etmişdir. Qanın biokimyəvi müayinəsində hipoproteinemiya (ümumi zülal – 50q/l), hipokalsemiya (1,98 mkmol/l) qeyd edilib. Nevropatoloqun konsultasiyasına əsasən xəstəyə Toksik ensefalopatiya diaqnozu qoyulub. Təyinat üzrə aparılan müalicə xəstənin

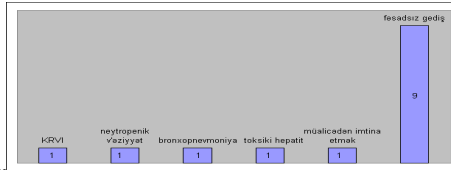
tam yaxşılaşmasına və 3 günlük yaranmış fasilədən sonra kimya terapiyanın davam etdirilməsinə imkan vermişdir.

Bu etapda daha 1 xəstədə Toksik ensefalopatiya + Herpes labialis müşahidə edilib. Müvafiq müalicə fonunda simptomlar ötmüş, müalicə fasiləsiz davam etdirilmişdir.

Dördüncü xəstədə yerli müalicə ilə ötən aftoz stomatit qeyd edilmişdir.

1 xəstədə kursun ortalarında yüksək hərarət, intoksikasiya, yaş və bəlgəmli öskürək ilə müşayiət olunan Kəskin bronxit aşkara çıxarılmışdır. Kimya terapiyaya 2 həftəlik fasilə verilmişdir. Antibakterial müalicə fonunda ossalqiyalar, ümumi zəiflik, anemiyaya meyillik simptomlarının olması kontrol sümük iliyi müayinəsinə zərurət yaratmışdır. Punksiya materialının morfoloji müayinəsində 11,2% blast hüceyrələri aşkara çıxarılmışdır. Beləliklə baş vermiş hal kəskin leykozun residivi kimi qiymətləndirilmiş və aparılan müalicələrin effektivliyi fonunda sonralar xəstə tələf olmuşdur.

Digər xəstələr ikinci kursu tam normal keçirmişlər (35,7%).



**Şək.3. Üçüncü konsolidasiya kursunda müşahidə olunan vəziyyət**

Müalicəni davam etdirən 13 xəstənin 9 kurs maneəsiz keçmişdir (69,2%). 4 xəstədə isə aşağıdakı hallar müşahidə edilmişdir:

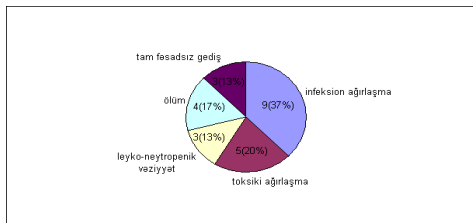
1 xəstədə toksiki hepatit qeyd edilib. Yüngül simptomlarla keçən bu ağırlaşmanın müalicəsi 12 gün davam etmiş və bu zaman kimya terapiyanı dayandırmağa ehtiyac olmamışdır.

İkinci xəstədə konsolidasiya kursu 1 həftə gec başlayıb. Səbəb baş vermiş neytropenik fonda yüksək hərarət və intoksikasiya ilə keçən Bronxopnevmaniya olmuşdur. Geniş spektrli antibakterial, antifungal, dezintoksikasyon terapiya nəticəsində xəstənin vəziyyəti əhəmiyyətli yaxşılaşmış və 8 günlük dayandırılmış kimya terapiya bərpa edilmişdir.

Üçüncü xəstədə KRVİ fonunda periferik qanın aplastik vəziyyəti müşahidə edilib (Hb - 70q/l, leyk. -  $1,2 \times 10^9/l$ , tromb. -  $78 \times 10^9/l$ ). Göstərilən vəziyyətin leykozun residivi ilə əlaqədar olub-olmasına aydınlıq gətirmək üçün sümük iliyinin punksiyası aparılmışdır. Alınmış nəticə residivi inkar etdikdən sonra (blast hüceyrələr - 1,2% olmuşdur) infeksiya əleyhinə aparılan müalicəyə yüksək dozada fol turşusu əlavə edilmişdir. Belə müalicə fonunda tədricən periferik qanın göstəriciləri bərpa olmuşdur. Kimyaterapiyaya verilmiş 1 həftəlik fasilə də bərpa edilmişdir.

Dördüncü xəstə maddi çətinliklə əlaqədar olaraq kursun yarısında müalicəni dayandırmaq məcburiyyətində qalmışdır.

Beləliklə, alınmış nəticələr göstərmişdir ki, kəskin limfoblast leykozun müalicəsinin konsolidasiya etapında xəstələrin ən çox qarşılaşdığı problem infeksiya problemi olmuşdur. Bu 9 epizodda (37%) müşahidə edilmişdir: birinci kursda 4 (2 - Aftoz stomatit, 1 - KRVİ, 1 - mərkəzi kateterin infeksiyalaşması), ikinci kursda 3 (1 - Herpes labialis, 1 - Aftoz stomatit, 1 - kəskin bronxit), 3-cü kursda isə 2 epizod (1 - KRVİ, 1 - Bronxopnevmoniya) qeyd edilmişdir (şək.4).



**Şək.4. Konsolidasiya etapında rast gəlinən halların ümumi sayı**

Sonrakı yeri tezliyinə görə toksiki ağırlaşmalar (20%) tutmuşdur. Bu 5 xəstədə müşahidə olunmuşdur. 2 halda toksiki hepatit, 2 halda ensefalopatiya, 1 halda enteropatiya qeyd edilmişdir.

3 xəstədə leyko-neytropenik vəziyyət müşahidə edilmişdir (13%). Hər etapda bir dəfə rast gəlinmiş bu vəziyyət bir xəstədə bronxopnevmoniya ilə fəsadlaşmışdır.

Konsolidasiya kursunun gedişində 16 xəstədən 4 tələf olmuşdur (17%). Ölümün səbəbləri 1 halda xəstəliyin residiv verməsi, 2 halda isə - xəstənin maddi səbəbdən müalicəni davam etdirə bilməməsi olmuşdur. 4-cü xəstədə ölümün səbəbi mədə-bağırsaq traktında yaranmış naməlum səbəbli problem olmuşdur.

3 xəstə konsolidasiya etapını tam fəsadsız və problemsiz keçirmişdir (13%).

Risk qrupu ilə standart qrupun müqayisəsi göstərmişdir ki, risk qrupuna daxil olan xəstələrdə kursun gedişi daha ağır keçmişdir. Belə ki bu qrupdan olan 3 xəstədə infeksiyon, 1 isə - əlavə olaraq toksiki ağırlaşma müşahidə edilib. 1 xəstə isə maddi səbəbdən müalicəni dayandırmalı olub. Göstərilən halların hər birinin kimya terapiyanın bu qrupda daha intensiv aparılması ilə əlaqədar olması şübhəsizdir.

Yekunda qeyd etmək istəyirik ki, uşaqlar arasında kəskin limfoblast leykozun konsolidasiya etapının öyrənilməsinə həsr etdiyimiz bu elmi iş Moskva-Berlin-91 proqram müalicəsinin Respublikamızda tətbiqinə həsr edilmiş araşdırmaların bir hissəsi olmaqla gələcək tədqiqatlarımıza zəmin yaradır.

## ƏDƏBİYYAT

1.Babayev ME.S. - Azərbaycan onkol. və hematologiya J, Bakı, 2008, №2, s.135-137; 2.Babayev ME.S., Qaralova M.Z, Sultanova S.R. və b. – Azərb. Tibb J, 2008, №1, s.33-36; 3.Бабаев МЭ.С., Султанова С.Р., Алиева Н.Р. и др. – Мат-лы Азерб. национ. конгр. По аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2008, с.48-50; 4.Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М.: Медицина, 2005; 5.Ковалёва Л.Г. Острые лейкозы. М.: Медицина, 1990; 6.Babayev ME., Ahmadova A., Sultanova S. – Int. Conf. on Childhood Cancer. Tehran, 2006, p.33; 7.Burnet A., Goldstone A., Rees S. et al. – Blood, 1997, v.90, №10, abst.1474; 8.Lobato-Memdzabal E., Ruiz-Arguelles G., Marin-Lopez A. et al. - Lenk. Res., 1989, v.13, №11, p.899-906; 9.Lu Kens J. - In: Wintrobe's Clinical Hematology, 1993, 2-9<sup>th</sup> ed. Philadelphia-London: Lea, Febiger, p.1892-1919; 10.Nachman J., Sather H., Buckley J. et al. – Cancer, 1993, v.71, p.3377-3384.

## S u m m a r y

### STUDY OF INITIAL RESULTS OF ACUTE LIMFOBLAST LEUCOSIS TREATMENT IN CONSOLIDATION PERIOD

*ME.Babayev, N.Aliyeva, J.Abbasova, S.Sultanova, A.Ahmadova, K.Mehdiyeva*

Obtained results showed that the most seen problem, in treatment of acute limfoblast leucosis patients in consolidation period, was infectious complications. The comparison between risk and standard groups showed that the treatment in patients related to risk group was more complicated. Such as in 3 of patients related to this risk group were observed infectious complications and in 1 of them toxic complication. One of the patients had to stop therapy because of lack of financial needs. The frequency of complications in each period of treatment depends on high intensity of chemical treatment in this period.

\* \* \*

### SÜD VƏZİLƏRİ VƏ DÖŞ QƏFƏSİ DIVARLARININ PATOLOGİYALARINI ƏTRAFƏLİ VƏ DÜZGÜN XARAKTERİZƏ OLUNMASINDA MRT-MÜAYİNƏSİNİN ƏHƏMİYYƏTİ

*H.Q.Dünyamalıyev, O.Q.Dünyamalıyev, A.T.Kazımov, K.M.Abdullayev*  
*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Süd vəzilərin və döş qəfəsi divarlarının patologiyalarında US-, Rentgen-, K/T- və MR-müayinələri istifadə olunur. Süd vəzilərin görüntülənməsi (şüa diaqnostik metodlarla müayinəsi) maraqlı və mürəkkəb bir bölmədir [3]. Bəzi patologiyalarda digər müayinə üsullarının (USM, K/T, Rentgen) çətinlik çəkdiyi hallarda MR-müayinəsi daha yaxşı nəticələr verir. Son zamanlar MR-müayinəsinin göstəriciləri və ona olan tələbatı daha da artmışdır.

Ümumiyyətlə süd vəzilərin görüntülənməsinin tarixi əsasən 1913-cü ildən başlamışdır; Albert Solomon Berlin Universitetində amputasiya olunmuş süd vəzilərin radiyografiyalarını incələmiş, süd vəzi törəmələrinin klinik, radiodiaqnostik və patoloji korrelyasiyalarının və süd vəzi xərşənginin yayılma

şəklini araşdırmışdır. Rentgen Mammoqrafiyalarda mikrokalsifikasiyaların əhəmiyyətini ilk dəfə 1951-ci ildə Leborgne bildirmişdir. Tarixdə isə ilk dəfə süd vəzi xərçəngi yazılarına e.ə. 1600 ilində Misirdə Edwin Smith papiruslarında rast gəlinir. 1882-ci ildən William Stewert Halsted öz adı ilə adlanan və təxminən 1970-ci illərə qədər məşhur olan radikal mastektomiyanı təklif etmişdir [2].

Süd vəzlərin US-müayinəsi ilə bağlı ilk məqalə 1952-ci ildən "American Journal of Pathology" rast gəlinir. Kontrastlı MRM (maqnit-rezonans-mammoqrafiya) süd vəzisində hədəfə yönəlik olmayan (yəni məqsədyönlü) US müayinəsindən üstün sayılır, lakin MRM görülən bəzi lezyonların second look US ilə lokalizasiyası və xarakterizə edilməsinin əhəmiyyəti vardır [2].

Süd vəzlərin lezyonların MRM ilə təyini haqqında məqaləni ilk dəfə 1972-ci ildə Damadian vermişdir [2].

Araşdırmamızda 32 xəstənin şüa diaqnostik müayinələri analiz edilmişdir. Bunun nəticəsində MR-müayinəsinin, bir çox hallarda daha çox faydalı olduğu müəyyən olunmuşdur.

Çalışmada, yuxarıda qeyd edildiyi kimi, iki qrup xəstə götürülmüşdür: - süd vəzləri və döş qəfəsi divarlarında patologiyaları olanlar. Xəstələrin şikayətləri süd vəzlərində və döş qəfəsi divarlarında müxtəlif tipli ağrılar, diskomfort hissləri, süd vəzisi giləsindən axıntılar, dəri-dərialtı toxumalarda deformasiyalar, hiperemiya, ödem əlamətlərindən olmuşdur.

Xəstələrin bəziləri US-, Rentgen- və K/T-müayinələrindən keçmişdir, əlavə məlumatlar üçün MRT-müayinəsi istifadə edilmişdir [1]. MRT müayinələrin məqsədi:

- Patologiyanın üç proyeksiyada göstərilməsi və düzgün ölçülərinin verilməsi
- Patoloji prosesin düzgün yayılma sərhədlərinin göstərilməsi və təyini
- Bəzi hallarda lezyonların bəd- və ya xoşxassəli kriteriyalarının göstərilməsi
- USM, K/T və Rentgen müayinələri yetərsiz olduğu hallarda(müalicə həkiminə az məlumat verildiyi hallarda) [1]
- MRT müayinəsi zamanı müayinə sahəsi böyük olduğundan yanaşı üzvlərdən qismən də olsa məlumatlandırılması halları.

Bəzi hallarda US-, Rentgen- və K/T-müayinələri qeyd olunan nahiyələrdəki patologiyaları xarakterizə etməkdə, vizualizasiyasında və düzgün sərhədlərin göstərilməsində çətinliklərlə üzləşir. Bu hallara aşağıdakılar aiddir:

- Rentgen-mammoqrafiyada (RMG) süd vəzi parenximasının-III və IV tip(heterogen dens və kəskin dens olan süd vəzləri) olan patternlərin dəyərləndirilməsi [1]; retromammar sahənin vizualizasiyasının çətin olması
- US-müayinəsində (USM) patologiyaların bəzi hallarda bütövlükdə seçilməsi və yayılma sərhədlərinin təyin olunmasında çətinliklər; USM nəticəsində bəzi hallarda müalicə həkimi-cərrahlar üçün patologiyaların təsvirində bir qədər çətinliyin olması; retromammar sahənin (xüsusilə süd vəzləri böyük olanlarda) və döş qəfəsi divarlarının vizualizasiyasında problemlər; nəticənin daha çox bu müayinəni aparən operatoradan asılı olması
- K/T-, US- və Rentgen-müayinələri zamanı döş qəfəsi divarlarında bəzi patologiyaların tam düzgün sərhədlərinin müəyyən edilməməsi; yumşaq toxuma və sümük iliyində patologiyaların kifayət qədər vizualizasiyasının olmaması halları daxildir [5].

Texniki məlumatlar:

- MRT müayinələri Siemens Magnetom Avanto markalı və 1,5T (tesla) gücündə cihazda aparılmışdır. Müayinədə diafraqmanın və ürəyin hərəkətləri ilə sinkronlaşdırılan protokollar istifadə olunmuşdur; əsasən üç proyeksiyalı kontrastsız T1, T1RM, T2, T2 FS, T1FS AG (ağırliqlı görüntülər) və kontrastlı T1FS AG istifadə olunmuşdur.

MR görüntülərində patologiyaları xarakterizə edən ümumi əlamətlər belə olmuşdur:

- Oval, dairəvi fomalı, düzgün, lobulyar konturlu, fibroz kapsullu olması kimi əlamətlər əsasən xoşxassəli törəmələrdə rastlanmışdır
- Bədxassəli törəmələrdə isə əsasən spikulyar konturlar, qeyri-düzgün forma və aydın olmayan konturlar kimi kriteriyalar qeyd olunmuşdur [1].

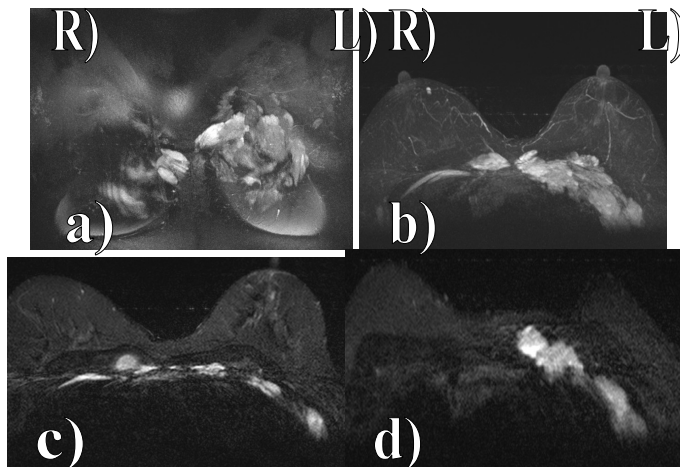
İki il yarım ərzində süd vəzi və döş qəfəsi divarlarında olan patologiyalı 32 xəstənin şüa diaqnostik üsullarla müayinələri analiz olunmuşdur. Bunların 22 qadın, 10 - kişi olmuşdur; 17 (53%) - süd vəzlərin, 15 (47%) isə - döş qəfəsi divarlarının patologiyası ilə olmuşdur.

USM döş qəfəsi divarlarının patologiyalarında 1 (7%) nəfərdə pozitiv nəticə, 14 (97%) - neqativ nəticələr; süd vəzilərin USM zamanı 4 (23%) nəfərdə - pozitiv, 13 (77%) - neqativ nəticələr alınmışdır.

Rentgen müayinəsində döş qəfəsi divarlarının patologiyalarında 1 (7%) nəfərdə - pozitiv nəticə, 14 (97%) - neqativ nəticələr alınmış; Süd vəzilərin RM zamanı 3 (18%) - pozitiv, 14 (82%) - neqativ nəticələr vermişdir.

MRT müayinəsində döş qəfəsi divarlarının patologiyalarında 12 (80%) nəfərdə - pozitiv nəticələr, 3 (20%) - neqativ nəticələr alınmış; Süd vəzilərin MRM zamanı 14 (87%) - pozitiv nəticələr, 3 (13%) - neqativ nəticələr vermişdir. KT müayinəsi bu hallarda az istifadə olunmuşdur.

Maraqlı və bir qədər çətinlik törədən hallardan birini nümunə göstərmək istərdik. Xəstə H.Q., 1973-cü il təvəllüdlü qadın, təxminən 5-6 il əvvəl sol süd vəzin medialında, döş qəfəsi divarındakı törəməyə görə əməliyyat olunmuş (müəyyən səbəblərdən götürülmüş materialın patohistoloji cavabları və əməliyyatın epikrizi itirilmişdir, həmçinin həkimi də vəfat etmişdir). Lakin xəstənin dediklərinə görə histoloji material xoşxassəli gəlmişdir. Xəstənin təkrari müraciəti zamanı əsas şikayətləri - sağ parasternal sahədə, sağ süd vəzin medialında, dərinə qabardan qismən ağrı və diskomfort hissləri verən - törəmədən olmuşdur. USM zamanı ~ 2,0sm diametrlə heterogen strukturlu kistoz törəmə müəyyən edilmişdir. Süd vəzilərin MRT müayinəsi zamanı isə sağ süd vəzin yuxarı medial kvadrantında, 2-ci qabırğaarası sahədə yerləşən, orta xəttə uzanan və döş əzələ liflərinin arası və altı ilə uzanan, ölçülləri ~ 2,9x1,5sm olan heterogen strukturlu kistoz törəmə aşkar olundu. Sol süd vəzin medial kvadrantlarında dəri-dərialtı toxumalarda keçirilmiş cərrahi əməliyyatdan sonrakı vəziyyət, sol 1-5-ci qabırğaarası sahələr aralığında, sol döş əzələləri altında və hissəvi qabırğaları saran, orta xəttə sola doğru ~ 10,0 sm uzunluqda qeyd olunan sahələrə uzanan kistoz törəmə müəyyən edilmişdir. Yuxarıda qeyd olunan kistoz törəmələr güclü kontrastlanmışdır, konturları əsasən lobulyar olmuş, sümüklərdə destruksiyaya səbəb olmamışdır və bəzi nahiyələrdən bədxassəli kinetik ayrılar alınmışdır. Kistoz strukturların MRT ilə limfangioma olmaları düşünüldü. Sağ tərəfdəki törəmə əməliyyat olunub çıxarıldı (törəmə kəskin qanıyan olmuşdur). İlk morfoloji cavab bədxassəli gəlsə də, sonrakı immunohistokimyəvi cavabda damar mənşəli xoşxassəli törəmə olması təsdiqləndi (limfangioma və ya hemangioma).



Şək. a) Frontal MİP görüntüdə sağ parasternal, sol döş əzələləri altında və qabırğaları saran kistoz törəmələr; b) Köndələn MİP görüntü; c),d)Köndələn T2tse-fs

Araşdırmalar göstərir ki, süd vəziləri və döş qəfəsi divarları patologiyalarını hərtərəfli xarakterizə etmək üçün US-, KT, Rentgen- və xüsusilə MRT-müayinələri aparılmalıdır.

Süd vəzisi və döş qəfəsi divarlarının patologiyalarının hərtərəfli xarakterizə edilməsində MRT müayinəsinin - daha çox tətbiqi və patoloji proseslərin yayılma sərhədləri, görüntülənməsi, strukturun vaskulyarizasiya dərəcəsi və bəzi hallarda xoş- və ya bədxassəli olması haqqında fikirlərin söylənilməsi kimi - üstünlükləri açıqlandı.

#### ƏDƏBİYYAT

- 1.Лучевая диагностика. Заболевания молочных желёз. У.Фишер, Ф.Баум, С.Люфтнер-Нагель (перев. с англ.). 2009;
- 2.DAHİLİ TİP BİLİMLERİ dergisi, Radyoloji, Meme Radyolojisi, 2007;
- 3.Diagnostic Imaging-Breast. Berg, Birdwell;
- 4.MRI of the chest – C.J.Bergin, University of California, San Diego;
- 5.The Oncologist, 2004, v.9, №5, p.550-555.

## Summary

### SIGNIFICANCE OF MRI IN DETAILED AND CORRECT CHARACTERIZATION OF THE PATHOLOGY OF THE BREAST AND THE CHEST WALL

*H.Dunyamaliyev, O.Dunyamaliyev, A.Kazimov, K.Abdullayev*

USG, X-ray, CT and MRI studies are used in pathologies of the breast and wall of the thorax. Imaging of the breast and chest wall is an interesting and complex section. [3]. When other diagnostic methods (USG, X-ray, CT) have not given the necessary information in some cases, MRI using is more useful. Recently, indications and requirement to the MRI increased.

\* \* \*

### MAQNİT-REZONANS ANGIOQRAFİYANIN DİAQNOSTİK İMKANLARI VƏ PERSPEKTİVLƏRİ

*M.C.Sultanova*

*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Kliniki praktikada xəstələrin rəşional aparılma taktikasından danışıldıqda, müalicə metodlarına, tətbiq olunan dərman preparatlarının effektivliyi və təhlükəsizliyinə, həmçinin, radikal müdaxilələrə daha geniş yer verilir. Patoloji prosesin diaqnostikası isə ikinci plana keçir. Lakin müxtəlif diaqnostik müayinə metodlarının düzgün tətbiqi kliniki problemlərin həll olunmasında, aparılan müalicənin effektivliyinin qiymətləndirilməsində və nəticələrinin proqnozlaşdırılmasında böyük əhəmiyyət kəsb edir.

Müasir dövrdə praktikada damar patologiyalarının diaqnostikasında çoxsaylı müayinə metodları mövcuddur. Son illərdə kardiologiyanın və kardiocərrahiyyənin sürətli inkişafı koronar damarların daha yeni və yüksək informativ müayinə metodlarının işlənməsini tələb edir. Hazırda bu istiqamətdə rentgen kontrast angiografiya, ultrasəs dopplerografiyası, multispiral kompyuter tomoqrafiya, maqnit rezonans angiografiyası, elektron-şüa tomoqrafiyası metodları tətbiq olunur.

Koronar xəstəliklərin içərisində onların aterosklerotik zədələnməsi xüsusi aktualıq kəsb edir. Məlumdur ki, ateroskleroz-lipidlər, mürəkkəb karbohidratlar, fibroz toxuma, kalsium çöüntülərinin ocaqlı toplanması və bununla bağlı media təbəqəsinin dəyişilməsi də daxil olmaqla arteriyaların intimasındakı dəyişikliklərin variabel kombinasiyalarından ibarətdir. Son zamanlar aterosklerozun cavanlaşması, yəni onun ürəyin tac damarlarının aterosklerozu kimi kəskin əlamətlərinin - miokard infarktının xüsusilə 30 yaşdan aşağı insanlarda rast gəlinməsi müşahidə olunur. Bu səbəbdən koronar aterosklerozun erkən diaqnostikası, profilaktikası, dinamik müşahidəsi, aparılacaq müalicənin nəticələrinin proqnozlaşdırılması və effektivliyinin qiymətləndirilməsini özündə əks etdirən müayinə üsullarının tətbiqi müasir kardiologiyanın vacib məsələlərindən biridir.

Aterosklerozun diaqnostikasında tətbiq olunan müayinə üsullarının imkanlarını cəmləyərək belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, hələ də bu aspektdə həllini gözləməkdə olan problemlər mövcuddur. İstənilən halda koronar damarların çətin vizualizasiyası onların anatomik xüsusiyyətləri, diametrinin kiçik olması, hiperkinezi, ağciyərlərin və döş qəfəsinin hərəkəti ekskursiyaları ilə əlaqədardır.

Aterosklerozun diaqnostikasında aşağıdakı amillərə xüsusi diqqət yetirilir: aterosklerotik düyünün aşkarlanması, onun həcmində qiymətləndirilməsi, progressivləşmə və regressiya tempolarının səciyyəsi, daha təhlükəli aterosklerotik düyünlərin identifikasiyası. Bütün bu amillər ümumi ürək-damar riskini və xəstəliyin proqnozunu qiymətləndirməyə kömək edir.

Selektiv koronar angiografiya müasir dövrdə koronar damarların «qızıl standart» müayinəsi hesab olunmaqla, koronar şəbəkənin anatomiyasının qiymətləndirilməsində, koronar stenozların tədqiqatında, həmçinin miokardın revaskulyarizasiyasının öyrənilməsində qiymətli metod hesab olunur [1,2,4]. Lakin müayinənin invazivliyi və şüa yükünün mövcudluğu, həmçinin, fəsadların yaranma riskinə görə onun tətbiqində bəzi məhdudiyətlər mövcuddur. Tədqiqatlar

göstərir ki, bəzi hallarda (0,08-1,5%) koronar angioqrafiyadan sonra ciddi ağırlaşmalar müşahidə oluna bilər. Həmçinin, koronar angioqrafiyada damarların divarının iç konturunu müayinə etmək olmur, damar divarının vəziyyəti və stenozların funksional xüsusiyyətləri qiymətləndirilə bilmir. Bu çatmamazlıqlar aterosklerozun erkən əlamətlərinin və aterosklerotik prosesin inkişaf dərəcəsinin qeyri adekvat diaqnostikasına gətirib çıxarır [3,8].

Bu səbəbdən son illər damar xəstəliklərinin diaqnostikasında yeni və daha invaziv müayinə metodlarına geniş yer verilir. Bu aspektdə daha effektiv və perspektiv müayinə metodu olan maqnit rezonans angioqrafiyası (MRA) xüsusilə təqdirəlayiqdir. Mütəxəssislərin fikrincə, yaxın gələcəkdə bu müayinə müxtəlif koronar patologiyaların müayinəsində rutin metodu hesab olunmaqla, rentgen kontrast angioqrafiyanı tam əvəz etməyə qadir olacaq [13,17]. Hazırda MRA koronar xəstəliklərin diaqnostikasındakı imkanları aktiv elmi tədqiqat işlərinin diqqəti mərkəzindədir.

MRA ürək-damar sisteminin qabaqcıl texnoloji vizualizasiyası metodlarından biridir. Müayinə qeyri invaziv və təhlükəsiz olub, yüksək informativliyə malikdir. Tədqiqatlar göstərir ki, bəzi hallarda müayinə qan damarlarının qızıl standartı olan angioqrafiyanı demək olar ki, tamamilə əvəz edir [9].

MRA kliniki praktikaya ilk dəfə aorta və onun əsas şaxələrinin diaqnostik metodu kimi daxil olmuşdur. Ümumiyyətlə, MRT və KT müayinələrinin kardioloji klinikada tətbiqi 1980-ci illərdən başlamışdır. Bu günədək hər iki müayinə daha da təkmilləşmiş və onun ürək damar sistemi sferasının vizualizasiyasında böyük perspektivlərə malik olduğu öyrənilmişdir [6,12,13].

MRA texniki parametrlərinə görə «qara qan» və «ağ qan» ardıcılığı ilə, iki və üçölçülü rejimdə, nəfəsi saxlamaqla və nəfəsalmə aktı zamanı, kontrastlı və kontrastsız tətbiq oluna bilər.

Kontrastsız MRA hərəkətdə olan qandan gələn aydın siqnal təbii kontrastlıq yaradır (adətən TOF-time of light- metodu istifadə olunur) ki, bu zaman siqnalın gücü qanın hərəkətindən asılıdır. Kontrastlı MRA müayinəsində isə venadaxilinə (adətən dirsək venasına) bolyusla (1-2 ml/san sürətlə) 20-40 ml kontrast maddə yeridilir və preparatın arteriyadan keçmə anında üçölçülü MR-impulsları ardıcılıqla toplanılır.

Kontrast maddələrin təbabətdə tətbiqi MRA diaqnostik əhəmiyyətini daha da artırmış və bu sahədə tətbiq olunan invaziv metodları demək olar ki, tam əvəz etməyə qadirdir. Koronar damarların MRA zamanı standart olaraq hadolinium birləşmələrindən (Gd-DPRA) istifadə olunur. Bu müayinədə istifadə edilən kontrast maddələr aşağı osmolyar təzyiqə malik olub, nefrotoksik və allergik təsir göstərmir. Xüsusilə qeyd etmək lazımdır ki, rentgen kontrast angioqrafiyada istifadə olunan kontrast maddələr isə əsasən şəkərli diabetli xəstələrdə ciddi fəsadlar törədə bilər. Tədqiqatçılar hər iki müayinədə istifadə olunan kontrast maddələrin nefrotoksikliyi öyrənmiş və göstərmişlər ki, hadolinium birləşmələrindən fərqli olaraq rentgenkontrast maddələrin qəbulundan sonra qanda kreatinin miqdarı yüksəlir [6].

Radioloqların XII və XIII Beynəlxalq Konqresinin materiallarının analizi göstərir ki, müayinə müasir keyfiyyətli kontrast maddələrlə aparıldıqda ürək damar sisteminin morfoloji dəyişiklikləri və inkişaf anomaliyaları, müxtəlif koronar patologiyalar, sakitlik və stress sınaqları zamanı ürəyin funksional fəaliyyətindəki dəyişikliklər haqqında daha ətraflı məlumat verir. Müayinənin aorto-koronar şuntlamanın vəziyyətinin qiymətləndirilməsində rolu əvəzəndirilməzdir. Mütəxəssislərin fikrincə, MRA aorto-koronar və mammo-koronar şuntların okklyuzion və stenotik zədələnmələrinin diaqnostikasında dəqiqlik göstəricisi 83% təşkil edir. MRA, həmçinin, ürəyin işemik xəstəlikləri zamanı skrininq metod kimi profilaktik məqsədlərlə də tətbiq edilə bilər. Üçölçülü MRA ürək damar sisteminin daha yüksək informativ vizualizasiya metodu olub, magistral damarların xəstəliklərinin diaqnostikasında mühüm əhəmiyyət kəsb edir [5,11,17].

Ürəyin MRT müayinəsi və MRA ürəkdə gedən morfofunksional dəyişikliklərin qiymətləndirilməsində böyük əhəmiyyətə malikdir. MRT ürəyin təsvirini istənilən tomoqrafik səthdə almağa imkan verir. Kliniki praktikada daha çox uzun vertikal ox boyu (ikiölçülü təsvir), uzun horizontal ox boyu (dördölçülü təsvir) və qısa ox boyu çəkilən tomoqrafik təsvirlərdən istifadə olunur. Müasir dövrdə ürəyin MRT vizualizasiyası və koronar damarların MRA sağ və sol mədəciyin qlobal və regionar funksiyalarının öyrənilməsində, onların ölçülərinin müəyyənləşdirilməsində, ürəyin anadangəlmə xəstəliklərinin patomorfoloji və patohistoloji tanınmasında, ürəkdaxili şuntların kəmiyyət qiymətləndirilməsində, ürək toxumasının xüsusiyyətlərinin tədqiqində (məsələn, miokardın aritmogen displaziyası), miokardın qalınlığının və mədəciklərin həcmində öyrənil-



məsində, perikard xəstəliklərində, ürəkətrafi törəmələrin, aorta və onun şaxələrinin xəstəliklərinin diaqnostikasında böyük həcmdə tətbiq edilə bilər. Tədqiqatlar göstərir ki, MRT miokardın perfuziyasının qiymətləndirilməsində effektiv metoddur. Mütəxəssislər bu metodu miokardın həyat funksiyalarının qiymətləndirilməsində «qızıl standart» hesab edirlər. Sərbəst üçölçülü naviqasiya metodları, hərəkət artefaktların üçölçülü üsulla silinməsi, əsas koronar arteriyaları 5-8 sm həcmində görmək imkanı MRT-nin yeni nailiyyətlərindəndir. İkiölçülü müayinədən fərqli olaraq üçölçülü MRA tədqiq olunan damarın həcmi haqqında ətraflı məlumat almaq olur. Son illərdə üçölçülü MRA diaqnostik imkanlarına dair elmi tədqiqat işləri artmaqdadır [7,10,14].

Müasir dövrdə tac damarların stenotik zədələnmələrinin və aortokoronar şuntlarda qanın hərəkətinin qiymətləndirilməsi üçün tənəffüsü saxlamaqla kinoçəkilişi rejimində impulsiv növbəli (fazalı-kontrast) MRA bu istiqamətdə yeni imkanlar açmışdır.

Tədqiqatlar göstərir ki, koronar damarların kalsinozunun təyin olunmasında MRT diaqnostik informativliyi zəifdir. Hazırda dünyanın bir sıra ölkələrində aterosklerotik düyünün kalsium indeksinin dəqiq təyin olunması üçün kompyuter tomoqrafik angiografiyadan istifadə olunur. MRA isə aterosklerotik düyünləri görməklə yanaşı, nekrotik nüvəni aşkarlayır, düyünün stabil və ya qeyri-stabil xarakterdə olmasını müəyyənləşdirir.

Mütəxəssislərin fikrincə, koronar damarların proksimal və orta şöbələrinin diaqnostikasında metodun həssaslıq və spesifiklik göstəriciləri müvafiq olaraq 65% və 88% təşkil edir. Digər tədqiqatçılar isə koronar damarların proksimal və orta seqmenlərinin stenotik zədələnmələrinin diaqnostikasında müayinənin həssaslığının 90%, lakin distal seqmentlərinin diaqnostikasında isə 68% təşkil etdiyini göstərmişlər [12,15].

Qeyd olunduğu kimi, kliniki praktikada aterosklerozun diaqnostikasında invaziv angiografiya aparıcı mövqə tutur. Lakin bu müayinə ilə aterosklerotik düyünün histoloji səciyyələndirilməsi, damar divarının vizualizasiyası və orada olan patoloji proseslər tədqiq oluna bilmir. Bu aspektdə MRT böyük əhəmiyyətə malik olub birbaşa damar divarını müayinə etməyə imkan verir. Müayinədə aşkar oluna bilən simptom - intimanın və medianın qalınlaşması aterosklerozun subkliniki fazasının erkən diaqnostik simptomu hesab olunur. Tədqiqatlar göstərir ki, MRT aterosklerotik düyünün tərkibini öyrənməyə, daxilindəki qansızmaların mövcudluğunu və kalsinoz və kəskin trombozu təyin etməyə imkan verir [6,10].

MRA Amerika Ürək Assosiasiyasının təsnifatına əsasən qan damarlarının I, II və III tip aterosklerotik zədələnmələrini erkən mərhələlərdə aşkarlaya bilir [13].

Tədqiqatlar göstərir ki, müayinə bütün anatomik nahiyələrin qan dövrəsinin qiymətləndirilməsində, xüsusilə yuxu arteriyalarının xəstəliklərinin diaqnostikasında mühüm rol oynayır.

Mütəxəssislər yuxu arteriyalarının stenotik zədələnmələrinin, okklyuziyasının, anevrizmalarının intra və ekstrakranial arteriyaların patologiyalarının diaqnostikasında MRA xüsusi yer verirlər. Belə ki, bu müayinə yuxu arteriyalarının, vertebral və beyin damarlarının bütün gedişi boyu ikiölçüvlü və üçölçüvlü təsvirini artefaktsız almağa imkan verir və demək olar ki, ultrasəs dopplerografiyasını geridə qoyur [16].

Kontrastsız MRA bütün hallarda baş beynin bütün magistral damarlarının və onların şaxələrinin əla təsvirini almağa imkan verir və serebrovaskulyar patologiyaya şübhə olduğu hallarda xəstələrdə tətbiq olunması məsləhətdir. Boyun arteriyalarının müayinəsində damarların yüksək keyfiyyətli təsviri alınır, lakin bəzi hallarda (aorta qövsündən kəllədəyədək olan nahiyələrdə) müxtəlif artefaktlar yaranır. Bu artefaktlar siqnalın zəifliyi səbəbindən təsvirin keyfiyyətinin aşağı olması ilə əlaqədardır. Tədqiqatlar göstərir ki, diaqnostik informativliyinə görə yuxu arteriyalarının MRA müayinəsi ənənəvi angiografiyadan geridə qalmır. Aterosklerotik düyünlərin daha detallı analizi məqsədilə yuxu arteriyalarının bifurkasiyasının proyeksiyası üzərinə – yəni aterosklerotik düyünlərin daha çox rast gəlinəyi yerlərə xüsusi sarğaclar qoyulur.

Beləliklə, yuxu arteriyalarının müayinəsində MRT və MRA aşağıdakı prinsiplərə malikdir:

- yuxu arteriyalarının MRA müayinəsi «ikinci sırada» əsas qeyri invaziv diaqnostik müayinə metodu hesab olunur və ultrasəs müayinəsinin nəticələrinin dəqiqləşdirilməsində və verifikasiyasında böyük əhəmiyyət kəsb edir
- yuxu arteriyalarının müayinəsində kompyuter tomoqrafik angiografiya bu müayinəyə alternativ metod hesab olunur
- yuxu arteriyalarının MRT və MRA müayinələri aterosklerotik düyünlərin tədqiqində böyük potensiala malikdirlər

- yuxu arteriyalarındakı aterosklerotik dəyişikliklərin tədqiqində, həmçinin hipolipidemik müalicənin effektivliyinin öyrənilməsində MRT praktiki əhəmiyyəti daha ətraflı tədqiq olunmalıdır.

Lakin bütün bunlarla yanaşı qeyd etmək lazımdır ki, koronar damarların aterosklerotik zədələnmələrinin diaqnostikasında MRA tətbiqində bir sıra məhdudiyətlər mövcuddur. Bu, koronar damarların anatomik quruluşu, hərəkət artefaktlarının mövcudluğu, ürəyin təqəllüsü və digər faktorlarla əlaqədardır. Ürəkdə implantantlar, süni ritm ötürücüləri, hemostatik klipslər MRT müayinəsinə mütləq əks-göstərişdir. Stentlər və süni ürək klapanları isə nisbi əks göstəriş hesab olunur. Bu zaman implantantın hərəkəti, disfunksiyası və qızması müşahidə oluna bilər.

Sonda qeyd etmək lazımdır ki, damar xəstəliklərinin diaqnostikasında heç bir müayinə əsnəvi rentgen kontrast angiografiyanı tam əvəz edə bilmir. Lakin müasir dövrdə qeyri invaziv müayinə metodlarının angioloji klinikalarda tətbiqi imkanlarının araşdırılması böyük maraq doğurur. Müasir radiodiaqnostikanın inkişafı və onun bütün sahələrdə daha geniş planda tətbiqini məhz belə müayinələr təyin edir.

#### ƏDƏBİYYAT

1. Врублевский А.В., Бощенко А.А., Цукович И.Е. - Кардиология, 2007, №7, с.83-93; 2. Савченко А.П., Руденко Б.А. - Вестник рентгенологии и радиологии, 2001, №3, с.4-17; 3. Свиридов Н.К., Глаголев Н.А. и др. - Медицинская визуализация, 2002, №1, с.134-137; 4. Устюжанин Д.В., Сеницын В.Е. - Кардиология, 2006, №10, с.58-65; 5. Bremerich J., Colet J. et al. - 12<sup>th</sup> Europ. Congr. of Radiology, 2000, p.216; 6. Fayad Z. - Magn. Res. Imaging Clin N Am., 2003, v.11, p.101-113; 7. Grist T. - J. Magn. Reson. Imaging, 2000, v.11, p.32-43; 8. Haberi R., Becker A. et al. - J Am. Coll. Cardiol., 2001, v.37, p.451-457; 9. Hany T., Debatin J. et al. - Radiology, 1997, v.204, p.357-362; 10. Kim W., Danias P. et al. - N. Engl. J Med., 2001, v.345, p.1863-1869; 11. Matzko M., Huder A. et al. - 13<sup>th</sup> Europ. Congr. of Radiology, 2001, p.195; 12. Moshage W., Achenbach S. et al. - Nephrol. Dial. Transplant., 2001, v.16, p.21-28; 13. Rodenwaldt J. - Eur. Radiol., 2003, v.13, p.748-757; 14. Sardanelli F., Molinari G. et al. - Radiology, 2000, v.214, p.808-814; 15. Weber C., Steiner P. et al. - Eur. Radiol., 2002, v.12, p.718-726; 16. www.Cardiosite.ru. Рекомендации по лечению. Инструментальная диагностика атеросклероза; 17. 13<sup>th</sup> European Congress of radiology. Vienna, 2001, p.559.

#### S u m m a r y

#### DIAGNOSTIC POSSIBILITY AND PROSPECTS OF MAGNETIC RESONANCE ANGIOGRAPHY

*M.Sultanova*

Magnetic resonance angiography is contemporary noninvasive method of coronary arteries. This method plays large part for assessment of morphological and functional changes of coronary artery diseases.

\* \* \*

#### ASSİTİK MAYENİN SİTOLOJİ MÜAYİNƏSİNİN DİAQNOSTİK ƏHƏMİYYƏTİ

*V.A.Əli-zadə, Ş.Ş.Osmanov, T.A.Mirzəbəyova, E.R.Hüseynova, S.H.Abdullayeva, N.R.Xəlilova*

*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Assit (yunanca ascites, ascos - maye saxlanılan xəz) - qarın boşluğuna mayenin yığılmasıdır. Yığılan mayenin miqdarı 25 l-ə çata bilər. Klinik mənzərədə xəstələrdə qarının şişməsi və çəkinin progressiv artması müşahidə olunur. Böyük assitdə qarın bərabər böyüyüb, şişib, dərisi dartılıb, parlaqdır, üzərində genişlənmiş venalar görünür ("Meduza başı"). Əksər hallarda qarındaxili təzyiqin artması nəticəsində göbəyin qabarması müşahidə olunur və göbək halqasının yırtığı inkişaf edir. Qarında 11 qədər mayenin yığılması zamanı xəstənin horizontal vəziyyətində göbəkətrafi nahiyyə yastılaşır və qarının yan tərəfləri qabarıq ("Qurbağa qarını"). Assitik mayenin xarakterindən asılı olaraq xəstələrdə qızdırma müşahidə oluna bilər. Qızdırmalı xəstələrdə əksər hallarda maye eksudatdır. Sitoloji müayinə üsulu ilə biz həm də xəstəliyin klinik mənzərəsini izah edə bilərik.

**Cədvəl 1. Assit haqqında**

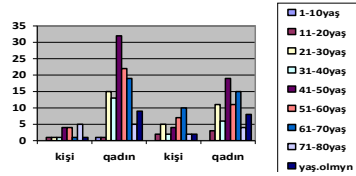
Əsas səbəblər (mexanizmlər)	Xəstəlik və sindromlar	Peritondaxili mayenin xüsusiyyəti
Portal hipertenziya (qaraciyərüstü)	Badda-Kiari sindrom və xəstəliyi	Transsudat
Portal hipertenziya (qaraciyərdaxili)	Qaraciyər sirrozu	Transsudat
Portal hipertenziya (qaraciyəraltı)	Qapı venanın trombozu. Qapı venasının şiş və ya böyümüş l/d ilə sıxılması	Transsudat
Hemodinamikanın pozulması	Qan dövranında durğunluq çatışmazlığı, konstruktiv perikardit	Transsudat
Peritonun karsinomatozu	Peritona metastaz peritonun mezoteliomasi	Ekssudat, ən çox hemorragoz
Döş limfatik axacağı boyu cərəyanın çətinləşməsi	Döş axacağıının şiş və ya böyümüş l/d ilə sıxılması	Xiloz eksudat
Bakterial mənşəli peritonun iltihabı	Appendisit, Fleqmanoz xolesistit. Boşluqlu orqanın deşilməsi (bağırsağ cr., qarın yatalağı, vərəm)	Seroz-irinli və ya irinli eksudat Seroz, seroz–fibroz, və ya hemorragik eksudat

Bəzi müəlliflər assitik mayenin sitoloji müayinəsinə diaqnoz qoyulmasında böyük, əksər hallarda həlledici əhəmiyyət verirlər [2]. Assit mayesində olan hüceyrələrin morfoloqiyasının öyrənilməsi, bizə az da olsa, prosesin xarakteri haqqında mühakimə yürütməyə izn verir, və iltihabi proses və yenitörəmə (nəinki I-li, həm də II-li metastatik xarakterli) arasında differensial diaqnostika aparmağa imkan verir [3]. Bədxassəli şişlərin törətdiyi eksudatın əmələgəlmə mexanizmi çoxşaxəli olduğundan, toplanmış seroz mayenin tərkibindəki hüceyrələr müxtəlif fiziki və biokimyəvi xarakter daşıyır [4].

Təkrari punksiyalar zamanı assitik mayenin hüceyrə tərkibinin dəyişməsinin dinamik müşahidəsi uğurlu sayılır və düzgün diaqnoz qoymaq üçün əsas verir. Bu zaman həm hüceyrə elementlərinin morfoloji xarakteri, həm də patoloji prosesin xarakterindən asılı olaraq bu hüceyrələrin miqdarı və müxtəlif növlərin qarşılıqlı münasibəti əhəmiyyətlidir [1]. Diaqnozu dəqiqləşdirmək üçün 2008 və 2009-cu illərdə, uyğun olaraq 134 və 111 xəstənin assitik mayesinin sitoloji müayinəsinin nəticələri əsasında aparılıb.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Materialın işlənməsi, preparatın hazırlanması və rənglənməsi: müayinə üçün təmiz, quru qaba (kolba, banka) yığılmış punksiyon mayedən istifadə olunur. Alınmış mayenin bütünü laboratoriyaya çatdırmaq vacibdir, çünki bu, həkim-laboranta onu uyğun qaydada işləməyə imkan verir (sentrifüqalaşdırmaq üçün aşağı qatlardan götürülmüş mayedən istifadə olunur). Əksər hallarda mayenin, həm az bir hissəsi (bir neçə ml), həm də yuxarı qatlardan götürülmüş hissəsi çatdırılır ki, bu da müayinənin diaqnostik əhəmiyyətini azaldır. Mayenin laxtalanmasının qarşısını almaq üçün qab 5% Na sitratla yaxalanır və ya 11 maye -1q quru Na sitrat hesabı ilə əlavə olunur. Çox miqdarda maye alınan zaman sorulan mayenin çöküntüsünü 5-10 dəq ərzində 1500-2000 dövr/dəq ilə sentrifüqalaşdırılır. Əgər maye az olarsa, tez bir zamanda sentrifüqalaşdırılır. Çatdırılmış material laxtalanmış kütlə şəklində olarsa, sentrifüqalaşdırmaq üçün laxtanın yuyulub, lifləndirildikdən sonra alınan porsiyasını götürülür. Preparat sentrifüqalaşmadan sonra alınan çöküntüdən hazırlanır. Sentrifüqalaşmaya kimi çox miqdarda çöküntü olduğu halda, çöküntü Petri kasasına yerləşdirilərək, ondan və ya fibrinoz tikələrdən preparat hazırlanır. Əgər maye hemorragik xarakterli olarsa, çöküntü bir neçə qatlı ola bilər. Belə hallarda preparat sentrifüqatın müxtəlif qatlarından hazırlanır.

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** 2008 və 2009-cu illərdə MOM-nun patositomorfologiya laboratoriyasında uyğun olaraq 134 və 111 xəstənin assitik mayesi sitoloji müayinə olunub. Diaqramda xəstələrin yaş göstəriciləri verilib. Prosesin daha çox qadınlar arasında müşahidə olunduğu görünür. Müraciət edənlər arasında 41-50, 51-60, 61-70 yaş aralığı xəstələr üstünlük təşkil edir.



2008

2009

### Diaqr. Xəstələrin yaş göstəricilərinin rastgəlmə tezliyi

**Cədvəl 2. Hüceyrə elementlərinin rastgəlmə tezliyi**

Görmə sahəsindəki hüceyrə elementləri	2008	2009	Cəmi
Quruluşsuz kütlə	55	45	100
Qan elementi	39	36	75
İltihab elementi	70	55	125
Eritrosit	20	20	40
Neytrofil	19	6	25
Proliferatif monomorf epitel	8	12	20
Bədxassəli hüceyrə	30	16	46
Proliferatif papillyar epitel	1	-	1
Proliferatif limfoid	1	1	2
Mezotel	30	24	54
Polimorf atipik hüceyrə	16	13	29
Makrofoq	2	5	7
Limfosit	5	16	21
Plazmosit	3	2	5
Moloziv cisim	-	3	3

2 cədvəl aparılan sitoloji müayinə nəticəsində aşkar olunan elementlərin rastgəlmə tezliyi göstərib. Ən çox aşkar olunan elementlər sırayla quruluşsuz kütlə, iltihab elementləri, qan elementləri, mezotel hüceyrələri, bədxassəli hüceyrələr və b. Aşkar olunan polimorf atipik hüceyrələr - bir qayda olaraq, xoşxassəli elementlərdir; atipiya əlamətləri sür'ətli çoxalma, iltihabla şərtlənə bilər (belə hallarda təkrari müayinə vacibdir). Atipiya-normal hüceyrələrdən quruluşu, funksiyası, differensiyası ilə fərqlənir. Bədxassəli yenitörəmə elementlərinə mənsubluğuna şübhəli elementlər - kəskin atipiya əlamətli, kəskin distrofik dəyişilmiş hüceyrələrdir. Belə hallarda mütləq təkrari müayinə lazımdır.

**Cədvəl 3. Xəstəliklərin rastgəlmə tezliyi**

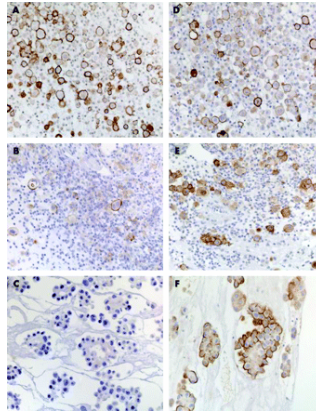
Klinik diaqnoz	2008	2009	Cəmi
Assit	56	52	108
Yumurtalq karsinomu	57	30	87
Yumurtalq kistası	7	1	8
Yumurtalq apopleksiyası	1	-	1
Xaya karsinomu	1	1	2
Xaya hidropsu	-	1	1
Qaraciyər.karsinomu	2	3	5
Qaraciyər.sirrozu	2	3	5
Qaraciyər.exinokok kisti	1	-	1
Öddəsi xəstəliyi	1	-	1
Periton.yayılmış karsinomatozu	1	1	2
Mədə karsinomu	1	5	6
Yoğunbağırsağ karsinomu	-	2	2
Limfoma	4	9	13
Cəmi	134	111	245

Bu zaman ək-sər hallarda bədxassəli prosesdən şübhələnməyə ciddi əsas var [5].

Cədvəl 3 laboratoriyamıza müraciət edən xəstələrin klinik diaqnozu verilib. Aydın olur ki, ən çox naməlum mənşəli assit və yumurtalıq karsinoması diaqnozu ilə müraciət olunub. Bu da bir daha qadınların kişilərə nisbətən daha çox assitlə xəstələndiyini göstərir.

Xəstələrin assitik mayelərinin sitoloji müayinə nəticələri bizə 5 tip yaxma ayırd etməyə imkan verdi (bu və ya digər elementin üstünlüyünə görə): 1 - iltihabi, 2 - mezotelial, 3 - hemorragik, 4 – qarışıq hüceyrəli, 5 - şiş. Mayenin tərkibindəki leykositlər, histiositlər, mezotel və şiş hüceyrələri eksudatın yaranma mexanizmindən, müddətindən, makroorqanizmin vəziyyətindən və seroz qatın yerli reaksiyasından asılıdır [6].

Iltihabi tip yaxmalarda sitoloji dəyişiklik 2 tipdə rast gəlinir: a) kəskin iltihab elementləri üstünlüyü ilə b) xroniki iltihab elementləri ilə. Kəskin iltihabın sitoloji mənzərəsi neytrofil leykositlərin üstünlüyü və tək-tək mezotel hüceyrələri, makrofaqların olması ilə xarakterizə olunur. Əgər neytrofilyoz uzun müddət saxlanırsa, bu xəstəliyin ağır gedişini göstərir. Prosesin ağırlığını leykositlərin degenerativ dəyişikliyi, kəskin yağ və vakuol distrofiyası, karioreksis, nüvələrin fraqmentasiyası, nukleoliz, sitoliz təsdiq edir. Dəyişilməmiş mezotel hüceyrələri ilə yanaşı iri, hiperxrom nüvəli, hissəvi faqositədən iri hüceyrələrə də rast gəlinir. Yadda saxlamaq lazımdır ki, iltihabi tip yaxmaya seroz qişanın bədxassəli yenitörəmələri zamanı da rast gəlmək olar. Belə hallarda (əgər eksudat irinli xarakterlidirsə) şiş elementlərini aşkarlamaq çətindir, belə ki, onlar asan dağılır. Xroniki iltihab elementləri ilə sitoloji dəyişikliyi olan iltihabi tip yaxmalar makrofaq, monosit, plazmatik hüceyrə, fibroblast, fibrosit, az miqdarda neytrofil leykositlərin olması ilə xarakterizə olunur. Bəzən qişant çoxnüvəli hüceyrələr (yad cisim) aşkar olunur.



**Şək. Mezoteliomalı xəstələrin assitik mayesində sitoloji müxtəliflik**

Mezotelial tip sitoloji yaxmalarda mezotel hüceyrələr üstünlük təşkil edir. Qeyd etmək lazımdır ki, mezotel hüceyrələri həm proliferasiya əlamətləri, həm də degenerativ dəyişikliyi ilə xarakterizə olunur. Bu hüceyrələr böyük ölçülüdür (25-30 mkm), bəzən nukleolu olan, girdə, mərkəzi və ya eksentrik yerləşən nüvəyə, zərif-mavi sitoplazmaya malikdir. Mezotel hüceyrələr transsudatda daimi, eksudatda başlanğıc və reparasiya dövründə, seroz qişanın kanseromatozunda əhəmiyyətli miqdarda mövcuddur. Onlar qıcıqlandırıcı amillərə (mexaniki, kimyəvi, bakterial, virus) qarşı yüksək dərəcədə həssasdırlar [7]. İri vakuollaşmış hüceyrələr nüvəsinin periferiyaya sıxışdırılması ilə üzüyəbənzər xərçəng hüceyrələrini xatırladır ki, bu isə səhvlərə səbəb olur. Mezotel elementləri diffuz, plastlar, yığınlar və vəzəbənzər quruluşlar şəklində yerləşir.

Hemorragik tip yaxmalarda bütün görmə sahəsi eritrositlərlə örtülüb, bəzən tək-tək leykosit, mezotel hüceyrələrinə rast gəlinir.

Qarışıq hüceyrəli tip yaxmalar çoxlu hüceyrə əlvanlığı ilə xarakterizə olunur. Bu yaxmalarda qan, iltihab elementləri, mezotel hüceyrələrinə rast gəlinir. Qarışıq hüceyrəli tərkib reaktiv və ya durğunluq xarakterli prosesi göstərir.

Şiş tipli yaxmaların sitoloji öyrənilməsi bizə, nəinki xəstələrdə bədxassəli yenitörəmələri, seroz qişalara metastazların olmasını təsdiq etməyə, həm də bütün hallarda şişlərin histoloji variantını göstərməyə imkan verdi. Klinik müayinə və cərrahi müdaxilədən sonra, həm sitoloji diaqnoz, həm də I-li şişin lokalizasiyası təsdiq olunur. Mayədə psammomların aşkar olunmasının diaqnostik əhəmiyyəti var. Psammomlar-əhəng yığınlarıdır. Bədxassəli hüceyrə qruplarında psammomların olması həmişə

müəyyən I-li lokalizasiyası olan (mədə, yumurtalıq, qalxanabənzər vəz, baş beyin) şişin metastatik xarakterini müəyyənləşdirir.

Şiş tipli yaxmalarda şiş hüceyrələri ilə yanaşı müxtəlif miqdarda limfoid elementləri və mezotel hüceyrələri (hissəvi proliferasiya edən), eozinofil, neytrofil və plazmatik hüceyrə aşkar olunur.

Ekssudatda olan şiş hüceyrələri polimorfizmi, çoxsaylı xırda nukleolları olan hiperxrom və böyümüş nüvəsi, bazofil vakuollaşmış sitoplazması, mitozların, faqositar fəallığın olması ilə digər hüceyrələrdən fərqlənir. Mərkəzində iri vakuol olan üzüyəbənzər hüceyrələrə rast gəlinir. Xərçəngin sitoloji diaqnostikası ancaq o halda güvənlidir ki, uyğun atipik hüceyrə konqlomeratı aşkar olunsun.

Seroz qişanın İli şişi-mezotelioma zamanı yaxmaların sitoloji mənzərəsi maraqlıdır. Yaxmalarda müxtəlif növ elementlər var: eritrosit, neytrofil, monosit, limfoid elementlər, tək-tək eozinofil, makrofaq, plazmatik hüceyrə, mezotel hüceyrələr. Bu əlvan hüceyrə mənzərəsində bəd əlamətli dəyişilmiş-plast, papillyar vəzəoxşar quruluşlar şəklində, həmçinin fibrosit, fibroblastlara oxşar, tək-tək, yığınlar, dəstələr halında yerləşən mezotel elementləri olur. Maye hemorragik xarakterlidir.

Beləliklə, mayenin sitoloji müayinəsi bizə bir neçə tip sitoloji yaxmaları ayırd etməyə imkan verdi. Assitik mayenin diqqətli sitoloji müayinəsi differensial diaqnostika aparmaq və adekvat, effektiv müalicə metodlarını seçmək üçün vacibdir.

### ƏDƏBİYYAT

1.Blair S., Chu D., Schwartz R. - Ann Surg. Onco., 2001, v.8, p.632-637; 2.Castaldo G., Oriani G., Cimino L. et al. - Clin. Chem., 1994, v.40, p.478-483; 3.Colli A., Buccino G., Cociolo M. et al. - Cancer, 1989, v.63, p.912-916; 4.Mc.Hutchinson J. - Sem. Liver Dis., 1997, v.17, p.191-201; 5.Motherby H., Nadjari B., Friegel P. et al. - Diagn. Cytopato., 1999, v.20, p.350-357; 6.Runyon B., Hoefs J., Morgan T. - Hepatology, 1988, v.5, p.1104-1109; 7.Shen-Gunther J., Mannel R. - Gynecol. Onco., 2002, v.87, p.77-83.

### S u m m a r y

#### **DYAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CYTOLOGY TEST OF ASCITIC FLUID**

*V.Ali-zadeh, Sh.Osmanov, T.Mirzabayova, E.Huseynova, S.Abdullayeva, N.Khalilova*

Ascite is a assembling of fluid in the abdominal cavity. Training morphology of ascitic fluid cells allowed us to discuss about character of patologic process and it gave us a chance to direct differential diagnosis between inflammation and tumor. The results of patients's cytology test of ascitic fluid gave us a opportunity to distinguish 5 type cytologic smear: 1 - inflammation, 2 - mesotelial, 3 - hemorrhagic, 4 - mixed cells, 5 - tumor. In the composition of fluid - leucocytes, hystiocytes, mesotelial and tumor cells depend origin mechanism, time of fluid, condition of macroorganism, local reaction of seros stratum. Carefully cytology examination of ascitic fluid is important for doing differential diagnosis and choosing adekvat, effective treatment methods.

\* \* \*

#### **АКТИВНОЕ ВНЕДРЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ ХИМИОТЕРАПИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**

*Ч.М.Касумов, С.Ч.Джафарова*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Каждый год в мире выявляют девять миллионов новых случаев рака. Онкологических больных в мире уже 60 миллионов, и это число постоянно растет. Уровень заболеваемости растет не только из-за ухудшающейся экологии, но и из-за самого увеличения продолжительности жизни. Раньше люди не доживали до возраста, в котором могут возникнуть опухоли. Теперь же со временем хронические болезни понижают иммунитет, нарушают метаболизм и создают среду для развития опухолей, а заболевшие обнаруживают их слишком поздно [19].

В настоящее время имеются значительные успехи клинической химиотерапии (ХТ), которая за 60 лет своего развития показала возможность излечения с помощью противоопухолевых препаратов таких форм злокачественных опухолей, как хорионэпителиома матки, метастазы се-

миномы яичка, острый лимфолейкоз у детей и некоторые другие, а в сочетании с другими методами лечения - возможность добиться или излечения больных, или регрессии опухоли и, тем самым, продлить жизнь больных до нескольких лет.

В то же время еще высок процент больных злокачественными новообразованиями, выявляемых в поздних стадиях, не подлежащих радикальному хирургическому или комбинированному лечению, но у которых может быть достигнуто с помощью ХТ продление жизни на значительные сроки со снятием болевого и интоксикационного синдромов. Это особенно характерно для таких локализаций злокачественных новообразований (ЗН), как рак яичников, рак молочной железы, коло-ректальный рак и т.д. [1,2,15,16,20]. Анализ сложившейся на сегодня ситуации в практической онкологии показывает несомненное увеличение доли ХТ среди применяемых методов лечения рака за последнее десятилетие [2,3,4].

В последнее десятилетие химиотерапия характеризуется активным изучением большого числа комбинаций, включающих новые противоопухолевые препараты: таксаны (Таксол и Таксотер), камптотекины (Кампто, Топотекан), новые производные платины (Элоксатин), гемцитабин (Гемзар), винорельбин (Навельбин), таргетные препараты (мабтера, герцептин, авастин, глибек, нексавар, алимпта) и бисфосфанаты (аредия, зомета) и т.д. [12,13,17,18,21]. Внедрение в клиническую практику большого числа новых, весьма активных, противоопухолевых препаратов позволило значительно расширить показания к их использованию в онкологии. В настоящее время химиогормонотерапия и иммунотерапия показана более чем 70% больным со злокачественными опухолями. Химиотерапия становится неотъемлемым атрибутом лечения новообразований и широко применяется до, после, а иногда и во время операций или лучевой терапии [2,10,14,16,17,19]. На международных научных конгрессах по онкологии до 3/4 докладов посвящено химиотерапии. Другими словами, в настоящее время наступил период осторожного оптимизма с научным и индивидуальным подходом к лечению каждого больного.

В связи с расширением международного сотрудничества в области онкологии, проводятся значительные совместные исследования, направленные на поиски и испытания новых противоопухолевых препаратов, а также на разработку рациональной комбинированной ХТ основных форм ЗН. Проведение подобных исследований по единой методике позволяет нам иметь клиническую, научную и экономическую пользу.

Решение проблемы качества и доступности лекарственной помощи для онкологических больных возведено в ранг государственной задачи. Новые широкомасштабные реформы, осуществляемые в Республике, и решения о бесплатном обеспечении лекарствами онкологических больных, увеличении ассигнований на медикаментозное обеспечение послужили залогом развития здравоохранения и улучшению организации онкологии на новом, ещё более качественном, этапе, создав оптимальные условия для защиты жизни и здоровья населения. Онкологические больные в Республике имеют доступ к тем же инновационным методам лечения онкологических заболеваний, что и онкологические больные в развитых странах мира.

В Национальном центре онкологии Минздрава Азербайджанской Республики амбулаторная химиотерапия (АХТ) проводится уже более 20 лет. В кабинете АХТ ведется учет прихода и расхода противоопухолевых и гормональных препаратов для больных, подлежащих лечению повторными курсами. Химиотерапия в амбулаторных условиях имеет свои особенности, преимущества и недостатки. Поэтому одним из приоритетных направлений в амбулаторном лечении больных злокачественными опухолями является разработка способов снижения токсического действия противоопухолевых препаратов. С этой целью используется целый ряд средств, включающий печеночные, почечные и кардиопротекторы, гормональные препараты (преднизолон, дексаметазон), лекарства, уменьшающие явления интоксикации (гемодез и др.), иммунокорректоры, в частности антиоксиданты. Начинать прием некоторых средств следует до начала химиотерапии, не дожидаясь возникновения токсических реакций, осложнений и условно-рефлекторной рвоты, и продолжать во время лечения противоопухолевыми препаратами. До настоящего времени вопросы внедрения в широкую клиническую практику новых разработок ведущих онкологических центров по лечению злокачественных опухолей являются весьма актуальными. Накопленный опыт использования различных схем химиогормонотерапии и иммунотерапии в стационарных условиях и современные возможности коррекции токсических осложнений позволили перейти к организации лекарственной терапии опухолей в амбулаторных усло-

виях [1,5,6,7,8,9,10,11]. Амбулаторная химиотерапия апробирована практически при всех локализациях злокачественных новообразований и число больных, которым она проводится, увеличивается с каждым годом. Она позволяет пациентам продолжить привычный, достаточно активный образ жизни, а в ряде случаев - сохранять трудоспособность. Активное внедрение в клиническую практику химиотерапии в амбулаторных условиях объясняется более привычными условиями, в которых проводится лечение.

Качество жизни пациентов надо рассматривать в трех аспектах: физически-функциональный, психоэмоциональный, социально-экономический. Кроме того, при отборе больных для амбулаторного лечения следует учитывать их соматическое, психологическое состояние, с учетом предполагаемой продолжительности жизни.

Следует также подчеркнуть преимущества амбулаторной химиотерапии с точки зрения положительных психоэмоциональных факторов. Не вызывает сомнения влияние психологического состояния пациента на переносимость и результаты лечения. Состояние больного, в значительной мере, зависит от сохранения привычного жизненного стереотипа, социальных и семейных связей. Лечение в амбулаторных условиях позволяет больным находиться в привычной, домашней обстановке, в меньшей степени подвергаться отрицательному психологическому воздействию стационара, избегать ятрогенных влияний и внутрибольничных инфекций. Индивидуальный режим сна, отдыха, питания, благоприятное воздействие окружающих, наличие отвлекающих (положительных) факторов обуславливают лучшую переносимость больными токсических реакций при лечении вне стационара. Накопленный опыт показал значительные возможности этого метода.

Лечение проводится в стандартных дозах. Применяются следующие схемы: CMF, FAC, CAF, AT, ATC, CNF, NFL, MMM, ELF, EAP, EP, CAV, CAP, PC, ACE, PACE, PEC, CVPP, ACOP, COP, GT, CT, EOF, EOX, BEP и др.

Большинство больных кабинета амбулаторной химиотерапии – это пациенты, страдающие раком молочной железы (280 больных/год), рак простаты (13), опухолями женской половой сферы (12), опухолями желудочно-кишечного тракта (12), раком легкого (13), опухолями головы и шеи (21), лимфогранулематозом (4), а также опухолями иных локализаций.

Место проведения химиотерапии – в стационаре, амбулаторно или на дому – важно для оптимизации структуры медицинской помощи, планирования коечного фонда, определения штатного расписания лечебных учреждений и т.д. Поэтому расширение амбулаторного этапа химиотерапии - одна из основных тенденций в онкологии. Правильная организация химиотерапевтического лечения онкологических больных является одним из основных условий дальнейшего развития противораковой борьбы. В этой связи, применительно к противоопухолевой лекарственной терапии необходимы критерии отбора пациентов (performance status) для проведения лечения в стационаре, амбулаторных условиях или на дому.

Основными задачами кабинета для амбулаторной химиотерапии являются:

- оказание консультативной помощи по химиотерапии онкологическим больным, обращающимся в поликлиническое отделение онкологического учреждения
- проведение современных методов химиотерапии, доступных в амбулаторных условиях
- осуществление преемственности в проведении химиотерапии с онкологическим стационаром.

В обязанности врача кабинета для амбулаторной химиотерапии онкологического учреждения входит:

- проведение консультативного приема больных, нуждающихся в лечении противоопухолевыми препаратами
- отбор больных для амбулаторной и стационарной химиотерапии
- осуществление амбулаторной химиотерапии больным злокачественными новообразованиями
- проведение амбулаторного обследования больных (в том числе постоянный контроль за показателями периферической крови) в процессе лечения противоопухолевыми препаратами
- анализ результатов амбулаторной химиотерапии онкологических больных (эффективность лечения, побочные действия противоопухолевых препаратов)
- госпитализация больных, у которых в процессе амбулаторной химиотерапии развились осложнения, требующие стационарного лечения.



В номенклатуре медицинских специальностей до сих пор не предусмотрена квалификация врача онколога-химиотерапевта.

Химиотерапия в амбулаторных условиях дает несомненный экономический эффект за счет увеличения коечного фонда и экономии койко-дней. Расчет стоимости химиотерапии достаточно сложен, так как должен включать в себя детальный анализ всех прямых и косвенных затрат, социальные выплаты.

Таким образом, можно констатировать, что проведение амбулаторной химиотерапии дает возможность значительно повысить ее эффективность, уменьшить материальные затраты на ее осуществление, улучшить комфортность лечения больных и качество жизни. Поэтому расширение амбулаторного этапа химиотерапии - одна из основных тенденций в онкологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Касумов Ч.М. - Вопросы онкологии, 1991, №3, с.334-336; 2. Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. М.: Медицина, 1984; 3. Гарин А.М. Новые антиметаболиты в онкологической практике. Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей /Под ред. В.А.Горбуновой. М., 1998; с.41-61; 4. Гарин А.М. - Совр. онкология, 2000, т.4, №2, с.104-107; 5. Касумов Ч.М., Зейналов Р.С., Джафарова С.Ч. - Сб. труд. «Теоретические и практические проблемы в медицине». Баку, 1989, с.46; 6. Касумов Ч.М., Зейналов Р.С., Джафарова С.Ч. - Тез-сы докл. юбил. науч. конф. РОНЦ МЗ Азерб.Респ., 1991, с.145-146; 7. Касумов Ч.М., Зейналов Р.С., Джафарова С.Ч. - Там же, 1991, с.148-149; 8. Касумов Ч.М., Зейналов Р.С., Джафарова С.Ч. - Сб. научн. труд. РОНЦ МЗ Азерб. Респ., 1993, с.18; 9. Касумов Ч.М., Зейналов Р.С., Джафарова С.Ч. - Мат-лы научн. конф. РОНЦ МЗ Азерб. Респ., 1993, с.19; 10. Касумов Ч.М., Зейналов Р.С., Джафарова С.Ч. - Сб. научн. труд. РОНЦ МЗ Азерб. ССР, 1989. т.18, с.112-117; 11. Касумов Ч.М., Зейналов Р.С., Джафарова С.Ч. - Азмеджурнал, 1990, №7, с.49-52; 12. Плагинский Л.В., Брюзгин В.В., Блюменберг А.Г. - Росс. мед. ж, 2002, №10, с.1116; 13. Семенов Н.Н. - Фарматека, 2005, т.18, с.1-3; 14. Calvo F., Matute R., Garcia-Sabrido J. et al. - Am. J Clin. Oncol., 2004, v.27, p.343-349; 15. Galmarini C., Garbovesky C., Galmarini D. et al. - Med. Oncol., 2002, v.19, №4, p.227-232; 16. Gonzalez-Larriba J., Garcia Carbonero I., Sastre Valera J. et al. - Oncology (Huntingt), 1997, v.11 (suppl.10), p.90-97; 17. Guangchuan X., Tiehua R., Peng L. et al. - Chinese Med. J, 2000, v.113, №7, p.617-620; 18. Harris M. - Lancet oncol., 2004, v.5, p.292-302; 19. Jemal A., Murray T., Samuels A. et al. - Cancer, 2003, v.53, p.5-26; 20. Kim J., Shin S., Kim B. et al. - Proc. ASCO, 1997, abs.1043; 21. Rotea W., Saad E. - Am. J Health Syst. Pharm., 2003, v.60, p.1233-1243.

#### S u m m a r y

#### ACTIVE INTRODUCTION IN CLINICAL PRACTICE OF CHEMOTHERAPY IN OUT-PATIENT CONDITIONS

*Ch.Kasumov, S.Jafarova*

Ambulatory chemotherapy has the same preference economical, physiological, social dominants etc. In the same time a lot of questions concerning the possibility modern cytostatics application in ambulatory conditions for long time, profilactics and treatment of the ambulatory chemotherapy complications are needed of the futher improvement.

\* \* \*

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕГИЛИРОВАННЫХ АЛЬФА-ИНТЕРФЕРОНОВ В КАЧЕСТВЕ СТИМУЛЯТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

*М.К.Мамедов, А.А.Кадырова, А.А.Гулиева, С.М.Сафарова*

*Национальный центр онкологии, Азербайджанский медицинский университет,  
Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева,  
Мемориальная клиника Н.Туси, г.Баку*

Интерфероны (ИФН) обладают способностью вызывать более сотни биологических эффектов и, в том числе, двумя фармакологически значимыми типами специфической активности – противовирусной и антипролиферативной (противоопухолевой). Благодаря последнему на основе альфа-ИФН (а-ИФН) созданы высокоэффективные лекарственные препараты, которые успешно применяются при лечении вирусных и онкологических заболеваний. Вместе с тем, важнейшей биологической особенностью ИФН считается наличие у них комплекса иммунотроп-

ных свойств, что объясняет тот факт, что лекарственные препараты на основе природных и рекомбинантных ИФН в большинстве фармакологических руководств и фармакотерапевтических формуляров рассматриваются в разделах, посвященных "модификаторам биологических реакций" [4,5,13].

Здесь же необходимо подчеркнуть, что вопреки расхожему, но не достаточно корректному мнению, препараты ИФН не могут однозначно причисляться к стимулирующим иммунную систему иммуномодуляторам, поскольку они оказывают на иммунную систему ряд плеiotропных эффектов, часть из которых не может расцениваться как стимуляция.

Так, хорошо известно, что продолжительное, а иногда и кратковременное, введение препаратов ИФН сопровождается развитием лейкопении и, в том числе, лимфопении. Это свойство препаратов ИФН мы неоднократно отмечали и в наших собственных наблюдениях за больными хроническими вирусными гепатитами и онкологическими больными [2,3,11,12], которым вводили препараты рекомбинантных альфа-ИФН (интрон А, роферон-А и др).

Очевидно, что препараты, вызывающие лейкопению, едва ли могут считаться стимуляторами иммунной системы, поскольку именно снижение в крови лейкоцитов, которые, по существу, являются иммунными клетками, является одним из важнейших признаков иммунодепрессии [15].

В то же самое время, препараты ИФН обладают выраженной способностью стимулировать важнейшие показатели врожденного иммунитета (ВИМ) и, в частности, функциональную активность макрофагов (МФ) и естественных киллерных клеток (ЕКК), являющихся важнейшими реализаторами ВИМ [7,8].

МФ - гетерогенная популяция иммунных клеток, участвующих, практически, во всех (как антиген-зависимых, так и антиген-независимых) иммунологических реакциях организма и играющих одну из ключевых ролей в защите организма от проникающих в него биопатогенов и возникающих в нем опухолей. Соответственно, активация функций МФ ведет к стимуляции защитных функций обоих звеньев, обеспечивающих как естественную противомикробную резистентность (ПИР), так и естественную противоопухолевую резистентность (ЕПР).

ЕКК, представляющие собой иммунные клетки из популяции О-лимфоцитов, иммунофенотипически маркируемые кластерами CD3-/CD16+/CD56, обладают способностью распознавать и уничтожать инфицированные вирусами клетки и клетки злокачественных опухолей.

Действительно, установлено, что активация функций ЕКК обеспечивает стимуляцию как ПИР (в первую очередь, в отношении вирусов), так ЕПР.

Изложенное не оставляет сомнений в том, что препараты  $\alpha$ -ИФН с достаточными основаниями могут рассматриваться как стимуляторы ВИМ, действующие на оба его звена - ПИР и ЕПР [6,10].

Из изложенного выше следует, что, оказывая стимулирующее воздействие на МФ и, особенно, ЕКК, можно добиться повышения эффективности ВИМ и, соответственно, повысить резистентность организма не только к вирусным (и некоторым иным) инфекциям, но и канцерогенным воздействиям.

Возможность использовать  $\alpha$ -ИФН для стимуляции ЕПР и, в частности, функциональной активности ЕКК видится весьма привлекательной уже только по тому, что введение препаратов ИФН, само по себе, способно ощутимо повысить цитотоксическую активность ЕКК в отношении опухолевых клеток. Накопленный опыт, действительно, позволяет рассматривать препараты ИФН как реально доступное и весьма эффективное средство, пригодное для стимуляции ЕПР в онкологической клинике [1].

Приняв во внимание, что успех противоопухолевой терапии, в целом, в немалой степени зависит и от функционального состояния иммунологической реактивности и, в том числе, ЕПР, нетрудно себе представить, что отмеченное действие ИФН на ЕКК, даже не учитывая остальные антипролиферативные эффекты, препараты ИФН могут стать ценным средством при проведении адъювантной иммунотерапии онкологических больных. Это означает, что широкое применение препаратов ИФН в онкологической клинике оправдано не только в качестве средства для "каузальной" терапии "высокочувствительных" к ИФН опухолей, но и, в первую очередь, в качестве иммуномодулирующих препаратов, повышающих эффективность базового цитостатического противоопухолевого лечения при, практически, всех онкологических заболеваниях [9].

Как показывает опыт, эффективность такой иммунотерапии несравненно выше, нежели в случаях применения иммуномодулирующих препаратов прежних поколений или неспецифических по характеру воздействия на организм адаптогенов. Проводя такое сравнение, не следует упускать из виду, что важным компонентом реализации положительного влияния и упомянутых выше иммуномодуляторов (включая современные индукторы ИФН типа циклоферона) и, особенно, адаптогенов является лишь косвенная индукционная стимуляция образования эндогенного ИФН и, соответственно, поддержание функциональной активности эффекторных звеньев ЕПР.

Однако, вводимые в организм препараты рекомбинантных  $\alpha$ -ИФН довольно быстро разрушаются и выводятся из организма и, несмотря на определенную инерционность действия на ВИМ, не могут обеспечить сохранение длительно стимулирующего эффекта на факторы ВИМ.

Очевидно, что задачу по продолжительной стимуляции ВИМ можно было бы решить, используя не рекомбинантные, а пегелированные препараты  $\alpha$ -ИФН (ПЭГ-ИФН) - пегинтрон или пегасис.

Оба эти препарата, будучи идентичными по основным фармакологическим свойствам рекомбинантных  $\alpha$ -ИФН, отличаются от них по ряду других свойств: лучшей растворимостью в воде, более высокой биодоступностью за счет уменьшения потерь в месте введения, более высокой концентрацией в крови и меньшей амплитудой ее колебаний, более продолжительным периодом полувыведения из-за сниженного клиренса, большей резистентностью к действию протеолитических и иных дезинтегрирующих факторов, меньшей реактогенностью и меньшей частотой и выраженностью некоторых проявлений побочного действия, меньшими антигенностью и иммуногенностью [9].

Появление препаратов ПЭГ-ИФН расширило возможности лечения больных хроническими гепатитами, повысило его эффективность и улучшило переносимость терапии этих заболеваний. В силу этого, препараты ПЭГ-ИФН существенно потеснили препараты рекомбинантных  $\alpha$ -ИФН в практике лечения этих заболеваний.

В то же время, рассматриваемые лекарственные препараты пока используются только при лечении указанных вирусных заболеваний и пока не нашли применения в клинической онкологии. Действительно, до настоящего времени ни одно из онкологических заболеваний не включено в число прямых показаний для применения ПЭГ-ИФН. Имеется лишь ряд сообщений о применении препаратов ПЭГ-ИФН для лечения гепатита В и гепатита С у онкологических больных.

Поэтому не удивительно, что в литературе отсутствуют данные и об использовании препаратов ПЭГ-ИФН в качестве стимуляторов ЕПР у онкологических больных или об исследованиях, посвященных целенаправленному исследованию характера влияния этих препаратов на показатели ВИМ в экспериментальных наблюдениях.

Между тем, можно а priori ожидать, что, обладая всеми биологическими свойствами рекомбинантных  $\alpha$ -ИФН и природных ИФН, препараты ПЭГ-ИФН должны оказаться способными оказывать стимулирующее воздействие на показатели ВИМ и, в том числе, ЕПР.

Вместе с тем, оценивая перспективы использования этих препаратов в таком качестве (как потенциальных стимуляторов ВИМ), не следует упускать и возможность того, что процесс пегелирования молекул ИФН (ковалентного присоединения к ним довольно крупных молекулярных цепей полиэтиленгликоля) может повлиять на конформацию этих молекул и, соответственно, на их биологическую активность и, в том числе, на выраженность ожидаемых иммунотропных свойств.

И надо признать, что в литературе отмечается, что пегелирование, действительно, оказывает влияние на биологическую активность  $\alpha$ -ИФН и, в частности, снижает ее *in vitro*. В то же время, при оценке *in vivo* оказалось, что этот процесс, вопреки ожиданиям, приводит к повышению биоактивности химически модифицированных (пегелированных) молекул  $\alpha$ -ИФН, причем, нарастание биоактивности происходит по мере увеличения молекулярной массы ПЭГ-ИФН. Возможно, что в основе этого феномена лежит большая гибкость цепей ПЭГ, которые не только не препятствуют взаимодействию молекулы с соответствующими клеточными рецепторами  $\alpha$ -ИФН, но и даже облегчают его. Но эти данные касаются лишь противовирусной активности

пегилированных молекул ИФН и не отражают влияния пегилирования на их способность стимулировать ВИМ.

Резюмируя изложенное, необходимо отметить, что составить объективное суждение о реальной возможности применения препаратов ПЭГ-ИФН можно, лишь специально изучив такую возможность в клинических наблюдениях и, прежде всего, на волонтерах, поскольку видовая специфичность ИФН не позволяет исследовать данный вопрос на моделях экспериментальных животных [14].

При этом, исследовать данный вопрос можно путем количественного определения характера влияния вводимого препарата ПЭГ-ИФН на основные показатели антиген-независимой иммунологической реактивности, связанной с функционированием МФ и ЕКК. Очевидно, что если в таких наблюдениях удастся продемонстрировать способность препаратов ПЭГ-ИФН обеспечивать продолжительную стимуляцию ВИМ, то применение этих препаратов в клинической онкологии станет еще более перспективным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А. - Vita Med.J., 2000, №1, с.6-11;
2. Алиев Д.А., М.К.Мамедов М.К. - Азерб.Ж. онкологии, 1996, №1, с.3-7;
3. Ахмедбейли Х.Ф., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. и др. – Современ. достижения азерб. медицины, 2009, №6, с.201-204;
4. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: Геотар-Медицина, 2006;
5. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. М.: Медицина, 1996;
6. Ершов Ф.И., Кадырова А.А. - Биомедицина, 2004, №1, с.17-22;
7. Кадырова А.А. - Здоровье, 2005, №4, с.50-53;
8. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука, 2006, 260 с.;
9. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине /Под ред. Т.А.Семенов. М.: Кристалл, 2005, 288 с.;
10. Мамедов М.К., Трещалина Е.М. - Азерб. Ж. онкологии, 1999, №1-2, с.8-14;
11. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном. Ташкент: Юлдыз, 1999;
12. Мамедов М.К., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э. и др. - Биомедицина, 2009, №3, с.35-36;
13. Попов В.П. Лекарственные формы интерферонов. М.: Трада-Х, 2002;
14. Сафарова С.М., Мамедов М.К. - Тезисы Респ. научно-практ. конф., посвящ. 70-ти летию Респ. медицинской библиотеки, Баку, 2010, с.94-95;
15. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: Геотар-Медицина, 2000.

#### S u m m a r y

#### PERSPECTIVES OF PEGILATED ALPHA-INTERFERONS APPLICATION AS STIMULATORS OF INNATE IMMUNITY

*M.Mamedov, A.Kadyrova, A.Guliyeva, S.Safarova*

The paper characterized possibility to applicate pegilated interferon as the stimulators of innate immunity (non-specific immunologically-mediated resistance) in clinical practice in the treatment of viral infections and malignant tumors. The authors analyses main biological properties of pegilated interferons which permit to use its drugs.

\* \* \*

#### КЛИНИЧЕСКИЙ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ЗНАЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

*С.А.Курбанова*

*Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Ранее сообщалось, что проведя серологическое обследование группы больных ревматоидным артритом (РА) и группы здоровых лиц, проживающих в г.Баку (безвозмездные доноры крови), мы обнаружили, что серологические маркеры репродуктивных инфекций, вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ), вирусом цитомегалии (ЦМВ) и вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) у больных РА выявлялись значительно чаще, чем у здоровых лиц [2,4].

Этот факт позволил нам поставить перед собой вопрос о том, способны ли протекающие в репликативной форме ВПГ-, ЦМВ- и ВЭБинфекции у больных РА влиять на клиническую активность патологического процесса, лежащего в основе РА.

С этой целью мы первоначально сопоставили частоту выявления соответствующих IgM-антител к антигенам ВПГ, ЦМВ и ВЭБ у больных РА с разной степенью клинической активности РА. Результаты этого сопоставления представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Частота выявления маркеров репликации ВПГ, ЦМВ и ВЭБ у больных РА с разной степенью активности**

Выявленные маркеры инфекций	Число больных	Степень активности РА		
		I (n=12)	II (n=126)	III(n=64)
Только ВПГ	80	4 (33,3%)	58 (46,0%)	18 (28,1%)
Только ВЭБ	23	1 (8,3%)	10 (7,9%)	12 (18,8%)
Только ЦМВ	3	1 (8,3%)	2 (1,6%)	-
ВПГ и ВЭБ	35	1 (8,3%)	6 (4,8%)	28 (43,8%)
ВПГ и ЦМВ	8	-	6 (4,8%)	2 (3,1%)
ЦМВ и ВЭБ	2	-	1 (0,8%)	1 (1,6%)
ВПГ, ЦМВ и ВЭБ	1	-	-	1 (1,6%)
Не выявлены	50	5 (41,7%)	43 (34,1%)	2 (3,1%)

Как видно из этой таблицы, четкая взаимосвязь активности РА и наличия у пациентов тех или иных противовирусных антител не выявилась. В то же время, обнаружилось две особенности, на которые мы обратили внимание.

Во-первых, у больных РА с III степенью активности РА частота одновременного выявления антител к ВПГ и антител к ВЭБ, составившая  $43,8 \pm 4,4\%$ , более, чем в 5 раз превышала аналогичный показатель у больных РА с I степенью активности, составлявший  $8,3 \pm 8,0\%$  ( $p < 0,01$ ).

Более того, частота одновременного выявления этих антител у больных РА с III степенью активности более, чем в 9 раз превосходила аналогичный показатель у больных РА с II степенью активности, составивший  $4,8 \pm 1,9\%$  ( $p < 0,001$ ).

Во-вторых, у больных РА с I степенью активности ни в одном из случаев не были одновременно выявлены относящиеся к антител к ВПГ, антител к ЦМВ и антител к ВЭБ, тогда как у определенной части больных РА с II и III степенями активности такие находки были сделаны [5].

Очевидно, что приведенные выше данные не дают определенного ответа на вопрос может ли обнаружение у больных РА противовирусных антител, отражающих наличие у них репродуктивных инфекций, вызванных соответствующими вирусами фактором, позволяющим рассчитывать риск течения РА в клинически более активной форме.

В то же время эти же данные позволяет предположить, что данный вопрос не может считаться исчерпанным и нуждается в дальнейшем исследовании на более крупной по объему выборке больных РА с различными степенями активности.

Здесь же надо подчеркнуть, что учитывая, что наибольшее распространение среди больных РА имели репродуктивные инфекции, вызванные ВПГ и ВЭБ, мы предположили, что у больных РА с такими инфекциями иммунологические нарушения могут быть более глубокими и более выраженными, нежели у больных РА, но свободных от названных инфекций.

Это соображение побудило нас сравнить характер изменения ряда иммунологических показателей у больных РА, у которых были выявлены и не были выявлены серологические маркеры, репродуктивных герпетических инфекций, вызванных ВПГ и ВЭБ.

Поскольку, под нашим наблюдением находилось неодинаковое число больных с различными степенями активности РА, мы сравнили иммунологических показатели лишь у 53 больных РА, имевших серологические маркеры репродуктивных герпетических инфекций и у 50 больных РА, не имевших указанных маркеров. Эти больные были отобраны из каждой группы больных простым методом рандомизации.

Нами были определены те показатели, характер изменения которых хорошо изучен у больных РА и представлен в периодической научной литературе по этим аспектам проблемы РА.

В частности, нами были определены относительное содержание в крови Т-хелперных лимфоцитов (Т-х) с иммунофенотипом CD4+ и Т-супрессорных лимфоцитов (Т-с) с иммунофенотипом CD8+. Содержание в крови этих иммуноцитов определяли с помощью люминисцентной микроскопии мазков крови, обработанных соответствующими моноклональными антителами по известной методике [1,3].

Процентное содержание в крови естественных киллерных клеток (ЕКК) и активных, в фагоцитарно-метаболическом отношении, нейтрофилов, идентифицированных с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) и потому обозначенных как НСТ-позитивные нейтрофилы (НСТ+Н) определяли по известным методикам [8].

В сыворотке крови определяли концентрацию альфа-интерферона (а-ИФН), интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО). Эти исследования проводили, используя иммуноферментный метод на основе соответствующих коммерческих диагностических наборов реагентов различных производителей.

Кроме того, для оценки интенсивности иммунопатологических процессов у вовлеченных в это исследование мы определили уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови и содержание в них пула аутоантител (Ау-АТ), включавшего антинуклеарные антитела (ANA), антимитохондриальные антитела (АМА), а также антитела к одноцепочечной ДНК (anti-ssDNA) и антитела к двухцепочечной ДНК (anti-dsDNA). Уровень ЦИК в сыворотке крови определяли седиментационным методом, а содержание Ау-АТ - с помощью иммуноферментного метода на основе коммерческих диагностических наборов реагентов.

Полученные результаты математически обрабатывали традиционным методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины и ее стандартной ошибки.

При анализе полученных результатов мы учитывали наиболее типичные для РА изменения (повышение или понижение) этих показателей относительно верхней и нижней границ диапазона их колебаний у нормальных лиц. При этом реально значимым считали изменение этих показателей более, чем на 30% от этих границ. При этом принимали во внимание не абсолютные средние цифровые показатели определенных нами иммунологических показателей, а выраженную в процентах частоту обнаружения их отклонения, т.е. число больных РА, у которых выявлено повышение или понижение этих показателей [6].

Такой подход позволял легко и более наглядно сравнивать соответствующие показатели в группах больных РА, имевших и не имевших герпетических инфекций. Результаты проведенного нами сравнения сведены в таблицы 2.

**Таблица 2. Частота обнаружения изменений иммунологических показателей у больных РА, имевших и не имевших маркеры репродуктивных инфекций**

Иммунологические показатели	Только ВПГ (n=19)	Только ВЭБ (n=14)	ВПГ и ВЭБ (n=20)	У всех инфицированных	У неинфицированных
Снижение Т-х	36,8%	50,0%	80,0%	56,6±6,8%	33,3±8,6%
Повышение Т-с	84,2%	85,7%	100%	90,6±4,0%	63,3±8,8%
Повышение ЕКК	36,8%	57,1%	65,0%	52,8±6,8%	30,0±8,3%
Повышение НСТ+Н	31,6%	42,9%	45,0%	39,6±6,7%	26,7±8,0%
Снижение а-ИФН	47,4%	50,0%	60,0%	52,8±7,3%	36,7±8,8%
Повышение ИЛ-1	52,6%	50,0%	70,0%	58,5±6,8%	26,7±8,0%
Повышение ИЛ-6	68,4%	78,6%	95,0%	81,1±5,4%	50,0±9,1%
Повышение ФНО	52,6%	57,1%	75,0%	62,3±6,7%	43,3±9,0%
Повышение ЦИК	94,7%	92,9%	100%	96,2±2,6%	76,7±7,7%

Сравнивая величину определенных нами иммунологических показателей в группе больных РА, у которых имелись репродуктивные инфекции и в группе больных РА, у которых все эти инфекции отсутствовали, можно увидеть, что статистически устойчивое различие между этими показателями имелось в отношении содержания в крови Т-х, Т-с, ЕКК и уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 ( $p < 0,05$ ) и отсутствовало в отношении НСТ-позитивных нейтрофилов и уровни в сыворотке крови а-ИФН и ФНО [7].

Это позволило полагать, что наличие репродуктивных герпетических инфекций у больных РА оказывало обнаруживаемое иммунотропное действие на показатели, отражавшие функциональное состояние антиген-зависимого иммунитета и звено неспецифической иммунологически обусловленной резистентности, связанное с ЕКК, а также на уровни ИЛ-1 и ИЛ-6 в крови.

Заметим, что отмеченные нами изменения иммунологических показателей у больных РА хорошо согласовывались с картиной изменений этих показателей, ранее определенной другими исследователями и отражала весьма существенную особенность патогенеза РА.

И, наконец, отметим, что последние два показателя, представленные в таблице 2, отражали интенсивность аутоиммунных процессов в организме обследованных РА. Из этой таблицы следует, что частота повышения уровней как ЦИК, так и аутоантител у больных РА с герпетическими инфекциями оказались выше аналогичных показателей у больных РА, не имевших этих инфекций, причем различие между этими группами больных РА в отношении указанных показателей отличалось статистически устойчивым характером при  $p < 0,05$ .

Это позволяло заключить, что показатели интенсивности иммунопатологических процессов, протекавших в организме больных РА, имевших серологические маркеры репродуктивных герпетических инфекций статистически устойчиво превышали аналогичные показатели у больных РА, не имевших этих маркеров.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьева И.А., Ярилин А.А., Егорова С.Г. и др. Практикум по иммунологии. М.: Academia, 2004, 272 с.; 2. Курбанова С.С., Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2009, №2, с.83-85; 3. Курбанова С.М., Мамедов М.К. – Биомедицина, 2009, №4, с.18-20; 4. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. - Соврем. достижения азерб. медицины, 2008, №1, с.156-159; 5. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. - Биомедицина, 2008, №1, с.53-54; 6. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. - Тезисы 3-го Национ. конгр. иммунологов Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2008, с.213-215; 7. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. – Соврем. достижения азерб. медицины, 2010, №2, с.124-128; 8. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Кадырова А.А. и др. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях. Метод. рекомендации. Баку, 2005.

#### S u m m a r y

#### CLINIC AND IMMUNOLOGIC ASPECTS OF SIGNIFICANCE ESTIMATION OF HERPETIC INFECTIONS AT RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

*S.Kourbanova*

The authors presented data demonstrated that frequency of herpetic infections serologic markers detection at rheumatoid arthritis (RA) was not connected with RA activity degree and existing reproductive herpetic infection at RA patients accompanied with changing of several immunologic parameters.

\* \* \*

#### HALSIZLIQ SİMPTOMUNUN SAĞLAM POPULYASIYADA VƏ XƏRÇƏNG XƏSTƏLƏRİNDƏ MEYDANA ÇIXMA XÜSUSİYYƏTLƏRİ

*A.C.İsayeva*

*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Halsızlıq, xərcəng xəstələrində və sağlam populyasiyada olduqca çox görülən bir simptomdur [2, 7,25,26,29]. Bu simptom xüsusilə xərcəng xəstələrində sıx görüldüyü halda, çox vaxt nəzərə alınmır. Halsızlıq xərcəng xəstəsinin funksional aktivliyini neqativləşdirən, spesifik olmayan, subyektiv bir şikayətdir. Prevalansı ilə bağlı ədəbiyyatda çoxlu məlumatlar vardır və halsızlıq prevalansı 4% ilə 91% arasında dəyişir [15]. Xərcəng xəstələrində halsızlıq, normal insanlarda meydana çıxan halsızlıqdan fərqlidir. Normal halda halsızlıq aktivliklə əlaqəlidir və dincəldikdə keçir, lakin xərcəng xəstələrində halsızlıq şiddətli, aktivliklə əlaqəsiz və istirahət vaxtı keçib-getməyən xarakterdədir. Bu səbəbdən patofiziologiyası çox faktordur. Xərcəng xəstəliyində halsızlıq simptomunun təhlilində hələ də bir nə-

zəriyyə yoxdur, ancaq halsızlığın şiddətini təhlil edən bir sıra müxtəlif anketlər vardır [12]. Halsızlıq çox vaxt xərçəng xəstəliyində ilk simptom ola bilər. Şiddəti və prevalansı xəstəliyin mərhələsi artdıqca və həmçinin, kimyaterapiya və ya radioterapiya aldıqca artır. Min xərçəng xəstəsinin daxil edildiyi bir məqalədə, halsızlıq simptomu ən çox meydana çıxan simptomlar arasında ikinci yeri tutur [29].

Halsızlıq simptomu müalicəyə son verildikdən bir il sonra və hətta daha uzun müddət davam edə bilər. Cella və həmkarlarının məqaləsində müalicəyə son verildikdən bir il və hətta daha uzun müddət keçdikdən sonra belə 17% halsızlıq simptomu qeyd edilmişdir [12]. Okuyoma və həmkarları süd vəzi xərçəngində kimyaterapiyadan (28%) və radioterapiyadan (8,9%) iki il və daha uzun müddət (orta hesabla 789 gün) sonra belə halsızlıq simptomunun davam etdiyini göstərmişlər [28]. Başqa bir məqalədə uzun müddət müşahidə edilən Hoçkin xəstələrində halsızlığın kimyaterapiya və radioterapiya bitdikdən 8 il sonra belə əsas bir simptom kimi hələ də qaldığı bildirilmişdir. Xəstəliyin mərhələsi və ya müalicə tipləri ilə halsızlıq arasında bir əlaqə təyin edilməmişdir [4].

Xərçəng xəstəliyinin proqnozunun analizində xəstəliyin tipi və mərhələsi ilə birlikdə xəstənin xarakteristik xüsusiyyətləri də diqqətə alınmalıdır. Halsızlıq xərçəng xəstələrində proqnostik məna daşıyır [5,6,19,11,17]. Son mərhələdə olan və təxminən 100 gündən az ömrü qalan xərçəng xəstələrinin daxil edildiyi bir məqalədə halsızlıq proqnostik olaraq əhəmiyyət kəsb etməmişdir. 100 gündən çox ömür təxmin edilən xəstələrin daxil edildiyi bir məqalədə isə halsızlığın yaşama müddətini azaltdığı göstərilmişdir [27].

Halsızlıq, xərçəng xəstəliyinə və müalicə növlərinə xəstə tərəfindən göstərilən fizioloji bir reaksiyadır. Xərçəng diaqnozu qoyulan xəstələrin əksəriyyətinin müalicəsi ərəfəsində bir sıra faktor halsızlığa səbəb olur və ya bu simptomu artırır. Bu faktorlardan bəziləri anemiya, anoreksiya (kaxeksiya), koqnitiv dəyişikliklər, anksiyetə, depressiya, metabolik və hormonal dəyişikliklər, ağrı, infeksiya, yuxu problemləri (insomnia) və fiziki potensialın azalmasıdır [24]. Bunlardan bəzilərinin birlikdə meydana çıxması ədəbiyyatda “simptom yükü” (simptom burden) olaraq adlandırılmışdır.

Halsızlıq və koqnitiv pozğunluq.

Koqnitiv pozğunluq, xüsusilə son dövr xərçəng xəstələrində çox vaxt halsızlıq ilə bərabər meydana çıxan bir problemdir [1]. Xərçəng xəstələrində koqnitiv pozğunluq ilə xəstənin ömrü arasında düz mütənasiblik qeyd alınmışdır. Həyatının son dövrlərində koqnitiv funksiyaları pozulan xəstələrin simptom yükü də çoxdur [23].

Halsızlıq və anemiya.

Anemiyalı xəstələrdə ən çox meydana çıxan simptom halsızlıqdır [10,16]. Xərçəng xəstələrində çox vaxt xəstəlik və müalicə metodlarına bağlı olaraq hemoqlabinin (Hb) səviyyəsi düşə bilər. Anemiya, halsızlıq simptomunun müalicə edilə bilən faktorlarındanıdır. Xərçəngdə anemiyanın ən əsas səbəbləri hemoliz, hemorragiya, qidalanma əskiklikləri və sitokin xaric olmasının artmasıdır [20]. Xronik xəstəliklər və xərçəng orqanizmdə dəmirin istifadəsinin pozulmasına və eritropoetin (EPO) xaric olmasının azalmasına səbəb olur. Cella və həmkarları müəyyən etmişlər ki, halsızlığın şiddəti anemiyalı xərçəng xəstələrində, anemiyası olmayanlara nəzərən daha çoxdur [2]. Anemiya xərçəng xəstələrinin həyat komfortunu azaldır və mortalitə riskini artırır [10]. Anemiyanın müalicəsi halsızlıq simptomunun aradan qalxmasına səbəb olmuşdur, lakin bir sıra məqalələrdə sağ qalmaya təsir etmədiyi göstərilmişdir [8]. Hb səviyyəsi ilə halsızlıq simptomunun şiddəti arasındakı əlaqə olduqca qarışıqdır. Kimyaterapiya və ya radioterapiya alan baş-boyun xərçəngi və süd vəzi xərçəngi xəstələrində EPO istifadəsi ilə Hb səviyyəsi düzəlməkdədir, ancaq sağ qalma və xərçəngin müalicəsinə olan təsirinin əhəmiyyətsiz olduğu göstərilmişdir [13,14].

Anemiyası olan gec mərhələ xərçəng xəstələrində qan transfuziyası anemiyanın müalicəsində digər bir alternativdir. Qan tranfuziyasından sonra halsızlıq simptomundakı düzəlmə, anemiyanın dərəcəsi ilə əlaqəli olmaya bilər [8].

Halsızlıq və depressiya.

Psixoloji faktorlar tez-tez halsızlıq simptomuna səbəb olur [26]. Xərçəng xəstələrində depressiya ilə halsızlıq arasında güclü bir əlaqə vardır və xərçəngdə depressiyanın prevalansı 1% ilə 50% arasında dəyişir. Prevalansı xəstəliyin mərhələsi, ağrı və halsızlıq kimi simptomlarla artar [11,22,28]. Depressiya ilə halsızlıq simptomunu tam olaraq bir-birindən fərqləndirmək olduqca çətindir. Daha çox bu simptomlar bərabər görülür və ayırddedici klinik və ya laborator əlamətləri yoxdur. Bir məqalədə depressiyanın xərçəngə qarşı qoruyucu təsirinin olduğu göstərilmişdir [4,5].



Depressiya ilə əlaqəli digər psixoloji faktorlar olan insomnia və anksiyetə də halsızlığın şiddətini artırır. Psixososial yardım və depressiya, anksiyetə ilə ağrıyı azalda bilər və sağ qalmanı da artırabilir [9]. Farmakoloji müalicələrin (antidepressiv və psixostimulyator dərmanlar) halsızlıq simptomuna təsiri bir çox məqalədə təyin edilmişdir [4,19,28]. Methylphenidate bir psixostimulyatorudur və opioidlərə bağlı sedasiya, koqnitiv çatmamazlıq, hıçqırıq, halsızlıq və depressiyanın müalicəsində bu dərman maddəsi ilə yaxşı nəticələr əldə edilmişdir [3,24]. Depressiya və halsızlıq simptomları çox vaxt birlikdə ortaya çıxsada, fiziopatologiyaları bir birindən olduqca fərqlidir. Antidepressiv dərmanların depressiyanı müalicə etmələrinə baxmayaraq, halsızlıq simptomunun düzəlməsinə təsir etmirlər.

Halsızlıq və Anoreksiya/kaxeksiya.

Anoreksiya və kaxeksiya halsızlığı artıran digər bir faktordur və halsızlıq ilə oxşar fiziopatologiyaya malik simptomlardandır [23]. Eyni proinflamatuar sitokinlər anoreksiya, kaxeksiya və halsızlığa səbəb olur [1,21]. Xərçəng hüceyrələri interleykin-1 (İL-1), interleykin-6 (İL-6) və tumor nekrozis faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) kimi sitokinlərin xaricinə yol açır. İmmun sistemin tumor və müalicə vasitələri ilə aktivləşməsi, halsızlığın səbəbi ola bilər. Halsızlıq, sitokin müalicəsində tez-tez qarşılaşılan bir əlavə təsirdir [11,22]. Sitokinlər mərkəzi sinir sistemi və neyroendokrin sistemdə proinflamasiya reaksiyalarını dəyişdirərək, halsızlıq simptomuna səbəb olurlar. Sitokinlər iştahanın azalmasına, enerji balansının pozulmasına səbəb olur. Progestinlər (megestrol asetat və medroxyprogesterone acetate) anoreksiyanın müalicəsində ən çox istifadə olunan dərmanlardır. Onlar anoreksiyanı azaldır və çəki artmasına səbəb olur. Müxtəlif məqalələrdə bu preparatın halsızlıq simptomunu da düzəltdiyi göstərilmişdir [6,19].

Halsızlıq və metabolik-hormonal dəyişikliklər.

Diabetes mellitus, hipotiroidizm və elektrolit dəyişiklikləri (hiponatriemiya, hipokaliemiya, hipomagnezemiya və ya hiperkalsemiya) çox vaxt halsızlıq simptomunu meydana çıxarır. Bu patologiyalar xərçəng xəstələrində halsızlığın etiologiyaları arasında müalicə edilə bilənlərdəndir. Hipotiroidizm yaşlı xərçəng populyasiyasında sıx görülən və morbiditiyə təsir edən önəmli bir faktordur [3]. Süd vəzi xərçəngi xəstələrində kimyaterapiya tiroid funksiyalarına mənfi təsir göstərən, halsızlığı artıran və fiziki aktivliyi azaldan bir faktor olaraq göstərilmişdir [18]. Hipotiroidizmə bağlı simptomlar zəif olsa da, tiroid funksiyaları düzəldilməlidir.

Halsızlıq və ağrı.

Ağrı, depressiya və halsızlıq xərçəng xəstəliyinin hər dövründə ortaya çıxa bilər və kontrolu çətin simptomlardır. Ağrı xərçəng və onun müalicələri ilə əlaqəli olan, uzun müddət qala bilən, mütləq müalicə edilməsi lazım olan bir simptomdur. Müalicə edilməmiş ağrı halsızlığa səbəb ola bilər və doğru müalicə ilə halsızlıqda da azalma meydana gələ bilər [5]. Analgetiklər (opioid, steroid və qeyri-steroid iltihab əleyhinə dərmanlar) və ya adyuvant dərmanlar (antidepressiv, antikonvulziv və psixostimulyatorlar) ağrının müalicəsində istifadə olunan dərmanlardır. Halsızlıq, opioid müalicəsində və hipotalamik-pituitar-adrenal yolun pozulmasıyla da əlaqəlidir. Kortikosteroidlər halsızlıq simptomunu düzəldə bilər, lakin cavab uzun müddətli deyildir. Sadəcə bir məqalədə kortikosteroidlərin halsızlığı 8 həftədən uzun müddətdə azaltdığından bəhs edilmişdir [12].

Halsızlığın farmakoloji olmayan müalicə növləri.

Xəstənin məlumatlandırılması halsızlıq simptomunun təhlil edilməsində ilk addımdır. Halsızlığın yuxarıda bəhs edilən spesifik səbəblərinin araşdırılması və əgər bir etioloji faktor müəyyən edilərsə, müalicə edilməsi vacibdir. NCCN tərəfindən verilən alqoritmlərdə müalicə edilə bilən 7 faktor verilmişdir: anemiya, ağrı, xronik xəstəliklər, emosional stress, malnutrisiya, sedanter yaşam və insomnia.

Bunların müalicəsi halsızlığı düzəldə bilər, lakin sağ qalmaya təsiri aydın deyildir.

Yuxu pozğunluqları halsızlığı artıran bir səbəbdir və tam araşdırılmayan sahədir [25,26]. Yuxunun müddətindən ziyadə, yuxunun keyfiyyətinin halsızlıq ilə daha çox bağlı olduğu müxtəlif məqalələrdə göstərilmişdir. Depressiya, anksiyetə, ağrı və qida alımının vaxtı və tipi kimi faktorlar yuxu problemlərini üzə çıxarır. Stressin azaldılması əhəmiyyətli bir faktordur. Məqalələrdə emosional stresslə halsızlıq arasında güclü bir korelyasiya olduğu göstərilmişdir, lakin stresin azaldılması ilə halsızlığın düzəlməsi arasındakı əlaqə aydınlaşdırılmamışdır. Xərçəng xəstələrində qidalanma dəyərləndirilməlidir. Təbiət ilə maraqlanma, meditasiya, könüllü aktiv hərəkətlər də halsızlıq simptomunu azaldır.

Xərçəngin proqnozuna halsızlığın təsiri ilə əlaqəli fikir tam aydın deyildir. Xərçəngdə halsızlıq simptomunun anlaşılmasında bir çox aydın olmayan nüanslar vardır. Nəyə görə bəzi erkən mərhələ xərçəng xəstələrində halsızlığın başlanğıc simptomu olduğu və ya nəyə görə müalicələrdən sonra uzun müddət davam etdiyi bilinmir. Halsızlıq simptomunun müalicəsində farmakoloji və qeyri-farmakoloji

bir çox səbəblər araşdırılmaqdadır. Düzəldilə bilən faktorların müalicəsi ilə halsızlıq kontrol edilə bilər, lakin bunların sağ qalmaya təsiri bilinmir. Bu aydın olmayan cavabların ortaya çıxması üçün bir çox elmi çalışmalara ehtiyac vardır.

## ƏDƏBİYYAT

1. Bruera E., Ernst S., Hagen N. et al. - Cancer Prev. Control., 1998, v.2, p.74-78; 2. Cella D., Lai J., Chang Ch. et al. - Cancer, 2002, v.94, p.528-538; 3. Cella D., Davis K., Breitbart W. et al. - J Clin Oncol., 2001, v.19, p.3385-3391; 4. Cella D., Paul D., Yount S. et al. Cancer Investigation, 2003, v.21, p.526-535; 5. Cleeland C., Bennett G., Dantzer R. et al. - Cancer, 2003, v.97, p.2919-2925; 6. Curt G., Breitbart W., Cella D. et al. - Oncologist, 2003, v.5, p.353-360; 7. Donnelly S., Walsh D. - Semin Oncol., 1995, v.22, suppl.3, p.67-72; 8. Gutstein H. - Cancer, 2001, v.92, p.1678-1683; 9. Harper P., Littlewood T. - Oncology, 2005, v.69, suppl.2, p.2-7; 10. Henke M., Laszig R., Rube C. et al. - Lancet, 2005, v.362, p.1255-1260; 11. Hjermstad M., Fossa S., Oldervill L. et al. - J Clin Oncol., 2005, v.23, p.6587-6595; 12. Jacobsen P. - J Natl Cancer Ins Monogr., 2004, v.32, p.93-97; 13. Kurzrock R. - Cancer, 2001, v.92, p.1684-1688; 14. Laviano A., Meguid M., Rossi-Fanelli F. - Lancet Oncol., 2003, v.4, p.686-694; 15. Lawrence D., Kupelnick B., Miller K. et al. - J Natl Cancer Inst Monogr., 2004, v.32, p.40-50; 16. Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M. et al. - J Clin Oncol., 2005, v.23, p.5960-5972; 17. Maltoni M., Nanni O., Scarpi E. et al. - J Pain Symptom Manage, 1999, v.17, p.240-247; 18. Maltoni M., Caraceni A., Brunelli et al. - J Clin Oncol., 2005, v.23, p.6240-6248; 19. Mock V., Atkinson A., Barsevik A. et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for cancer-related fatigue. Version 1 2004; 20. Monti M., Casteliani L., Berlusconi A. et al. - J Pain Symptom Manage, 1977, v.13, p.18-22; 21. Naglieri E., Lopez M., Lelli G. et al. - Anticancer Rec., 2002, v.22, p.3045-3051; 22. Okuyama T., Akechi T., Kugaya A. et al. - Support Care Cancer, 2000, v.8, p.215-222; 23. Schwartz A., Thompson J., Masood N. - Oncol Nursing Forum, 2002, v.29, E85-90; 24. Stasi R., Abriani L., Beccaglia P. et al. - Cancer, 2003, v.98, p.1786-1801; 25. Stone P., Hardy J., Broadley K. et al. - Br J Cancer, 1999, v.79, p.1479-1486; 26. Stone P., Richards M., A Hern R. et al. - Ann Oncol., 2000, v.11, p.651-657; 27. Turner R., Anglin P., Burkes R. et al. - J Pain Symptom Manage, 2001, v.22, p.954-965; 28. Vogelzang N., Breitbart W., Cella D. et al. - Semin. Oncol., 1997, v.34, p.4-12; 29. Walsh D., Donnelly S., Rybicki L. - Support Care Cancer, 2000, v.8, p.175-179.

## S u m m a r y

### SPECIAL FEATURES OF GENERAL MALAISE SYMPTOM OF PRACTICALLY HEALTH PEOPLE AND PATIENTS WITH CANCER

*A. Isayeva*

Fatigue is a subjective and nonspecific complaint, which negatively affects the life of the patient. Mechanisms of fatigue are multifactorial. Currently there are many questions remained unanswered about the pathophysiology and treatment of the fatigue in cancer patients.

\* \* \*

### XƏRÇƏNG XƏSTƏLƏRİNDƏ QİDALANMA VƏ PƏHRİZLƏ BAĞLI TEZ-TEZ RAST GƏLİNƏN PROBLEMLƏR

*A.C. Isayeva*

*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Düzgün qidalanma xərcəng xəstəliyinin müalicəsində müsbət irəliləyiş və xüsusilə də xəstəliyin yaratdığı ağırlaşmaların əmələ gəlmə riskini azaltması tərəfdən çox vacibdir, lakin müalicə zamanı düzgün qidalanma problemə çevrilir [1,2,5].

Kimyaterapiya və radioterapiya kimi müalicələrdə əlavə təsirlər: qidalanmanın azalması, ürəkbulanma, qusma, qidani xoşlamamaq (iyrənmək), tez doyma, qəbizlik, diareya, udma aktının pozulması, stomatit, dad dəyişməsi və s. çəki itkisinə səbəb ola bilər [1,5].

Kontrol edilə bilməyən ağrı və ya ağrıya əlaqədar yeməkdən imtina, şişin anatomik yerləşməsi (lokalizasiyası), digər anatomik dəyişiklər yeməyə, udmaya və ya mədə boşalmasına təsir edə bilər [1].

Xərcəng eyni zamanda mübadilə proseslərini də dəyişir. Kaşektin (TNF) xərcəng hüceyrələri tərəfindən ifraz olunan bioloji aktiv maddə olub, kimyəvi proseslərdə pozulmalar yaradaraq iştaha təsir edir [1,5].

Steroidlər kimyaterapiyaya əlavə edilərək çox tez-tez istifadə olunan preparatlardır. Bu preparatların istifadəsindən sonra hiperqlikemiya, qələvi-sü mübadiləsi, Ca mənimsənilməsində artım və əzə-

lədə nitrogen pozğunluğu müşahidə olunur. Həmçinin steroid müalicəsi xəstələrdə protein malnutrisiyonuna səbəb olur [1].

Bu fizioloji dəyişikliklərə psixoloji faktorlar da (anksiyetə, depressiya, ümitsizlik və özünə qapanma) əlavə olunduqda oral qidalanma daha da azala bilər. Bu da qidalanmanın pozulmasına səbəb olaraq mövcud problemləri daha da artırma bilər [5].

Bütün bu səbəblərlə xərçəng xəstəsində anoreksiya və protein kalori malnutrisiyonunun qarşısını almaq hər zaman mümkün olmaya bilər. Ancaq kimyaterapiya alan xəstədə qidalanmanın köməyi anoreksiya ilə malnutrisiyonun azalması və dayandırılmasında vacib və lazımlı olduğu kimi, xəstənin həyat komfortuna və yaşama müddətinə mühüm təsir göstərir [5].

Qida qəbulunda azalma.

Anoreksiya: qidalanmanın ani və istəmədən azalmasıdır və kimyaterapiyanın kliniki əlavə təsirlərindən ən tez ortaya çıxandır. Xərçəng xəstələrinin 15-40% bu hala rast gəlinir.

İlkin şiş, yaxud metaztazları mədə-bağırsaq sistemində yerli təsirlərlə qidalanma pozğunluğu yada bilər [1,4].

Malnutrisiya (yetərsiz qidalanma) : xərçəng xəstələrində ən geniş yayılmış ikincili reaksiyalardan biridir.

Bütün xərçəng xəstələrinin 40-80% dəyişən dərəcələrdə baş verən malnutrisiya eyni zamanda ölümün artması və xəstəyə ağırlaşmasına səbəb olur. Malnutrisiya, yetərsiz qidalanma, qidanın həzm pozğunluğu və ya metabolizmin aktivləşməsi nəticəsində hüceyrələrdə yetərsiz qidalanma ilə nəticələnən prosesdir.

Malnutrisiya dərəcəsi şişin lokalizasiyası, kimyaterapiyanın müddəti, miqdarı və kombinasiyasından çox asılıdır. Bu təkcə çəki itirmə deyil, skelet-əzələ itkisinə, visseral proteinlərdə azalma və immun funksiyalarda geriləməyə gətirib çıxarır.

Anoreksiya və malnutrisiyaya çox vaxt eyni zamanda rast gəlinir, lakin kaxeksiya yetərli kalori və protein qəbuluna rəğmən qidaların malabsorbsiyası zamanı baş verir [1,3].

Xərçəng xəstələrində karbohidrat, lipid və protein metabolizmi, maye və elektrolit balansı pozulur.

Kalori defisitində (eyni aclıqda olduğu kimi bazal metabolizm səviyyəsi artır və ya sepsisdə olduğu kimi) çəki itkisi əmələ gəlir. Normal aclıqda bədən bazal enerji yaranmasını azaldaraq adaptasiya olmağa çalışır. Bu normal proses xərçəng xəstələrində baş vermir [1,4].

Qidalanmaya təsir edən psixoloji faktorlar.

Bir çox psixi-sosial faktorların xərçəng xəstələrinin qidalanmasında təsiri təsdiq edilmişdir. Xərçəng xəstələrində baş verən depressiya iştah itkisinə və halsızlığa səbəb olur. Həyəcan və qorxu kimi psixoloji problemlər oral qidalanmanı azaldır. Xərçəngin müalicəsinin sonunda xəstədə zəiflik, halsızlıq, iştahsızlıq və yemək qəbuluna qarşı istəksizlik baş verir. Xərçəng xəstələrindəki fizioloji və psixi-sosial faktorlar metabolik ehtiyacı artıraraq və günlük qidalanmanı azaldaraq qidalanmaya təsir edir. Qidalanma əskikliyi problemi tez və dəqiq olaraq, ən qısa zamanda həll edilməlidir. Xüsusilə aktiv müalicə alan xəstələrdə ciddi qidalanma rejimləri seçilməlidir. Bu problemlərin həll olunmasında qidalanmanın tam olaraq qiymətləndirilməsi lazımdır [6].

Qidalanmanın qiymətləndirilməsi.

Qidalanmanın qiymətləndirilməsi xəstənin şikayətlərini (anoreksiya, disfagiya, ürək bulanma, qusma, dad dəyişimi, qastrointestinal sistemin qiymətləndirilməsi) fizioloji, antropometrik dəyərlərini və laboratoriya analizlərini araşdıraraq təyin edilir. Məqsəd qidalanma strategiyasını araşdırmaqdır. Xəstənin qidalanma keyfiyyətini, qida ehtiyaclarının və enerjinin aldığı qidalarla nə qədər əvəzləndiyini bilmək üçün qidalanmanın qiymətləndirilməsi aparılmalıdır. Qidalanma pozğunluğunun təsdiq edilməsi, xüsusilə xəstəxanada yatan xəstələr və yeni xərçəng diaqnozu qoyulmuş xəstələr üçün çox böyük əhəmiyyət daşıyır [4].

Qidalanmanın qiymətləndirməsində məqsəd.

Qidalanmayla əlaqədar qiymətləndirmə bir çox səbəblərə görə edilir

1. Yüksək risk daşıyan xəstələrin qidalanma problemlərinin araşdırılmasına yönəlmiş elmi məqalələr.
2. Vacib qidalanma faktorlarının araşdırılması və düzgün qidalanma tədbirlərinin həyata keçirilməsi.
3. Qidalanma müalicəsində həkim məsləhətinin təqibi.
4. Mövcud qidalanma vəziyyətinin qiymətləndirilməsi.

Araşdırmada çəki itirmə (ideal çəkiddən 10% artıq itki) qidalanma vərdişləri, simptomlar, tibbi problemlər, cərrahi əməliyyatlar, qəbul edilən dərmanlar, psixi-sosial faktorlar araşdırılmalıdır [4,7].

Qidalanmanı qiymətləndirmək üçün Detski və əməkdaşları “subyektiv qlobal qiymətləndirmə statistikası”nı məsləhət görmüşlər. Birinci hissədə xəstənin çəki itkisi və yemək vərdişləri ilə dəyişikliklər araşdırılır. İkinci hissədə xəstənin qidalanmasına mənfi təsirini göstərən mədə-bağırsaq simptomlarının olub-olmadığı, funksional gücü və xəstəliyin nə olduğu araşdırılır. Üçüncü hissədə fiziki müayinə ilə xəstənin protein və piy toxuması haqqında məlumat toplanılır. Dördüncü hissədə toplanan məlumatlar analiz edilib, nəticələr subyektiv baxışla bitirilir. Qidalanmanın klassik laborator göstəriciləri albumin, prealbumin və transfuzindir [7,8].

Xərçəng kaxeksiyası.

Kaxeksiyanın mənası pis vəziyyət deməkdir. Yunanca “cocos” və “hexis” sözlərindən əmələ gəlmişdir. Malnutrisyonun ən ciddi forması davam edən çəki itirmə, pozulan metabolizm və anoreksiya ilə əlaqədar əzələ, piy toxumasının distrofiyası ilə xarakterizə olunan sindrom “xərçəng kaxeksiyası” adlanır. Bəzi xərçəng xəstələrində müşahidə olunan malnutrisyon və ya makro qida əskikliyi sonda daha ciddi bir problem olan xərçəng kaxeksiyasına çevrilə bilər [1,4]. Xərçəng kaxeksiyası anoreksiya, erkən doyma hissi, davam edən çəki itirmə və bunlarla yanaşı gedən piy toxuması, skelet əzələsi və son nəticədə visseral orqan atrofiyasıyla bitən sindromdur. Yeni diaqnoz qoyulmuş xərçəng xəstələrinin 31-87% çəki itkisi mövcud olur [1]. Kaxeksiya immunsupressiya səbəbiylə infeksiyalara həssaslığı artırır, KT reaksiya və toleranlığı azaldır, RT toleranlığı azaldır, perioperativ ağırlaşmaları artırır. Xərçəng kaxeksiyasının etiologiyası dəqiq bilinməməklə yanaşı, qida qəbulunda azalma, metabolizmdəki dəyişikliklər və şişlə əlaqədar faktorların kombinasiyasıdır [4].

Nutrisiyonal ehtiyaclar.

Xəstənin qidalanmasını planlaşdırarkən ilk növbədə kalori ehtiyacları hesablanmalıdır. Əgər xəstədə malnutrisiya varsa, itkiləri kompensasiya etmək üçün yetərli qida və maye almırsa, çəkini bərpa etmək üçün əlavə kalori dəstəyi təmin olunmalıdır. Nutrisiyonal yardımın tipindən asılı olmayaraq həftədə əlavə 2500 kalori verilməlidir. Bu orta hesabla gündə 500 kalori edir. Malnutrisiya xəstələrinin günlük təlabatı 300 kaloridir. Protein, vitamin və minerallar qidada əsas sayılırlar da, su və maye qəbuluna diqqət yetirmək lazımdır. Düzgün maye qəbulu hər kiloya 30 ml olmalıdır. Qastrointestinal itkiləri əvəz etmək və kimyaterapevtik metabolik artıqları bədənədən xaric etmək məqsədilə maye qəbulu artırıla bilər. Xəstəxanada yatan və metabolik stressi olmayan xəstənin günlük kalori ehtiyacı 25-35 kal/kq [1,8].

Qidalanmada su balansının tənzimlənməsi də çox vacibdir. Doğru hidratasiya bədənə qəbul olunan və xaric olunan maye miqdarının eyni olmasıdır.

Orta hesabla, bir yetkin insanın itirdiyi hər 1 kalori üçün 1ml suya ehtiyacı olur. Uşaqlarda bu miqdar kalori başına 1,5 ml. Maye ehtiyacı bədən ağırlığına görə də hesablanır. Böyüklərdə gün ərzində lazım olan suyun miqdarı 30-35 ml/kq. Uşaqlarda bu miqdar yaşa görə dəyişməkdə olub 90-135 ml/kq. Yanaşı gedən xəstəliklər (ürək, qaraciyər, böyrək xəstəlikləri) zamanı uyğun təyinatlar verilməlidir [1,4]. Kimyaterapiya nəticəsində yaranan metabolik şlakları bədənədən xaric etmək üçün verilən mayenin miqdarı artırılmalıdır [1].

Nutrisiyonal müalicə.

Xərçəng xəstələrində nutrisiyonal yardım 4 etapla həyata keçirilir: pəhrizin təyini, əlavə oral qidalanma, enteral yardım və parenteral nutrisyon. Yardımın dərəcəsi xəstənin nutrisiyonal vəziyyətinə, xəstəliyin gedişinə və uyqulanan antineoplastik müalicəyə görə dəyişir. Xəstənin ömrü uzanmasa belə, müalicəyə cavabı və toleranlığı artar, həyat komfortu yüksəlir [1,4].

Pəhrizin təyini: Xərçəng xəstələrində bu xəstəliklə əlaqədar yaranmış həssaslıq qidalanmanı azaldır. Xəstələr xəstəliklərinin gedişi və qidalanmanın önəmi haqqında maarifləndirilməli, qida dəyəri yüksək və rejimlə qidalanma xarakterli tövsiyələr verilməlidir. Həkim və tibb bacısı xəstə, xəstə ətrafına oral qidalanma ilə əlaqəli şikayətlərə dair bəzi tövsiyələr verməlidirlər. Hətta sadə dəyişiklər belə xəstələrin oral qidalanmasında artıq yarada bilər [9].

Xərçəngin müalicəsi və pəhrizlə əlaqədar ən sıx rast gəlinən problemlər və həlli yolları.

- İştahsızlıq, ürək bulanma, qusma, malasorbsiya, diareya, qəbizlik, qoxu və dad hiss etmədə dəyişikliklər, tez doyma hissi, halsızlıq, mukozit (selikli qişanın iltihabı), stomatit, ağız və ya boğazda ağrı, udmada çətinliklər tez-tez rast gəlinən problemlərdir. Bunları nəzərə alaraq xəstələr doğru qiymətləndirilməli və lazımı tədbirlər görülməlidir.

### İştahsızlıq.

Kontrol oluna bilməyən xərçəng xəstəliyinin ən vacib əlaməti çəki itkisidir. Şişlər iştahı azaldan proteinlər sintez edərək xəstələrin dad duyğularını və yeməklərə olan həvələrini itirir. Kimyaterapiya preparatlarının bəziləri, xüsusilə qarın nahiyəsinə tətbiq olunan radio-terapiya və anesteziya iştah itkisinə səbəb olur. Xəstədə iştah itkisinə səbəb olan faktorlar araşdırılır və müalicə aparılır [3].

Bunun üçün xəstənin sevdiyi, kalorisi yüksək olan qidalar hazırlanmalı, az miqdarda, lakin tez-tez verilməlidir. Yemək zamanı maye qəbulu azaldılmalıdır. Xəstə ailəsi və dostları ilə birlikdə yemək yeməyə sövq edilməlidir. Yemək bişərkən xəstənin mətbəxə keçməsi qadağan olunmalıdır. Xəstə yeməkdən yarım saat əvvəl, ən azı 10-15 dəq. ərzində idman etməlidir. Yemək zamanı xəstə hər hansı bir stressdən qorunmalıdır. Ən kalorili yeməklər xəstəyə səhər verilməlidir. Müalicədən sonra dərhal yemək verilməməlidir. Xəstəyə çətin çeynənən qidalar verilməməlidir [3,9].

### Dad dəyişimi.

Pasient tərəfindən vaxtilə dadılan dadların hal-hazırda dəyişməsidir. Bunlar:

Hipogeziya: dad duymada azalma.

Disgeziya: dadılmamış dad hissiyyəti.

Ageziya: dad hissini olmamasıdır.

Xərçəngli xəstələrin çoxu “yeməklərin dadsız olduğundan” şikayətlənirlər. Şiş və müalicə hər iki si dad və qoxunu qəbul edən hüceyrələrdə ciddi pozulmalar yaradır. Dad əsasən dil, yanaq mukozası, dodaq və yanaq tərəfindən ayırd edilir. Dil duzlu və şirin dadlara, damaq isə duzlu və acı dadlara çox həssasdır. Dad duyğularının (şirin, acı, duzlu, turş) dəyişməsinə səbəb şiş hüceyrələrindən amin turşusuna bənzər maddənin ifrazıdır. Bəzi kimyaterapiya preparatları da dad duyğusunu dəyişdirir. Dad dəyişiminin qiymətləndirilməsində dad dəyişiminin başlaması, tezliyi, müddəti, dərəcəsi, günün hansı vaxtında çox və ya az olduğu, yaxşılaşdırıcı yaxud pisləşdirən qida növləri, dad dəyişiminin qidalanmaya və vərdiş edilmiş həyat tərzinə təsiri, dad dəyişiminə səbəb olan faktorlar, ağız gigiyenası tədbirləri həkim tərəfindən öyrənilməlidir [3,9]. Gözəl qoxulu yeməklər hazırlanmalı, xəstənin xoşladığı yeməklər verilməlidir. Xəstənin xoşladığı ədviyyatlar yeməklərə əlavə olunmalıdır. Salivasiyanı təmin etmək üçün xəstəyə nanəli və ya limonlu şirni sorması tövsiyyə edilir. Yeməkdən əvvəl və sonra ağız yaxalanmalıdır. Külli miqdarda protein vermək üçün yumurta, pendir növləri və qatıqdan istifadə olunmalıdır [1,4].

Udma çətinliyi və disfagiyası olan xəstələrə yumşaq qidalar uyqulanmalı, qatı qida və bərk çörək qabığı kimi yeməklər verilməməlidir. Spirtli içkilər və tütün istifadə olunmamalıdır. Az miqdarda və tez-tez qidalanma tətbiq olunmalıdır [3,4].

Tez doyma hissi və həzm pozğunluğu olan xəstələrə yağlı və qızardılmış yeməklər, köp yaradan içkilər verilməməlidir, yeməyi tələsmədən yemək tövsiyyə olunmalıdır. Ehtiyac olduqda tərkibində pankreas fermentləri və öd turşuları olan preparatlar təyin olunmalıdır. Yeməklər az miqdarda və qısa fasilələrlə verilməlidir. Hiperasidoz varsa, yeməkdən yarım saat və yatmadan əvvəl antasid preparatlar verilməlidir. Xəstəyə yeməkdən dərhal sonra yatmaması məsləhətdir. Ədviyyatlı, yağlı və qızardılmış yeməklər, süd və süd məhsulları verilməməlidir, lazım olduqda isə köməkçi dərmanlardan istifadə olunub, süd məhsullarının protein qaynağından yararlanmaq olar. Meyvə suları, ət suyu tərkibli tərəvəz püreləri, blendirdən keçirilmiş meyvələr verilməlidir [3,4].

Ürək bulanma və qusma kimyaterapiyanın yaratdığı ən çox rast gəlinən və xəstənin həyat komfortuna çox təsir edən simptomlardır.

Ürək bulanma və qusma ilə mübarizədə antiemetik dərmanlar yeməkdən ən azı yarım saat sonra verilməlidir. Ağız boşluğuna qulluq olunmalı, protez varsa müalicə zamanı çıxarılmalıdır. Ürək bulanma zamanı ağız vasitəsilə dərinə nəfəs alma tövsiyyə edilməlidir. Hər xəstənin bu simptomlarla mübarizədə özünəməxsus bəzi yontəmləri də ola bilər, buna diqqət edilməsi, xəstənin fikrini dağıtmaq və bu məqsədlə massaj, kip sarğılar (əl biləyinin üzərinə üç barmaq qoyulub, 1 sm aşağısında flexor carpi radialis və palmaris longus arasındakı sahə antiemetik nöqtədir) faydalı ola bilər. Ətraf mühitin təmiz və qoxusuz olmasına diqqət edilməlidir. Prosedura xəstənin rahat ola biləcəyi bir vəziyyətdə müalicədən 15-20 dəq. əvvəl aparılmalıdır. Müalicədən əvvəl və müalicə müddətində xəstənin gözünün üstünə soyuq tampon qoyulmalıdır. Yemək zamanı maye qəbul etməmək, yeməklərdən quru qidalara tərcih etməli, yeməkdən sonra xəstə dincəlməlidir. Yaxşı mənimsənildiyinə görə soyuq və yumşaq qidalara üstünlük verilməlidir. Ürək bulanma və qusmada dehidratasiya, malnutrisiya yönündən xəstəyə nəza-

rət lazımdır. Çox yağlı və şirin qidalar verilməməli və bağırsağ peristaltikasını qaydaya salan maddələr verilməlidir. Ağız gigiyenasına diqqət edilməlidir [4,5,9].

Mukozit.

Kimyaterapiyadan sonra bütün qastointestinal sistemin selikli qişası, xüsusən də ağız selikli qişası zədələnir. Bağırsağ mukoziti infeksiya olmadığı üçün diareya şəklində meydana çıxır.

Dənəli, çiy, çox duzlu, çox soyuq, acı, turş, çox ədviyyatlı yeməklərdən çəkinilməlidir. Lokal anesteziya tərkibli maddələrlə yeməkdən öncə qarqara edilə bilər.

Stomatit.

Ağız mukozasının ağırlaşmasıdır. Kimyaterapiya, radioterapiya və bir çox sistem xəstəlikləri də oral problemlərə gətirib çıxarır. Lezyonlar ağrılıdır, qanama və sekonder (ikincili) infeksiyalara səbəb ola bilər [3,4,5,9].

Stomatitlərdə xəstənin ağız gigiyenasına çox diqqət edilməlidir. Ağız təmiz, yumşaq və nəm saxlanılmalıdır. Yeməklərdən əvvəl və sonra ağız təmizlənməlidir. Ağız mukozasında laxta varsa, lezyon yaxşılaşmadan laxtaya toxunulmamalıdır. Spirtli içki və siqaret qəbul olunmamalıdır. Dodaqlar qurudursa, yumşaldıcılar istifadə olunmalıdır. Lezyonlar ağrılıdırsa, sistemik analgetik verilir, ya da analgetik məhlullarla ağız yaxalanır. Yumşaq diş fırçası istifadə etmək məsləhət görülür. Protez dişlər iritasiyaya səbəb olarsa, çıxarılır. Xəstəyə turşulu, duzlu, ədviyyatlı qidalardan imtina etməsi məsləhət görülür. Xəstəyə bol maye verilir [3,4,9].

Diareyada xəstənin həzm edə bilməyəcəyi qidalar pəhrizdən çıxarılmalı, lifli və bərk qidalar azaldılmalı, tez-tez və az yemək məsləhətdir. Qəbul etdiyi və xaric etdiyi mayenin təqibi, itirdiyi mayenin əvəzlənməsi lazımdır. Bol kalorili və proteinli pəhriz verilir. GİS qıcıqlandıran taxıl, fındıq, yağlı qidalar, iri dənəli meyvələrin şirələri, çiy tərəvəzlər, acı, ədviyyatlı və köp yaradan xörəklər, çay, qəhvə və alkoqollu içkilər verilməməlidir. Yuxarıda deyilənlərə riayət etməklə, yagsız pendir, qatıq, düyü həlimi, banan, alma, ayran, balıq, toyuq, qaynanmış kartof, ağ çörək vermək olar. Xəstəyə xörəkləri və mayeləri otaq temperaturunda vermək lazımdır. Perineal sahəni 8 saatda bir kontrol etmək lazımdır [3,4,5].

Qəbizlik.

Qəbizlik diareyadan daha çox araşdırılmışdır. Bunun bir səbəbi ağrısızlaşdırmaq məqsədilə opioidlərin istifadəsidir. Xərcəng xəstələrinin 50% rast gəlinir, bunun da 78% - terminal vəziyyətdə olanlardır. Qəbizliyin baş verməsinə antidepressantlar, narkotiklər, miorelaksantlar, antihistaminlər, anti-xolinergiklər, analgetiklər, alüminium və kalsium tərkibli antasidlər, diuretiklər, fenotiazidlər, neyroleptiklər, dəmir preparatları təsir göstərir. Hərəkətsizlik və qidalanma vərdişləri dəyişdikdə də qəbizlik baş verir. Bu xəstələrə lifli qidalar məsləhət görülür (tərəvəz, meyvə, yulaf və s.). Maye qəbulu təmin olunur (gündə ən azı 2-3 l). Aktivləşmək məsləhət görülür. Qeyri-farmakoloji kömək nəticə vermədikdə laksativlər, peristaltikamı artıran preparatlar verilməlidir. Bağırsaqları gündə bir dəfə boşaltma proqramı yerinə yetirilir [3,9]. Dəmirlə zəngin qidalar artırılır. Dəmirin mənimsənilməsi üçün C vitamininin qəbulu artırılır. Tərkibində fol turşusu, B12 vitamini olan qidalara üstünlük verilir. Dəmirin mənimsənilməsini azaltdığı üçün çay və antasidlər istifadə edilməməlidir. Fol turşusu və dəmir tabletləri ilə dəstəklənmiş pəhriz təyin olunmalıdır [3].

Oral qidalanma.

Hər nə qədər yetərli kalori təmin edəcək olmasa belə, xərcəng xəstələrinin çoxu oral qidalanmanı tolerə edir. Qidalanma yardımına əsas dəstək olaraq oral-enteral yol tərcih edilməlidir. Oral-enteral yolun istifadə olunma bilməyəcəyi, və ya yetərli olmayacağı hallarda parenteral yol tək başına, yaxud enteral yolla kombinə şəklində istifadə olunur.

Nutrisiyonal dəstəyin kontroli.

Enteral, yaxud parenteral yolla aparılmasından asılı olmayaraq, qidalanma yeterliliyini aydınlaşdırılmaq lazımdır. Qidalanma dəstəyi olmadıqda ilkin xəstəliyin pisləşməsi məlumdur. Amma qidalanma dəstəyinin olması ilkin xəstəliyin yaxşılaşacağı demək deyildir. Nutrisiyon dəstək müalicəsindən xəstənin fayda gördüyünü düşündürən əlamətlər bunlardır: xəstənin özünü yaxşı hiss etməsi, koqnitiv funksiyaların düzəlməsi, xəstənin depressiyadan çıxması, anksiyetənin azalması, oral yolla qidalanma istəyi (TPN iştah duyğusunu yox edir), ödemləri varsa çəkilməsi, oral-enteral tolerantlığın artması, xəstənin çəki alması, prealbumin səviyyəsinin yüksəlməsi (CRP səviyyəsi yüksəlsə, prealbumin yüksəlmir), albumin səviyyəsinin qalxması, Na, K, Mg, P, Cl kimi elektrolitlərin stabilizasiyasını balanslamaqda asanlıq, xəstənin funksional imkanlarında düzəlmə.

Qidalanma və nutrisiyonal müalicə ilə bağlı rast gəlinən səhvlər:

- Xəstənin ilkin problemləri ilə məşğul olarkən qidalanmaya fikir verməmək
- Malnutrisiyonu tanımaq, ciddiylə almamaq. Xəstənin qidalanması ilə maraqlanmamaq, çəki itkisinin davam etməsinə izin vermək
- Nutrisiyon dəstək heyətinin bilik və bacarıqlarından lazımınca yararlanmamaq
- Oral-entəral yolu lazımınca təcrübədən keçirmədən parenteral yoldan istifadə etmək
- Xəstəyə daha yararlı olduğunu düşünərək və daha kalorili qidalanma uyquqlayaraq hiperalimentasiyaya səbəb olmaq
- Qidalanma üçün qoyulan mərkəzi venoz kateterləri başqa məqsədlər üçün istifadə etmək, gigiyena qaydalarına əməl etməmək
- Nutrisiyon yardım heyəti tərəfindən hazırlanan və bütün qida maddələrinin tək bir torbaya doldurulduğu maddəni 24 saatdan daha uzun bir müddətdə verilərək, maddəni bakterioloji tərəfdən təhlükəyə məruz qoymaq
- Xəstələri evə göndərdikdən sonra onlarla əlaqənin kəsilməsi və qidalanmayla bağlı davam edən problemlərin nəzərə alınmaması [4,7,8].

Xərçəng xəstələrində qidalanmanın qiymətləndirilməsi tərkibində həkimlər, tibb bacıları, dietoloqlar və sosial xidmətləri yerinə yetirən multidissiplinli bir heyət tərəfindən həyata keçirilməlidir.

Nutrisiyonal müalicə xəstəyə fərdi və özünəməxsus şəkildə aparılmalı, ən bəsit pillədən başlayıb, cavab alınmadıqda isə növbəti pilləyə keçilməlidir.

#### **ƏDƏBİYYAT**

- 1.Barclay V. - Teknik Raporlar Serisi, Ankara, 1987, p.49-52; 2.Birol L. - İç Hastalıkları El Kitabı, 1998, №9, p.74-78;
- 3.Grant M., Robka M. - Cancer Nursing A Comprehensive Textbook, 1996, p.919-941; 4.Karadakovan A. - Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 1990, v.6, p.1; 5.Kirküod J., Yoksa S. Current Medicine INC. Thirt Edition, 1998, Philodelphiya; 6.Platin N., Terakye G. - Okulu İşbirliyi Kurs Notları, Ankara, 1980; 7.Regina S., Bell R. - Semin. in Oncology Nursing, 2000, v.16, p.90-98; 8.Rust D., Gill C. - Oncology Nursing Secrets, 1997, Henley Belfus, p.262; 9.Yaka S. Nursing Management of Symptoms Associated With Chemotherapy, Pharmacia Oncology, 2001, 5<sup>th</sup> edit.

#### **S u m m a r y**

#### **DIFFICULTIES RELATED TO NUTRITION AND DIET OF PATIENTS WITH CANCER**

*A.Isayeva*

Malnutrition can result, causing the patient to be weak, tired and unable to resist infections or with stand cancer therapies. Protein and calories are impotent for healing, fighting infections and providing energy. Good eating habits during cancer care help the patient cope with the effects of the cancer and its treatment.

\* \* \*

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ МИКРОЭЛЕМЕНТА ЛИТИЯ В КРОВИ И ЛИМФЕ ПРИ ОБЩИХ И МЕСТНЫХ АНАФИЛАКТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ**

*Т.Р.Алиева*

*Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Более глубокое изучение патогенеза аллергических заболеваний, усовершенствование вопросов профилактики и лечения невозможны без исследования влияния внешних и внутренних факторов на организм. Одним из внешних и внутренних факторов, действующих на реактивность организма, являются микроэлементы [9,10]. В результате исследований изучено влияние микроэлементов на иммунную систему и выяснено, что некоторые из них влияют на синтез IgE у животных [3]. Так в литературе имеются данные о стимуляции синтеза IgE у животных при введении им соединений ртути и стимуляции пролиферации Т-лимфоцитов селезенки при инъекции солей селени [2,7]. А также указано, что соли Li и Rb, в противоположность Se, тормозит пролиферацию Т-клеток и этим усиливает иммунную ответную реакцию [6,8]. В результате ис-

следований установлено, что длительное введение в организм солей лития при психических заболеваниях проявляется повышением гуморальных ответных реакций, торможением супрессорных клеток, что связано с повышением уровня цАМФ в лимфоцитах под влиянием лития. Соли лития тормозят пролиферацию Т-супрессоров путем повышения уровня циклических АМФ в лимфоцитах. Результаты экспериментов показали, что соединения селена, лития, рубидия ослабляет иммунные ответные реакции против белкового антигена у мышей [1,2]. Введение в организм соединений этих микроэлементов в одноразовой дозе в организм при первичной иммунной ответной реакции, вызывает также торможение вторичной ответной реакции. А также соединения лития в больших дозах, тормозя первичные и вторичные иммунные ответные реакции, ведут себя как иммунодепрессанты [10,11]. Все вышеуказанное создают определенное представление о роли лития в аллергических реакциях. Однако, как при анафилактическом шоке, являющемся общей реакцией, так и при местной аллергической реакции – феномене Артюса и Овери, а также в сравнительном аспекте уровень лития в крови и лимфе не определено. Поэтому мы провели следующее исследование.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Эксперименты проведены в 2 сериях, в качестве контроля брали количество исследуемого микроэлемента лития в крови и лимфе интактных животных. В I серии опытов количество лития определено у кроликов при воспроизведении анафилактического шока, а, во II – феномена Артюса и Овери. Для воспроизведения анафилактического шока у кроликов в эксперименте животные сенсибилизировались путем подкожного введения 0,1 мл лошадиной сыворотки, а решающая доза (1мл) вводилась в полость сердца. Для воспроизведения феномена Артюса, кролики сенсибилизировались путем подкожного введения 1 мл лошадиной сыворотки в лопаточную область через каждые 5 дней, в течение 25 дней; после 5-й инъекции в области введения лошадиной сыворотки наблюдался некроз. Для воспроизведения феномена Овери сенсибилизированному животному введена подкожно решающая доза лошадиной сыворотки, а в ушную вену-синька Эванса. При этом область инъекции окрашена в синий цвет.

Необходимую для опыта кровь брали из краевой вены уха кролика, а лимфу – из грудного лимфатического протока по методу А.А.Корниенко в модификации М.Х.Алиева и В.М.Мамедова. Атомно-абсорбционное определение лития было проведено на атомно- абсорбционном спектрометре ААС-300 фирмы «Perkin Elmer». Рабочие образцы сравнения были приготовлены разбавлением головного эталона, изготовленного на основе лития хлорида, марки НДА. Полученные после центрифугирования образцы крови разбавлялись водой в отношении 1:5 и затем распылялись в воздушно- ацетиленовое пламя. При статистической обработке полученных данных применены методы описательной статистики, ранговый Критерий Уилкоксона-Манна-Уитни.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В результате исследования установлено, что как в стадии сенсибилизации, так и в решающей стадии анафилактического шока, также как и феноменов Артюса и Овери, уровень лития снижается. Но это снижение более резко проявляется в периоде анафилактического шока. Так, если в стадии сенсибилизации анафилактического шока (7-й день) содержание лития в крови в сравнении с контрольными цифрами уменьшилась на 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а в 14-й день на 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), то в стадии анафилактического шока (21-й день) наблюдалось резкое снижение содержания лития до 0,3 ммол/л в среднем. Так его уровень в крови по сравнению с интактными животными уменьшился на 5 раз. После перенесенного анафилактического шока 3 животных погибли и мы смогли взять кровь для получения лития только от 7 животных.

В результате исследования установлено, что как в стадии сенсибилизации, так и в решающей стадии анафилактического шока, также как и феноменов Артюса и Овери, уровень лития снижается. Но это снижение более резко проявляется в периоде анафилактического шока. Так, если в стадии сенсибилизации анафилактического шока (7-й день) содержание лития в крови в сравнении с контрольными цифрами уменьшилась на 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а в 14-й день на 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), то в стадии анафилактического шока (21-й день) наблюдалось резкое снижение содержания лития до 0,3 ммол/л в среднем. Так его уровень в крови по сравнению с интактными животными снижался на 5 раз. После перенесенного анафилактического шока 3 животных погибли и мы смогли взять кровь для получения лития от 7 животных. При феномене Артюса, относящемся к иммунокомплексным реакциям мы брали кровь и лимфу у животных на 5-, 15 и 25-ый день. При феномене Артюса уровень лития снижался, но это снижение была слабо выраженным по сравнению с анафилактическим шоком. В периоде сенсибилизации феномена Артюса (5-й день), хотя содержание лития в крови по сравнению с интактными животными было 0,98



раз ниже ( $p < 0,05$ ), в 15-й день эта цифра увеличиваясь составила 1,2 ( $p < 0,05$ ) раза ниже. В периоде феномена Артюса (25-й день) эта цифра, увеличиваясь равнялась 2 раза ниже ( $p < 0,001$ ), чем у интактных животных, что в 2,5 раз ниже цифры при анафилактическом шоке.

По данным С.Д.Алиева, Д.Г.Тагдиси, Т.А.Исмаилова уровень лития в крови при анафилактических реакциях снижается 2,5 раза, что в 2 раза меньше результатов наших исследований при анафилактическом шоке [4]. А по сведениям А.А.Подколзина и В.И.Донцова соли лития увеличивают уровень цАМФ в лимфоцитах и этот агент способен снижать пролиферацию Т-супрессоров. А угнетение Т-супрессоров приводит к активации иммунного ответа. Наверное, этим и связана роль уровня лития при аллергических реакциях [5,6].

При феномене Овери, являющемся кожной анафилактической реакцией, уровень лития в периоде сенсibilизации по сравнению с интактными животными был 1,0 раза ниже ( $p < 0,05$ ), а в периоде феномена Овери, эта разница увеличиваясь составила 1,3, что в 3 раз ниже показателя при анафилактическом шоке (табл.1).

**Таблица 1. Уровень микроэлемента Li в крови при анафилактическом шоке, феноменах Артюса и Овери**

7-й день сенсibilизации уровень Li	Период шока Уровень Li	День сенсibilизации уровень Li	Феномен Овери Уровень Li	5-й день сенсibilизации уровень Li	Феномен Артюса уровень Li
1,04±0,11	0,29±0,12	1,4±0,04	0,89±0,07	1,52±0,007	1,20±0,01
0,5	0,1	1,0	0,76	1,48	1,18
1,5	0,7	1,31	0,97	1,54	1,23
0,05	0,05	0,001	0,001	0,01	0,001

При вышеуказанных аллергических реакциях уровень лития в лимфе по сравнению с кровью был ниже.

А в лимфе в 7-й день стадии сенсibilизации анафилактического шока содержание лития по сравнению с лимфой интактных животных уменьшилось на 1,1 ( $p$ -н/д) раза, то в 14-день на 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), а 21-й день снижаясь еще больше составила 2,0 ( $p < 0,001$ ) раза меньше чем у интактных.

Так, если в 7-й день стадии сенсibilизации анафилактического шока уровень лития в этом периоде по сравнению с лимфой у интактных животных уменьшилось на 1,1 ( $p$ -н/д) раза, а 21-й день снижаясь еще больше составила 2,0 ( $p < 0,001$ ) раза меньше чем у интактных.

При феномене Артюса если на 5-й день сенсibilизации уровень лития по сравнению у интактных кроликов уменьшилось на 1,0 ( $p < 0,05$ ). А в 25-й день (в периоде феномена Артюса) уровень лития в составил 0,86 ммол/л, что на 1,65 раза ниже чем у интактных животных. Если при феномене Овери уровень то уровень лития в лимфе был 0,9 раза ( $p$ -н/д) ниже чем у интактных животных, а в периоде феномена эта разница составила 1,1 (табл.2).

**Таблица 2. Уровень микроэлемента Li в лимфе при анафилактическом шоке, феноменах Артюса и Овери**

7-й день сенсibilизации уровень Li	Период шока Уровень лития	5-й день сенсibilизации уровень Li	Феномен Артюса уровень Li	День сенсibilизации уровень Li	Феномен Овери Уровень Li
1,0±0,03	0,86±0,03	1,33±0,03	0,86±0,03	1,4±0,04	0,89±0,07
0,03	0,75	1,1	0,75	1,0	0,76
1,07	0,98	1,45	0,98	1,31	0,97
0,01	0,05	0,001	0,05	0,001	0,001

*Примечание: p – достоверный интервал по сравнению с интактной группой*

В результате исследования сделаны следующие выводы.

Как при общих и местных, так и кожно-анафилактических реакциях уровень лития в крови и лимфе снижался.

Это снижение было более выраженным в крови, чем в лимфе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Строчкова Л.С., Жаворонков А.А. - Архив патологии, 1988, №9, с.6-10;
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строганова Л.С. Микроэлементозы человека: Этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991, 496с.;
3. Алиев С.Д., Тагдиси Д.Г., Мусаев И.Г. и др. - Intern. J on immunorehabilitation, 2002, v.4, №1, p.96;
4. Алиев С.Д., Тагдиси Д.Г., Исмаилов Т.А. и др. - Мат-лы II Росс. конгр. Патолофизиологов. М., 2000, с.140;
5. Баркаган З.С., Суханова Г.А., Буевич Е.И. - Консилиум, 2000, №6, с.6-9;
6. Донцов В.И., Исмаилов Т.А. - Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1984, №5, с.65-66;
7. Подколзин А.А., Донцов В.И. Факторы малой интенсивности в биоактивности и иммунокоррекции. М., 1985, 280с.;
8. Тагдиси Д.Г., Исмаилов Т.А., Алиев С.Д. и др. - Аллергология и иммунология, 2000, т.1, №2, с.62;
9. Юрина Т.М., Куприянова Т.А., Черейская Н.К. и др. - Клиническая медицина, 2002, №11, с.30-33;
10. Aikawa J. Trace elements and physiology of magnesium /Eds. A.Prasad, D.Oberleas. London, 1976, 368p.;
11. Underwood E. Trace elements in human and animal nutrition. New York, 1977, 4<sup>th</sup> Ed., 402p.

#### S u m m a r y

### DEFINE OF LITHIUM LEVEL IN BLOOD AND LYMPH DURING ATOPIC (ANAPHYLACTIC SHOCK) AND LOCAL ALLERGIC (ARTHUS AND OVERY PHENOMENON) REACTIONS

*T.Alieva*

Aim of the investigation was the comparative analysis of lithium level in blood and lymph during general (anaphylactic shock) and local (Arthus phenomenon) allergic reactions. Experiments were carried out in 2 series; as a control was taken level of the lithium in blood and lymph of intact animals. To reproduce anaphylactic shock in experiment the rabbits were sensitized on by the way of subcutaneous introduction of 0,1 ml horse serum, and the resolving dose (1 ml) was introduced into the cavity of the heart. To reproduce Overy phenomenon to sensitized animal subcutaneously resolving dose of horse serum was introduced and into auricular vein – Evans blue. Necessary for the experiment blood was taken the rabbits marginal vein and lymph-from the thoracic lymph duck. Li was defined by atomic – absorption method with the help of the atomic-absorption spectrometer AAS-300 the firm of “Perkin Elmer” USA. As a result of the investigation the following conclusions was revealed. The lithium level in blood and lymph is decreased during general, as well as local reactions. This decrease is more marked in blood than in lymph.

\* \* \*

### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕГИОНАРНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ У ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ УРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

*Р.И.Насирова*

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку*

Несмотря на успехи, достигнутые в области обезболивания, послеоперационная боль продолжает оставаться актуальной проблемой [1,2,3]. Так исследование, проведенное среди 20000 больных хирургического профиля, выявило, что боли средней интенсивности в послеоперационном периоде испытывали 29,7% пациентов, высокой интенсивности - 10,9% [4].

Актуальность проблемы послеоперационной боли у урологических больных обусловлена также рядом специфических особенностей операций: хирургическая травма богато иннервированных и шокогенных зон, частое наличие уретрального катетера, непосредственно соприкасающегося с областью травмы, соприкосновение выделяющейся мочи с раневой областью, и другие особенности, придающие обостренный оттенок этим болям [5,6,7]. Нередко сопутствующие болям резкие позывы к мочеиспусканию повышают артериальное давление, которое может вызвать кровотечение из ложа простаты, появление сгустков крови, препятствующих дренаж-

ным выделениям, вплоть до развития тампонады мочевого пузыря. Преобладание среди урологических больных лиц пожилого и старческого возраста, имеющих серьезные сопутствующие заболевания, повышают риск развития тяжелых осложнений. Так, одним из частых последствий послеоперационного болевого синдрома у них является развитие легочных осложнений [2,7,8].

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 158 больных, которым проводились однотипные урологические вмешательства по поводу доброкачественной гиперплазии простаты: 81 открытой операции аденомэктомия предстательной железы и 77 операций трансуретральная резекция простаты. В зависимости от способа послеоперационного обезболивания больные были распределены в 5 групп.

В 1 группе (34 больных) анальгезия обеспечивалась системным введением морфина (10 мг в/м, обычно 2-4 раза в сутки). В остальных группах использовали различные методики эпидуральной анальгезии. Во 2 группе через эпидуральный катетер вводили 0,2% раствор бупивакаина с помощью насоса для инфузий "Lineomat" со средней скоростью 4,0 мл/час или же болюсно по 5 мл через каждые 90-120 минут. В 3 группе эпидурально вводили фентанил (50 мкг, разведенный в 5 мл 0,9% NaCl), который, в зависимости от болей, мог повторно вводиться через 6-8 часов. В 4 группе применяли эпидурально морфин (3-4 мг в 5 мл 0,9% NaCl, повторно - через 18-24 часа). В 5 группе использовали эпидуральное введение раствора, в 100 мл которого содержалось: 20,0 мл изобарического 0,5% бупивакаина (100 мг), 4,0 мл 0,005% фентанила (200 мкг) и 76,0 мл 0,9% NaCl. Средняя скорость инфузии раствора составляла 4 мл/час. Если анестезиологи считали эффект эпидуральной анальгезии неудовлетворительным, то больным соответствующих групп допускалось системное введение наркотических анальгетиков (морфин, реже фентанил).

Клиническую оценку обезболивающего эффекта проводили на основании показателей оценки критериев боли, признанных Международной ассоциацией по изучению боли: время первого требования анальгетика; средняя интенсивность боли по 10-бальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в течение 48 часов после операции; средний расход морфина на протяжении 48 часов после операции; процент пациентов, не нуждавшихся в послеоперационном обезболивании. Из показателей легочной функции определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ) с помощью спирометра СПП с регистрацией ее истинных значений (в л) и вычислением отношения к должным и предоперационным значениям (в %). С целью оценки послеоперационной деятельности желудочно-кишечного тракта также анализировали частоту назначения больным препаратов для улучшения функциональной активности желудочно-кишечного тракта (инъекции прозерина и/или метоклопрамида).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В таблице 1 представлена интенсивность послеоперационной боли в обследованных группах. Как видно из таблицы, через 4 часа после операции у существенной части больных 1-й группы отмечались выраженные (4-5 баллов), сильные (6-7 баллов) и очень сильные боли (8-9 баллов). Комфортное состояние или слабые боли (0-3 балла) отмечали у 41,2% больных. Выраженность послеоперационной боли через 20-24 часа после операции существенно изменилась в пользу увеличения числа больных со слабо выраженной болью.

**Таблица 1. Интенсивность боли по ВАШ через 4 часа и через 20-24 часа после операции в группах больных**

Группы больных	Время оценки боли	0-3 балла n (%)	4-5 баллов n (%)	6-7 баллов n (%)	8-9 баллов n (%)
1-я	через 4 часа	14 (41,2)	12 (35,3)	6 (17,6)	2(5,9)
	чер.20-24 часа	24 (70,6)	7 (20,6)	2 (5,9)	1 (2,9)
2-я	через 4 часа	20 (80,0)	4 (16,0)	1 (4,0)	–
	чер.20-24 часа	11 (44,0)	9 (36,0)	3 (12,0)	2 (8,0)
3-я	через 4 часа	21 (72,4)	6 (20,7)	2 (6,9)	–
	чер.20-24 часа	16 (55,2)	10 (34,5)	3 (10,3)	–
4-я	через 4 часа	20 (62,5)	12 (37,5)	–	–
	чер.20-24 часа	26 (81,3)	6 (18,7)	–	–
5-я	через 4 часа	35 (92,1)	3 (7,9)	–	–
	чер.20-24 часа	33 (86,8)	5 (13,2)	–	–

В то же время, сильные боли продолжали отмечаться у 5,9%, а очень сильные боли у 2,9% больных. Известно, что обезболивание можно считать эффективным только при наличии оцен-

ки по ВАШ при откашливании 3 балла или ниже. При таких значениях ВАШ пациенты в состоянии двигаться, довольно глубоко дышать, очищать дыхательные пути от накапливающегося секрета путем эффективного откашливания. Это обстоятельство имеет особо важное значение для больных пожилого и старческого возраста, у которых послеоперационные нарушения внешнего дыхания существенно повышают риск развития легочных и тромботических осложнений [8,7]. Известны и другие побочные эффекты и особенности действия опиоидов: неуправляемость анальгетического эффекта, малая терапевтическая широта, частое угнетение дыхания при сохранении болевой чувствительности, патологические изменения в балансе вегетативной нервной системы, возможность развития опиатной зависимости и др.

У больных 2 группы через 4 часа после операции отмечалась более качественная анальгезия: число больных с комфортным состоянием достигло 80%, а очень сильных болей не отмечалось ни у одного больного. В то же время, следует заметить, что качество обезболивания через 20-24 часа после операции существенно ухудшилось: уменьшение числа больных с комфортными ощущениями и увеличение процента больных с выраженной и сильной болью. Кроме того, у 8% больных этой группы стали отмечать наличие очень сильной боли. Уменьшение эффективности эпидуральной анальгезии с течением времени объясняется развитием тахифилаксии, являющейся характерной чертой при регионарной анальгезии местными анестетиками [9].

У больных 3 группы через 4 часа после операции обезболивание, хотя и несущественно, но было хуже, чем во 2 группе. В то же время, в данной группе не было ни одного больного с очень сильной болью (8-9 баллов), а через 20-24 часа после операции существенно увеличился процент больных с относительно комфортными ощущениями. Средняя продолжительность анальгезии после однократной болюсной эпидуральной дозы фентанила составляла 6-8 часов; причем, у большей части больных со временем продолжительность периода анальгезии постепенно сокращалась на 1-2 часа.

У больных 4 группы, отмечалось более качественное обезболивание. Оно проявлялось отсутствием больных с сильной и очень сильной болью как через 4 часа, так и через 20-24 часа после операции. Однократное введение препарата обычно обеспечивало анальгезию в течение 18-24 часов (длительность анальгезии в этом варианте в 2,5-3 раза больше, чем при применении фентанила). Другая характерная особенность этой группы – это очень высокий процент больных, которые по ВАШ относились к 0-3 баллам (81,3%). Как свидетельствуют данные литературы, ввиду того, что морфин относится к гидрофильным опиоидам, при его эпидуральном введении анальгетический эффект развивается медленно (до 90 мин), но отличается значительной продолжительностью (до 24 часов) [9]. Причиной этого является медленная диффузия опиоидов через твердую мозговую оболочку в спинномозговую жидкость.

Самое эффективное обезболивание было отмечено в 5 группе больных, которым проводилась эпидуральная инфузия бупивакаина и фентанила: ни у одного из этих больных не отмечалось боли выше 5 баллов. У подавляющего большинства больных отмечалось относительно комфортное состояние (у 92,1% - через 4 часа и у 86,8% - через 20-24 часа после операции).

Оценка средней суммарной дозы системно введенного морфина в группах больных в первые 2 суток послеоперационного периода показала, что у больных 1 группы были использованы значительно более высокие дозы морфина ( $46,7 \pm 2,21$  мг), с равнением с больными 2 и 3 групп (соответственно,  $3,9 \pm 0,20$  мг и  $4,1 \pm 0,18$  мг;  $P < 0,001$ ). В то же время, на фоне регионарной анальгезии в 4 и 5 группах ни у одного больного не было использовано системное введение морфина. Использование больших доз морфина с целью послеоперационного обезболивания является неблагоприятным для геронтологических больных. Это обусловлено такими побочными эффектами и особенностями действия опиоидов, как неуправляемость анальгетического эффекта, малая терапевтическая широта, угнетение дыхания при сохранении болевой чувствительности, угнетение сознания. Имеются сведения о том, что при применении морфина, который, как известно, используется как анальгетический стандарт, адекватная анальгетическая дозировка совпадает с субанноэтической [1]. Все это снижает степень безопасности послеоперационного периода у геронтологических больных, особенно в первые сутки после оперативного вмешательства.

**Таблица 2. Динамика ЖЕЛ (л) в послеоперационном периоде в группах больных (M±m)**

Группы больных	До операции	Через 1 час после операции	Через 4 часа после операции	Через 20-24 часа после операции
1-я	2,89±0,25	2,01±0,20 P<0,001	2,14±0,21 P<0,001	2,51±0,23 P<0,01
2-я	3,10±0,24	2,75±0,24 P<0,05	2,82±0,25 P>0,5	2,60±0,25 P<0,01
3-я	2,98±0,26	2,63±0,23 P<0,05	2,60±0,23 P<0,05	2,81±0,24 P>0,5
4-я	2,90±0,24	2,63±0,21 P<0,05	2,52±0,23 P<0,01	2,70±0,25 P>0,5
5-я	3,06±0,27	2,71±0,22 P<0,05	2,84±0,23 P>0,5	2,88±0,24 P>0,5

Примечание: значения «P» приводится в сравнении с 1 группой

В таблице 2 приведена динамика показателей ЖЕЛ в послеоперационном периоде в группах больных. Как видно из таблицы, в послеоперационном периоде снижение ЖЕЛ отмечалось во всех группах, однако степень ее в отдельных группах существенно различалась. Наиболее выраженные изменения отмечены у больных 1 группы. Так, через 1 час после операции средние значения ЖЕЛ в этой группе составляли 69,6% от исходного показателя. В последующем ЖЕЛ увеличивалась, но и через 24 часа после операции оставалась достоверно ниже исходных значений. Возможно, причиной выраженного такого снижения ЖЕЛ является, с одной стороны, отсутствие достаточно адекватного обезболивающего эффекта системно вводимых анальгетиков, а с другой стороны, известное депрессивное действие самих наркотических анальгетиков.

У больных 2 группы отмечалось менее выраженное снижение ЖЕЛ. Интересно, что во 2 группе в первые часы после операции показатели ЖЕЛ были лучше, чем через 24 часа. Такая динамика, на наш взгляд, может быть связана с постепенным ослаблением анальгетического эффекта эпидурально вводимого раствора местного анестетика в связи с развитием тахифилаксии.

В 3 и 4 группах больных в первые часы после операции отмечалось менее выраженное снижение ЖЕЛ, а через 24 часа после операции значения ЖЕЛ были несущественно ниже дооперационных показателей. Это может свидетельствовать о том, что эпидуральное введение фентанила и морфина является эффективным и не сопровождается отрицательными эффектами на внешнее дыхание.

Динамика изменения ЖЕЛ у больных 5 группы указывает достоверное снижение средних значений этого показателя лишь через 1 час после операции (88,6% от исходных). Таким образом, наименьшее снижение ЖЕЛ отмечалось в группе больных, получавших длительную инфузию в эпидуральное пространство раствора бупивакаина и фентанила.

Одной из важных элементов комфортного самоощущения у больных в послеоперационном периоде является нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта. Это обстоятельство имеет еще большее значение у геронтологических больных ввиду как возрастных функциональных нарушений, так и частого наличия сопутствующих заболеваний органов желудочно-кишечного тракта.

Наше исследование выявило, что наибольшее число больных, которым назначались вышеуказанные препараты, находились в группе больных, у которых системно вводились наркотические анальгетики (35,3%). В группах больных, у которых использовалось эпидуральное введение фентанила или эпидуральное введение морфина отмечалось несколько меньшее число больных, получавших указанные препараты (соответственно, 24,1% и 28,1%). Наименьшее число больных, получавших вышеуказанные препараты, оказалось в группах больных, получавших эпидуральную инфузию раствора бупивакаина (8,0%) и эпидуральную инфузию смеси бупивакаина и фентанила (7,9%).

Как известно, причиной развития послеоперационного пареза кишечника считается повышение активности симпатической нервной системы. Болевой синдром значительно повышает симпатическую активность, что и ведет к увеличению тонуса сфинктеров и снижению пери-

стальтической активности кишечника. Системное введение наркотических анальгетиков, хотя и уменьшает выраженность боли, не может нивелировать все вышеуказанные отрицательные влияния. В отличие от этого, местные анестетики, введенные в эпидуральное пространство, помимо того, что угнетают аксональную и синаптическую возбудимость ноцицептивных нейронов в спинальных структурах, осуществляют также симпатическую блокаду. В результате этого улучшается кровообращение органов желудочно-кишечного тракта, снимается спазм сфинктеров, что и приводит к восстановлению перистальтической функции кишечника [9,10]. Комбинация бупивакаина и фентанила оказывает синергическое действие. Результатом ее является усиление анальгетического действия, сочетание анальгезии с умеренной симпатической блокадой, а также возможность уменьшения эпидурально вводимых доз местного анестетика и наркотического анальгетика.

Таким образом, оценка результатов проведенного нами сравнительного исследования свидетельствует о том, что продолжительная инфузия в эпидуральное пространство смеси бупивакаина и фентанила может считаться наиболее эффективным и в то же время безопасным вариантом обезболивания после урологических операций у геронтологических больных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Маммадов Р.М. - Tibb elm. nam. diss. ... avtoref. Bakı, 2005, 24s.; 2. Губарева Н.Т. – В кн.: Анестезиология и реаниматология /Под ред. Ю.С.Полушина. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004, с.387-390; 3. Дворецкий Л.И. - Избранные главы геронтологической урологии. М., 2000, с.27-52; 4. Джавад-заде М.Д., Гаджимурадов К.Н. Эпидуральная анестезия и анальгезия в урологии. Баку: Военное изд-во, 1999, 256с.; 5. Кржечковская В.В., Вахтангишвили Р.Ш. Лекарственные средства в анестезиологии. Местные анестетики. Ростов-на-Дону: Феникс, 2006, 192с.; 6. Овечкин А.М. - Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2000, 42с.; 7. Осипова Н.А., Петрова В.В., Митрофанов С.В. и др. - Анестезиология и реаниматология, 2002, №4, с.14-19; 8. Силаев Б.В. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007, 24с.; 9. Dolin S., Cashman J., Bland J. - Br. J. Anaesth., 2002, v.89, p.409-423; 10. Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management. Produced with the consultations with the Europeans Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Project chairman N.Rawal. 2005, 57p.

### S u m m a r y

#### COMPARATIVE STUDY OF POSTOPERATIVE REGIONAR ANALGESIA IN GERONTOLOGIC UROLOGIC PATIENTS

*R.Nasirova*

The present investigation was carried with the object of the comparative study of postoperative regional analgesia in gerontologic urologic patients. It was examined 158 gerontologic urologic patients who subjected to the surgical intervention. The patients were divided into 5 groups depending on the method of the postoperative anesthesia. It was applicated morphin intramuscularly in the 1<sup>st</sup> group; 0,2 per cent bupivikain was applicated through epidural catheter in the 2<sup>nd</sup> one; fentanyl was applicated epidurally in the 3<sup>rd</sup> one; morphin was applicated epidurally in the 4<sup>th</sup> one; 0,5 per cent bupivikain with fentanyl was applicated in the 5<sup>th</sup> group. The clinical estimation of the postoperative analgesia was carried out according to visual analogus scale (VAS) and also determined the vital capacity of lung (VC). The findings of investigation showed that an injection of mixture of bupivikain with fentanyl into the epidural space can be considered more effective and safe variant of analgesia after the urologic operations of the gerontologic patients.

## QULAGƏTRAFI TÛPÛRCƏK VƏZİ ŞİŞLƏRİ

*N.Ə.Quliyev, R.Y.Mahmudova, E.R.İskəndərov, R.Z.Yusubov*  
*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Tüpürcək vəzi şişləri baş boyun bölgəsi şişlərinin 3-12% bütün bədən şişlərinin isə 2-3%i təşkil edir [6].

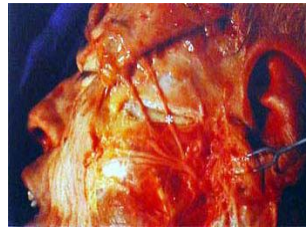
Tüpürcək vəziləri 2 ayri grupa ayrılmışdır böyük və kiçik tüpürcək vəziləri. Böyük tüpürcək vəziləri qulaqətrafi çənəalti dilalti tüpürcək vəziləridir. Kiçik tüpürcək vəziləri 1000 dən çox olub bütün həzm yollarında olur. Tüpürcək vəzilərinin əsas funksiyası ağız mukozasını nəmləndirmək həzm immun sistem və hemostaza dəstəkdir [5].

Qulaqətrafi tüpürcək vəzi ən böyük tüpürcək vəzidir. Tüpürcək vəzi şişlərinin 80% qulaqətrafi tüpürcək vəzidə əmələ gəlir. Bu şişlərin 80% xoşxassəli 20% isə bədxassəlidir. Bədxassəli şişlər kişilərdə qadınlara görə daha sıx (1.6 1) olub ən çox 70 yaşda rastlanır. Nonepitelyal şişlər isə ən sik erkən yaşda rastlanır. Ədəbiyyatda uşaqda qulaqətrafi tüpürcək vəzinin bədxassəli şişi bildirilmişdir. Bədxassəli şişlərin əmələ gəlməsində irgin genetiyn Epşteyn Barr virusunun rolu olduğu göstərilmişdir. Eyni zamanda öncədən məruz qalınan radiasiyanın latent dövrü 15-20 il olmaq üzrə bədxassəli şişlərin əmələ gəlməsində rolu olduğu göstərilmişdir.

Qulaqətrafi tüpürcək vəzi şişləri cərrahi müalicə olunmalıdır. Əgər müalicə olunmadan buraxılsa bədxassəli şişə çevrilə bilər. Residivin qarşısını almaqçün şişlə bərabər tüpürcək vəzi toxuması da çıxarılmalıdır.

Qulaqətrafi tüpürcək vəzinin ən çox rastlanan xoşxassəli şişi pleomorfik adenom və vartinin şişidir. Pleomorfik adenom xoşxassəli olsa da residiv vermə və bədxassəli şişə çevrilmə özəlliyi var. Bədxassəli şişə çevrilmə ehtimalı şişin müddəti artıqca artar. Pleomorfik adenomun müalicəsi geniş eksizyon və cərrahi kənarlarda şiş olmamasıdır [2,4,9,10]. Vartinin özəlliyi isə 20% halda hər iki tüpürcək vəzində olması bədxassəli şişə çevrilmə ehtimalının çox az 0,3% olması və etyalogiyasında sigaret çəkmənin olmasıdır [7,8].

Qulaqətrafi tüpürcək vəzilərinin şişlərinin müalicəsində doğru diaqnoz şərtidir. Sürətlə böyüyən və ağırlı olan şiş zamanı bədxassəli şiş düşünüləlidir. Fasiyal paralizi varsa əgər əksi isbat olunana qədər bədxassəli olaraq gəbul olunmalıdır. Eləcə də qulaqətrafi tüpürcək vəzidə şiş ilə gələn xəstədə metastaz edə biləcək saçlı dəri göz gapaqları qulaq nazofarenks incələnməlidir. Qulaqətrafi tüpürcək vəzi şişlərində radyoloji incələmələrdən ən çox MRT tərcih edilir. UZİ yalnız yüzeyəl törəmələri dəyərləndirir. Sümük refleksi dərin toxumaların görünməsinə əngəl olur.



İlk parotidektomi cərrahi əməliyyatı 1823-cü ildə Berard tərəfindən olunmuşdur. İlk dəfə fasiyal sinir qorunaraq parotidektomi cərrahi əməliyyatı 1907-ci ildə Carvardine tərəfindən olunmuşdur [5].

Fasiyal sinir stilomstoid foramendən çıxdıqdan sonra qulaqətrafi tüpürcək vəzisinə girir. Qulaqətrafi tüpürcək vəzi fasiyal sinir tərəfindən 2 hissəyə bölünür. Vəz toxumasının 20% fasiyal sinirin dərinə 80% isə fasiyal sinirin dərinə yerləşmişdir. Parotidektomi cərrahi

əməliyyatında fasiyal sinirin tapılıb qorunması şərtidir. Fasiyal sinir paralizisi və perezisi bu cərrahi əməliyyatın potansiyal ağırlaşmasıdır [1].

Bəzi bədxassəli şişlər boyuna metastaz verə bilər. Bu şişin histoloji tipindən asılıdır. Eləcə də şişin ölçüsü 4-5 cm böyükdürsə vəz xaricinə yayılma varsa gizli metastaz vermə ehtimalı 20%. Bu xəstələrdə boyun limfadiseksiyası məsləhət olunur [3].

### ƏDƏBİYYAT

1.Anjum K., Revington P. - Br J of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008; 2.Glas A., Vermey A. - Head and Neck, 2001, p.311-316; 3.Licitra L., Grandi C. – Oncology, Hematology, 2003, v.45, p.215-225; 4.Mendenhall W., Mendenhall C. - Am J Clin. Oncology, 2008, v.31, p.95-99; 5.Myers E., Ferris R. Salivary gland disorders. 2007, 433p.; 6.Stafford N., Wilde A. – Surgical oncology, 1997, №6, p.209-213; 7.Thangarajah T., Reddy V. - Postgraduate Medical J, 2009, v.85, p.3-8; 8.Tongeren J., Creyence K. – Eur. Arch. Otorhinolaryngol, 2008; 9.Wittekindt C., Streubel K. - Head and Neck, 2007, p.822-828; 10.Zbaren P., Tscumi I. – Am J of Surgery, 2005, v.189, p.203-207.

\* \* \*

## QIRTLAQ STENOZU OLAN XƏSTƏLƏRDƏ TRAXEOSTOMİYADAN SONRAKİ DÖVRDƏ OLAN FƏSADLAR

*N.Ə.Quliyev, E.R.İskəndərov, R.Z.Yusubov, R.Y.Mahmudova  
Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Qırtlağın xərcəngi onkoloji xəstəliklərin arasında 6-7 yeri tutur. Xəstələrin 60% coxu həkimə xəstəliyin 3-4 mərhələsində müraciət edirlər. Müraciət edənlərin arasında “qırtlağın stenozu” ilə xəstələrin sayı az deyil.

Bizim şöbədə 2007-2009-cu illərdə 118 xəstəyə traxeostomiya aparılmışdır (cədv.1).

### Cədvəl 1. Traxeostomiya olunan xəstələr

İllər	Xəstələrin sayı
2007	44
2008	42
2009	32
Cəmi	118

Xəstələrin coxusunda “qırtlağın xərcəngi” diaqnozu təyin olunmuşdur.

### Cədvəl 2. Xəstələrin diaqnoza görə bölünməsi

Diaqnoz	Xəstələrin sayı
Qırtlağın xərcəngi	93
Qırtlaq-udlağın xərcəngi	14
Qalxanvari vəzinin xərcəngi	8
Qırtlağın vərəmi	3
Cəmi	118

Aparılan əməliyyatlardan sonrakı dövrdə 3 xəstədə ölüm hadisəsi olub. Onların hamısında “Qalxanvari vəzinin xərcəngi.Qırtlağa və traxeyaya sirayət ” diaqnozu təyin olunmuşdur.

“Traxeostomiya” aparılan xəstələrin 65 yaralar 1-li sağalmışdır, 53 - yaralar 2-li sağalmışdır. Bu xəstələrin arasında fəsadların bölünməsi cədvəl 3 göstərilir.

### Cədvəl 3. Xəstələr arasında fəsadların bölünməsi

Fəsadın adı	Xəstələrin sayı
Dərinin irinləməsi	38
Dərinin nekrozlaşması	11
Boyunun y/toxumalarının fleqmonası	4
Cəmi	53



Bütün xəstələrə əmələ gələn fəsadlara görə konservativ spesifik və simptomatik müalicə aparılmışdır. Hec bir xəstəyə təkrar cərrahi əməliyyat aparılmamışdır.

Konservativ spesifik müalicə planında yerli olaraq 5%-10%-li Sintamisin linimenti, tripsin məhlulu və ayrı antiseptiklər istifadə olunublar, ümumi müalicə olaraq xəstələrə geniş spektrli antibiotiklər, dezintoksikasion terapiya və simptomatik müalicə aparılmışdır.

Sonda qeyd etmək lazımdır ki, fəsadların əmələ gəlməsinin səbəbi əvvəlki dövrdə şua müalicəsinin aparılması və qırtlağın stenozunun uzun müddət olmasıdır.

\* \* \*

## **ВЛИЯНИЕ ФОРМЫ РОСТА ОПУХОЛИ И СТАТУСА КРАЁВ РЕЗЕКЦИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*С.С.Гурбанов, Н.М.Гурбанова, М.А.Гарашова, Р.В.Джавадов  
ФГУ НИИ Онкологии им. Н.Н.Петрова Росмедтехнологий, г.Санкт-Петербург;  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

На большом клиническом материале (677 больных РМЖ) в условиях длительного периода наблюдения (15 лет и более) изучены влияние формы роста опухоли и статус хирургических краев на выживаемость после органосохраняющих операций при раке молочной железы. Выявлено, что мультицентричность и «позитивные» хирургические края увеличивают риск развития рецидивов после органосохраняющих операций РМЖ на 10-25%.

Органосохраняющее лечение рака молочной железы (РМЖ) становится все более популярным благодаря определенному улучшению ранней диагностики заболевания и оценки отдаленных результатов рандомизированных клинических испытаний.

Известно, что мультицентричность опухоли является одним из противопоказаний для выполнения органосохраняющей операции [3]. Holland et al. в своих работах обнаружил остаточную (резидуальную) опухоль в 26%-63% операционных препаратах молочной железы после предшествующей органосохраняющей операции [5]. Однако до сих пор неясно, становятся ли в последующем резидуальные опухоли клинически «проявляемыми» и сохраняется ли у пациентов с мультифокальной или мультицентрической формой рака повышенный риск развития рецидива в молочной железе после проведения лучевой терапии, если все клинические и маммографические очаги удалены [6]. Как известно, мультифокальность является относительным противопоказанием для проведения органосохраняющей операции, так как все очаги удаляются в одном секторе [4].

Одним из важных моментов при выполнении органосохраняющих операций является удаление опухоли в пределах здоровой ткани, так как «негативные» хирургические края являются наиболее существенным фактором в предотвращении местного рецидива рака молочной железы [7]. К «негативным» краям резекции были отнесены случаи, когда расстояние между микроскопической границей опухоли и краем удаленного препарата

Однако, лишь относительно небольшое число опубликованных исследований, изучавших влияние статуса хирургических краев на последующий риск местного рецидива, выявило его значимый прогностический эффект [2,8]. В ряде работ данную тенденцию выявить не удалось [1,2].

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Работа основывается на анализе данных о лечении 677 больных РМЖ в возрасте от 23 до 85 лет, подвергшихся органосохраняющему лечению с января 1990 г. по декабрь 2005 г. Все больные лечились в отделении опухолей молочной железы и общей онкологии ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова.

Критериями включения в исследование были:

- морфологически доказанный рак молочной железы
- стадия заболевания - T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (по классификации Международного противоракового союза TNM 1986 (пересмотр 2002 г.)

- отсутствие на момент постановки диагноза данных о наличии отдалённых метастазов, что подтверждалось рентгенографией грудной клетки, ультразвуковым исследованием органов брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфией, компьютерной томографией (при показаниях)
- отсутствие беременности или периода лактации
- отсутствие выраженной сопутствующей патологии, способной прервать планируемый курс лечения или помешать наблюдению.

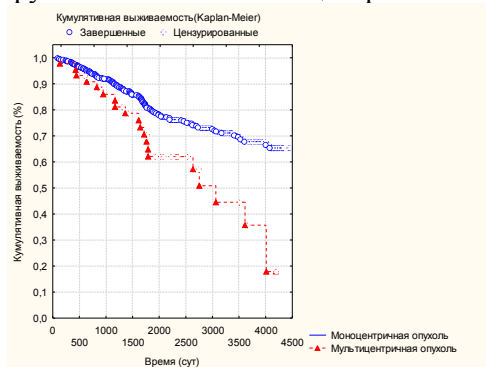
По «чистоте» хирургических краев больные подразделены на: группу больных с «негативными» (n=384) (края резекции без опухолевых клеток) и группу больных с «позитивными» (n=28) (в краях резекции имелись опухолевые клетки) хирургическими краями. По количеству первичных опухолевых узлов в молочной железе определены две группы: группа больных с одним опухолевым узлом (n=643) и группа больных с количеством опухолевых узлов больше одного (n=34). Последняя группа по локализации опухолевых узлов разделена на группу больных с мультифокальной опухолью (n=26) (опухолевые узлы находятся в одном квадранте) и группу больных с мультицентричной опухолью (n=8) (опухолевые узлы в разных квадрантах).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** При наличии мультифокального и особенно мультицентричного роста опухоли резко возрастает частота возникновения местного рецидивирования по сравнению со всей группой больных, которым были выполнены органосохраняющие операции. Местный рецидив в группе больных с мультифокальной опухолью возник у 12 больных из 45, что составило 26,7%, что почти в 2,5 раза больше аналогичного показателя в группе больных с моноцентричной опухолью, (10,4%, у 66 из 632 больных, срок наблюдения более 15 лет).

В группах больных с моноцентричной и мультифокальной опухолью 5-летняя безрецидивная выживаемость равнялись 80% и 61%, соответственно (рис.1).

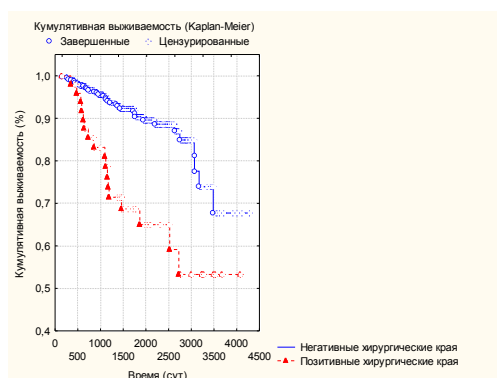
При 10-летнем наблюдении показатели безрецидивной выживаемости равнялись 68% и 35%, соответственно, в группах больных с моноцентричной и мультифокальной опухолью.

Показатели общей 5-, 10-летней выживаемости в группе больных с моноцентричной опухолью оказались выше, чем у больных с мультифокальной опухолью. Общая выживаемость равнялась 92% и 79% при 5-летнем сроке наблюдения и 81% и 71% при 10-летнем сроке наблюдения, соответственно, в группах больных с моноцентричной и мультифокальной опухолью.



**Рис.1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от характера роста опухоли - моноцентричная и мультифокальная (p<0,05)**

При анализе отдаленных результатов было выявлено, что группа больных с «негативными» хирургическими краями имеют преимущества над группой больных с «позитивными» хирургическими краями. При сроке наблюдения более 15 лет частота возникновения местно-регионарных рецидивов в группе больных с «позитивными» хирургическими краями оказалась в 5 раз больше, чем в группе больных с «негативными» хирургическими краями 8,7% против 44% (p<0,05). В группе больных, где хирургические края не исследовались патоморфологом, частота развития местно-регионарных рецидивов составила 5,9%. Такой результат, скорее всего, говорит о том, что большинство больных в этой группе имели «негативные» хирургические края.



**Рис.2. Местно-регионарная безрецидивная выживаемость в зависимости от «чистоты» краев резекции,  $P < 0,05$**

В группе больных с «негативными» хирургическими краями 5-летняя местно-регионарная безрецидивная выживаемость составила 90%, что на 21% больше аналогичного показателя в группе больных с «позитивными» хирургическими краями (69%). При 10-летнем периоде наблюдения сохраняются более высокие показатели выживаемости в группе больных с «негативными» хирургическими краями, но разница между ними уменьшается. 10-летняя местно-регионарная безрецидивная выживаемость равнялась 68% против 53% (рис.2).

Безрецидивная выживаемость, в группе больных с «негативными» хирургическими краями оказалась выше, чем в группе больных с «позитивными» хирургическими краями. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости равнялись 81% и 60%, а 10-летней безрецидивной выживаемости 59% и 44% в группах больных с «негативными» и «позитивными» хирургическими краями.

Показатели общей выживаемости равнялись 93% и 80% при 5-летнем наблюдении и 81% и 66% - при 10-летнем наблюдении, в группах больных с «негативными» и «позитивными» хирургическими краями.

Таким образом, мультицентричность и «позитивные» хирургические края увеличивают риск развития рецидивов на 10-25% после органосохраняющих операций РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1.Портной С.М., Лактионов К.П., Барканов А. И.и др. - Вопр. онкологии, 1998, №4, с.439-442;
- 2.Семиглазов В.Ф., Канаев С.В., Пожарисский К.М. и др. Органосохраняющее лечение ранних стадий инвазивного рака молочной железы. Метод. указания. СПб., 2001, 27с.;
- 3.Danof B., Haller D., Glick J. et. al. - Ann. Intern. Med., 1985, v.102, p.634-642;
- 4.Hartsell W., Recine P., Griem K. et. al. - Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1994, v.30, p.49-53;
- 5.Holland R., Velig S., Mruvanac M. et. al. - Cancer, 1985, v.56, p.979-990;
- 6.Kurtz J., Jacquemier J., Amalric R. et. al. - Ann. Surg., 1991, v.38, p.44;
- 7.Paterson D., Anderson T., Jack W. - Radiother. Oncol., 1992, v.25, p.176;
- 8.Singletary S. - Am. J. Surg., 2002, v.184, p.383-393.

## Summary

### IMPACT OF MULTICENTRICITY AND SURGICAL MARGINS ON OUTCOME IN BREAST CANCER PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE ORGAN-PRESERVING SURGERY

*S.Gurbanov, N.Gurbanova, M.Garashova, R.Javadov*

Multicentricity and “positive” surgical margins increase the risk of recurrence by 10-25% in breast cancer patients who have undergone organ-preserving surgery.

## РОЛЬ СОНОЭЛАСТОГРАФИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*В.С.Самедов*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Развитие и функционирование молочных желез находится под воздействием сложных взаимосвязанных нейроэндокринных воздействий, нарушение которых является причиной дисгормональных дисплазий. Эта группа заболеваний представляет собой наиболее часто встречающуюся патологию молочных желез и согласно мнению многих исследователей, является важным звеном в цепи патологических изменений, приводящих к возникновению опухолевой пролиферации тканей молочной железы. В связи с этим, выявление заболеваний молочной железы как доброкачественной, так и злокачественной природы является чрезвычайно актуальным. В последнее время активно разрабатывается новое направление визуализации сдвиговых упругих характеристик биологических тканей – так называемые методы эластографии. Различные патологические состояния вызывают значительные изменения в структуре ткани, модифицируя её свойства и приводя к локальному увеличению жесткости и снижению способности деформироваться при компрессии. В большинстве случаев злокачественная опухоль более плотная, в отличие от неизменной ткани молочной железы. Эта особенность лежит в основе клинического обследования – пальпации. Тот же принцип используется и для получения эластографического изображения, при котором серия последовательных ультразвуковых эхо-сигналов анализируется для того, чтобы количественно определить механическое смещение, испытываемое структурами ткани в ответ на некоторое механическое напряжение. Для оценки эффективности соноэластографии были выделены качественные и количественные диагностические критерии. Качественная оценка заключалась в анализе распределения эластичности тканей молочной железы, к количественным критериям относился коэффициент деформации, то есть степень деформации образования молочной железы по сравнению с неизменными окружающими тканями.

Первоначально производится оценка образования в стандартном В-режиме. После активации методики эластографии выбирается зона интереса в зависимости от размера и положения образования. Для получения стабильной соноэластограммы зону интереса следует устанавливать в том месте, где смещение тканей и ход ультразвуковых лучей совпадают по направлению. Компрессия датчиком должна быть минимальной. При этом не должна возникать деформация молочной железы. Увеличение компрессии может привести к получению ложно-отрицательных результатов. В зависимости от степени плотности образования и инфильтрации окружающих тканей эластографические изображения классифицируются следующим образом .

К доброкачественным образованиям относятся первые три типа эластограмм , четвертый и пятый типы – к злокачественным .

При первом типе образование равномерно окрашено в зеленый цвет, как и окружающие ткани. При втором типе образование имеет мозаичную структуру с более плотными участками синего цвета и эластичными участками зеленого цвета. Центральная часть образования третьего типа картируется синим цветом, периферические отделы – зеленым. При четвертом типе образование более плотное и полностью картируется синим цветом. При пятом типе образование и окружающие ткани окрашены в синий цвет. Дополнительно рассматриваются еще два типа изображения: трехслойный тип(тип6) – характерный для жидкостьсодержащих структур и мозаичный тип (тип 7) с участками зеленого и красного цвета.

Режим эластографии обладает возможностью не только получения изображений, несущих важное диагностическое значение, но и количественного анализа степени деформации тканей (Strain Ratio). Данная функция позволяет количественно измерить степень деформации по соотношению изменения плотности образования молочной железы и деформации жировой ткани.

Качественные критерии эластографии при доброкачественных заболеваниях были сгруппированы в несколько типов.

При доброкачественных образованиях определялся первый, второй, шестой и седьмой тип эластограммы.

При первом типе эластограммы образование имеет ту же способность к деформации, что и неизменные окружающие ткани молочной железы. Первый тип эластограммы был получен при фиброаденоме, локальном фибросклерозе, склерозирующем аденозе, липоме, внутрипротоковой папилломе, интрамаммарном лимфатическом узле. Данный тип не позволял установить нозологическую форму заболевания, но в 100% свидетельствовал о доброкачественном характере выявленных изменений.

При втором типе эластограммы образование несколько плотнее, чем окружающие ткани. Второй тип эластограммы определялся чаще других типов у пациентов с доброкачественной патологией и был получен при фиброаденоме, локальном фибросклерозе, склерозирующем аденозе, инфильтративной стадии мастита и при хроническом воспалении, липогранулеме, олеогранулеме, атероме, внутрипротоковой папилломе, кисте. Данный тип также не позволил установить нозологическую форму заболевания, однако в большинстве случаев (91%) свидетельствовал о доброкачественном характере роста образования. Шестой тип эластограммы отмечался при кисте молочной железы, а также в случае воспалительных изменений в кисте. Трехслойное изображение данного типа эластограммы возникает благодаря эластографическому артефакту.

Седьмой тип эластограммы был наиболее характерен для образований с густым жидкотным содержимым и был выявлен при мастите в фазе абсцедирования, а также при кистах с Густым содержимым, что в 100% говорило о доброкачественной природе выявленных изменений. В двух случаях седьмой тип эластографического изображения соответствовал богато васкуляризированным фиброаденомам.

Эластографические изображения злокачественных образований значительно отличались от эластограмм доброкачественных образований за счет более высокой плотности узлов и инфильтрации окружающих тканей.

При злокачественных образованиях в 81% определялся четвертый и пятый тип эластограммы. При этом первый, шестой и седьмой типы в этой группе пациентов не были выявлены ни разу. При четвертом типе эластограммы образование имело отображение в виде гомогенного плотного узла, окружающие ткани сохраняли нормальные параметры эластичности. Данный тип был наиболее характерен для солидных, ограниченно растущих карцином. При пятом типе эластограммы образование и окружающие ткани обладали высокой плотностью, что отражало инфильтрацию раковыми клетками интерстициального пространства (опухоль со скirrosным типом роста). Соноэластография не позволяет выявлять рак молочной железы на ранних стадиях, но при наличии изменений при УЗИ служит дополнительным критерием оценки изменений [2].

Появление любой новой технологии проходит обычно несколько стадий развития: сначала это восторженное принятие, дальше - определенное разочарование и, наконец, трезвая оценка. Сегодня мы на первой стадии. Эластография - это, несомненно, интересная технология, дающая новую клинически значимую информацию. Но потребуются еще немалое время и немалое количество исследований, чтобы определить место и значение эластографии среди уже используемых ультразвуковых технологий, в частности при диагностике рака молочной железы. Хотя, возможно, в будущем «батарея» технологий позволит достаточно существенно поднять точность диагностики заболеваний той же молочной железы. Представлены основные методические аспекты метода эластографии, при котором с помощью ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии можно определять степень деформации ткани молочной железы. При этом мягкие части ткани будут деформироваться в большей степени, а жесткие - меньшей. Качественные и количественные изменения нормальной или обычной структуры ткани органа под влиянием ультразвукового сигнала отражаются в виде цветовой шкалы и могут быть подсчитаны при помощи количественных показателей. Данные эластографии являются важным дополнительным критерием оценки характера изменений в тканях молочной железы и могут помочь в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы [1].

Таким образом, диагностика заболеваний молочной железы должна быть комплексной, состоящей из клинического обследования, рентгеновской маммографии, ультразвукового и патоморфологического исследований.

Уточняющая диагностика в сложных ситуациях строится на использовании дополнительных технологий, в том числе таких как соноэластография.

Разработанные качественные и количественные критерии соноэластографии помогают не только в диагностике пальпируемых образований, но и в сложных случаях непальпируемых образований, когда даже минимальные отклонения различных критериев играют ключевую роль в постановке правильного диагноза. Вышесказанное подтверждает большие возможности современных ультразвуковых технологий, но не исключает продолжения исследований в данной области с целью поиска новых, еще более информативных признаков для дифференциальной диагностики заболеваний молочной железы злокачественной и доброкачественной природы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Митьков В.В. Диагностический ультразвук: вчера, сегодня, завтра. - www.medison.ru; 2. Хохлова Е.А., Зубарев А.В., Рожкова Н.И. - Вестник Росс. ассоциации радиологов, 2009, №1, с.19-23.

#### S u m m a r y

### ROLE OF SONOELASTOGRAFY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE BREST LESIONS

*V.Samedov*

The aim of the present study was to define sonoelastography possibilities in differential diagnostics of benign and malignant lesions in the mammary glands. For this we have determined levels of informativity of the obtained elastogrammes as well as deformation coefficient comparing rigidity of adipose tissue and the revealed lesion. Depending on the degree of lesion density and infiltration of adjacent tissues elastographic pictures were divided into seven main types: (1-3 and 6-7 - benign, 4-5 - malignant). Deformation coefficient was determined as a ratio between density of breast lesion and density of adipose tissue. Deformation coefficient value higher than 4,3 was typical for malignant lesions, lower than 4,3 - for benign lesions (sensitivity - 79%, specificity - 95%, accuracy - 90%). The results obtained have shown that X-ray mammography and ultrasound examination are effective techniques in revealing neoplasms; their combination with sonoelastography specifies the nature of the lesion more precisely.

\* \* \*

### SÜD VƏZİSİ XƏRÇƏNGİ ZAMANI SÜMÜK SİNTİQRAFIYASININ ƏHƏMİYYƏTİ

*F.Y.Əliyev*

*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Hal hazırda dünyanın bir çox ölkələrində qadınlarda olan bədxassəli şişlər arasında süd vəzisi xərçəngi birinci yeri tutur. Qadınlar arasında xərçəng xəstəliyindən ölüm faizi ən çox süd vəzisi xərçəngindəndir. Ölkəmizdə də bu göstərici olduqca yüksəkdir. Statistik məlumatlara görə hazırda Respublikamızda 6676 süd vəzisi xərçəngi diaqnozu ilə qeydə alınmış onkoloji xəstə mövcüddür. 2009-cu ildə isə 1198 ilkin süd vəzisi xərçəngi diaqnozu təsdiq olunmuş xəstə qeydə alınmışdır.

Süd vəzisi xərçəngi zamanı bir sıra müayinə növlərində istifadə edilir. Onlardan biri də radionuklid müayinə metodudur. Radionuklid diaqnostikası dünyada olduqca geniş yayılmış və inkişaf etmiş bir müayinə metodudur. Ölkəmizdə yeganə olan Radionuklid Diaqnostika Laboratoriyası, Milli onkologiya mərkəzində 2008-ci ildən etibarən fəaliyyət göstərir. Onkologiya sahəsində sümüklərin radioizotop müayinəsi əsas yerlərdən birini tutur. Skelet sisteminə metastaz vermə sıxlığını nəzərə alaraq ağciyər, prostat və süd vəzisi xərçəngləri və s. zamanı radioizotop müayinəsindən olduqca vacib metodlardan biri olduğu xüsusi ilə qeyd olunmalıdır.

Süd vəzisi xərçəngi zamanı sümüklərin radioizotop müayinəsi 1960-cı ildən etibarən müalicədən qabaq (cərrahi əməliyyat, kimyəvi terapiya və şüa terapiya) və sonra olduqca uğurla istifadə olunan bir müayinə metodudur. Sümük sisteminə metastaz mövcüdlüğünü və yayılmasını göstərən (şək.), nəzarət və stadiyalaşdırma baxımından sümük sintiqrafiyasının özünə məxsus yeri vardır.

Osteosintiqrafiya müayinəsi zamanı Tc99m izotopundan və MDP (metildifosfonat) kit-dən geniş istifadə olunur. 20 mCi MDP intravenoz inyeksiya edildikdən təxminən 3 saat sonra anterior-posterior proyeksiyalarda 20 dəqiqəlik tam skelet görüntüləri çəkilir.

Radioaktiv maddənin (Tc99m+MDP) sümük toxumasında toplanma mexanizmi isə tam olaraq aydın deyil, lakin əsas mexanizm kimi kimyəvi reaksiyanın daha çox sümük toxumasında baş verən osteoplastik proseslə əlaqəli olduğu güman edilir. Bu baxımdan yüksək sensitivliyə malik olan radioizotop müayinəsi, funksional metod kimi orqan və sistemlərdə baş verən proseslər haqqında daha erkən mərhələdə məlumat almağa imkan verir. Digər müayinə metodları ilə müqayisədə o cümlədən Kt və rentgen müayinəsinə erkən diaqnostika baxımından, təxminən 4-6 ay müddətində qabaqlayır [5]. Skelet sistemində metastazlar ən çox pəlvisdə, qabırğalarda, onurğa fəqərələrində və uzun borulu sümüklərin proksimal şöbələrində rast gəlinir.

Qeyd olunduğu kimi süd vəzisi xərçənginin skelet sisteminə metastaz vermə qabiliyyəti olduqca sıx və yüksəkdir [1]. Hərəkət sisteminin əsasını təşkil edən sümüklərdə metastazlar ağrı, hərəkət məhdudluğu və patoloji sınıqlar kimi ağır nəticələr verir. Bəzən isə metastazlar klinik olaraq asimptomatik (erkən mərhələdə) davam edir [5]. Bəzi müəlliflərin ziddiyətli fikirlərinə baxmayaraq, Amerikanın klinik onkologiya cəmiyyətinin (American Society of Clinical Oncology) klinik nəzarət listlərində sümük sintiqrafiyası əsas metod kimi bütün süd vəzisi xərçəngi olan xəstələrə tətbiq edilir [6].

**Cədvəl 1. Şişin ölçüsünə görə sümüklərə metastaz vermə sıxlığı və orta aşkarlanma müddəti**

Şişin ölçüsü	Xəstə sayı (%)		Sümük mts (%)		Sümük metastazının aşkar edilməsinin orta müddəti (ay)
T1	24	10,8	0	0	-
T2	130	56,7	16	12,3	29,7
T3	68	28,6	15	22,1	28,2
T4	9	3,9	2	22,2	18,5
Ümumi	231	100			

**Cədvəl 2. Patoloji limfa düyünü sayına görə sümüklərə mts vermə sıxlığı və aşkar olma müddəti**

Patoloji limfa düyünü sayı	Xəstə sayı (%)		Sümük mts (%)		Sümük metastazının aşkar edilməsinin orta müddəti (ay)
NO	84	36,3	9	10,7	34,2
N1-3	78	33,8	8	10,3	28,1
N4 və daha çox	69	29,9	16	23,2	25,1
Ümumi	231	100			



**Şək. Xəstənin skelet sümüklərində çoxsaylı metastatik ocaqlar izlənilir**

Coleman və b. 231 süd vəzisi xərçəngi üzərində apardıqları osteosintiqrafiya müayinələrinə əsasən, şişin sümük sisteminə metastaz verməsinin şişin ölçüsündən (cədv.1), patoloji limfa düyünlərinin sayından (cədv.2) və stadiyasından (cədv.3) asılı olduğunu vurğulamışlar [4].

Dünya Səhiyyə Təşkilatının kriteriyasına əsasən, metastazlı xəstələrin kimyəvi dərman müalicəsinin qəbulu zamanı, skelet sintiqrafiyası ilə ocaqların sayını və toplanma dəyərini (standart uptake volume) ölçməklə müalicənin effektivliyi haqqında məlumat vermək mümkündür

[3].

Ümumiyyətlə skelet sintiqrafiyası süd vəzisi xərçəngi zamanı yüksək sensitivlik və tam skeletin təsvir olunması baxımından əvəzsiz bir müayinə metodu hesab olunur. Bəzi ədəbiyyatlarda sümük sintiqrafiyasının MRT müayinəsi ilə birgə istifadə olunması təklif olunmuşdur [2].

Beləliklə, sümük sintiqrafiyası süd vəzisi xərçəngi zamanı müalicənin planlaşdırılmasında və istiqamətində mühüm əhəmiyyətə malik və erkən diaqnostika baxımından olduqca yararlı bir müayinə üsuludur.

**Cədvəl 3. Stadiyalara görə sümük metastazlarının sıxlığı və aşkar olma müddəti**

Stadiya	Xəstə sayı (%)		Sümük mts (%)		Sümük metastazının aşkar edilməsinin orta müddəti (ay)
St 1	11	4,8	0	0	-
St 2	155	67	17	10,9	28,9
St 3	65	28,2	16	24,6	27,8
Ümumi	231	100			

**ƏDƏBİYYAT**

1.Alzakri N. Musculoskeletal Imaging and Clinical Practice of Nuclear Medicine. 1995, v.29, p.379-431; 2.Baker R. et al. – Breast Cancer, 1990. v.39, p.363-368; 3.Citray I, Astrom G., Andereasso I. et al. Evaluation of new sclerotic bone metastases in breast cancer. 2000, v.54, p.70-173; 4.Coleman R. et al. Reappraisal of the baseline bone scan in breast cancer. 1988, v.61, p.1045-1049; 5.Robert E. - Nuclear Medicine, 2006, v.69, p.1108-1236; 6.Scirremeister H., Arslanemir C. et al. A comparison between the diagnostic efficacy of Tc99m MDP, Tc99m HDP for the detection of bone metastases. 2004, v.24, p.964-972.

**S u m m a r y****THE IMPORTANCE OF BONE SCINTYGRAPHY IN BREASTCANCER***F.Aliyev*

In this article was emphasized the importance of bone scintigraphy in breast cancer before (surgical, chemotherapy and radiotherapy) and during treatment. The studies showed that the examination of bone scintigraphy is high sensitive method for the detection of metastases and it plays a considerable role showing the effect of treatment during breast cancer.

\* \* \*

**ИЗУЧЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ СТАТУСОМ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И HER-2 СТАТУСОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров, Т.А.Наджафов, И.К.Казымов,  
С.Э.Рагимова, Ф.Ш.Ализаде, Л.А.Меджидова, Р.В.Джавадов, Ш.Ш.Османов  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев РМЖ. В структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ почти во всех экономически развитых странах занимает 1-е ранговое место.

В настоящее время все большее значение, особенно при планировании послеоперационного лечения, приобретают новые биологические характеристики РМЖ. Прежде всего, это касается определения рецепторного статуса РМЖ по наличию или отсутствию рецепторов эстрогена и прогестерона. Согласно мнению некоторых авторов, гормоночувствительные опухоли чаще являются высокодифференцированными формами РМЖ, и, наоборот, низкодифференцированные формы рака характеризуются, как правило, отсутствием рецепторов гормонов [1,2,3,4]. Однако, абсолютных данных на этот счет не получено.

Кроме выявления гормональных рецепторов, исследуются маркеры, которые отражают функциональное состояние опухолевых клеток. Среди этих маркеров на первом месте маркеры амплификации онкогенов, прежде всего HER-2 и bcl-2. Гамильтон А. и др. (2000) экспрессия гена HER-2 отрицательно сказывается на безрецидивной выживаемости больных РМЖ [6,8]. Разрабатываются подходы к практическому использованию теории опухолевого ангиогенеза в онкоморфологии. Согласно международному консенсусу проведенному в 2005 г в Сан-Галлене при выборе системной адъювантной терапии следует ориентироваться на индивидуальное планирование лечения, основанное на учете рецепторного статуса и определении потенциальной чувствительности к гормонотерапии. Именно этот аспект является наиболее важной инноваци-



ей конференции в 2005 г. Рецепторы стероидных гормонов в большинстве случаев являются индикаторами чувствительности, но не все опухоли, экспрессирующие рецепторы гормонов, будут давать клинически значимый ответ на гормонотерапию [5,7]. В 2005 г потенциальная чувствительность к гормонотерапии была «удалена» из факторов формирования категорий риска, так как является основополагающим фактором в выборе стратегии лечения.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В условиях отделения общей онкологии Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики с 2008-2010 гг были исследованы 31 больная первичным РМЖ. У больных изучен рецепторный статус (ЭР, ПР, HER-2). Для исследования рецепторов стероидных гормонов был применен иммуногистохимический метод. HER-2 статус был исследован с помощью Herseptest (ДАКО, Калифорния, США). Возраст больных колебался от 36-70 лет. Все пациентки были подвержены хирургическому лечению. 29 больным была проведена радикальная мастэктомия по Маддену, 2 больным радикальная резекция. Всем больным была проведена адьювантная полихимиотерапия. Пациенткам после радикальной резекции была проведена последующая лучевая терапия.

**Таблица 1. Распределение больных согласно статусу стероидных гормонов**

Рецепторный статус	Кол-во больных	%
ЭР+ПР+	7	22,5
ЭР+ПР-	5	16,1
ЭР-ПР+	9	29,0
ЭР-ПР-	10	32,2
Всего	31	100

Как видно из таблицы 1, количество больных с отрицательным статусом обоих стероидных гормонов составило 10 больных (32,2%), больных с отрицательными рецепторами эстрогена - 9 (29,05), больных с отрицательными рецепторами прогестерона - 5 (16,1%). Пациентки с положительными ЭР и ПР - 7 (22,5%).

**Таблица 2. Распределение больных согласно HER-2 статусу**

Рецепторный статус	Кол-во больных	%
HER – 2 (+)	10	32,2
HER – 2 (-)	21	67,8

Как следует из таблицы 2, больные с положительным HER-2 статусом составили 32,2% от общего количества и соответственно больные с отрицательным статусом HER-2 – 67,8%.

**Таблица 3. Распределение больных с положительным HER-2**

Рецепторный статус	Кол-во больных	%
ЭР+ПР+HER – 2(+)	1	10%
ЭР+ПР-HER – 2(+)	1	10%
ЭР-ПР+HER – 2(+)	1	10%
ЭР-ПР-HER – 2(+)	7	70%

Как следует из таблицы 3, у 70% больных положительный HER-2 коррелирует с отрицательными рецепторами эстрогена и прогестерона, у 10% с отрицательными рецепторами ЭР, у 10% с отрицательными рецепторами ПР. У оставшихся 10% положительные рецепторы ЭР и ПР.

**Таблица 4. Распределение больных с отрицательным HER-2 статусом**

Рецепторный статус	Кол-во больных	%
ЭР+ПР+HER – 2(-)	6	28,5
ЭР+ПР- HER – 2 (-)	0	
ЭР-ПР(+)-HER-2(-)	8	38,0
ЭР-ПР- HER- 2(-)	7	33,3

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Целью нашего исследования являлось изучение частоты встречаемости положительного HER-2 статуса у больных РМЖ и корреляционной связи с рецепторами стероидных гормонов. Эти данные являются прогностическими и учитываются при выборе тактики лечения.

В исследуемой группе 10 (32,2%) больных с отрицательными рецепторами эстрогена и прогестерона.

Из 31 исследуемых больных – 21 пациентка (67,7%) с отрицательным HER-2 статусом, 10 (32,2%) больных с положительным. У 7 пациенток (70%) из 10 больных положительный HER-2 статус коррелирует с отрицательными рецепторами эстрогена и прогестерона, у 1 (10%) больной с отрицательным статусом ЭР, у 1 (10%) с отрицательным статусом ПР. Пациентки с отрицательными рецепторами составили 32,2% от общего количества. Следовательно, в этом наши данные совпадают с данными мировой литературы, где отмечается, что в 15-30% случаях РМЖ обнаруживается экспрессия белка p185, кодируемого онкогеном HER-2. Исследование продолжается.

#### ЛИТЕРАТУРА

1.Əliyev C.Ə., Cəfərov R.C., Nəcəfov T.Ə. Sürd vəzisi diaqnostikasi və müalicəsi. Bakı: El, 1993, 120s.; 2.Алиев Д.А., Мамедов М.Г. – Азерб. Ж онкологии, 2000, т.6, №1-2, с.3-9; 3.Герштейн Е.С., Бассалык Л.С., Летягин В.П. – Вопросы онкологии, 1994, т.40, №7-12, с.266-275; 4.Джафаров Р.Д., Гулиева К.Р., Зейналов Ф.А. - Азерб. Ж онкологии, 2006, №2, с.9-14; 5.Guest-moespot Leake R., Benroad Th., Sweep C. - Int. J onkol., 2000, v.1, p.13-22; 6.Kaptain S., Tan L., Chen B. - Diaqn. Mol. Pathol., 2001, v.10, p.139-152; 7.Leake R., Barnes D., Pinder S. et al. – J Clin. Pathol., 2000, v.53, p.634-635; 8.Simon N., Monnier A., Namer M. et al. - Proc. ASKO, 2004, v.23.

#### S u m m a r y

#### HORMONAL RECEPTOR STATUS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

*J.Aliev, R.Jafarov, T.Najafov, I.Kazimov, S.Rahimova,  
F.Ali-zade, L.Majidova, R.Javadov, S.Osmanov*

Approximately 32% of breast cancer patients have HER2/neu positive status and 70% of those HER2/neu-positive patients have negative estrogen/progesterone status.

\* \* \*

#### PERİKARDİAL KİSTA

*Ə.A.Soltanov, E.O.Həmzəyev, A.Q.Hətəmov, R.A.Yunusov, F.S.Məlikov, O.Q.Dunyamaliyev  
Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Tibbi ədəbiyyatda perikardial kista həmçinin perikardın selomik kistası, perikardial yırtıq, perikardın divertikulu adı altında da verilir. Perikardın selomik kistası terminini ilk dəfə olaraq 1940-cı ildə A.Lambert təklif etmişdir. Əmələ gəlməsi anadangəlmə və qazanılma da ola bilər.

Anadangəlmə kistaların əsasında perikardın və plevra-peritoneal selomların qüsurlu inkişafı (perikard üzərində olan mezenximal lakunaların - çuxurcuqların qüsuru və ya birləşməsi) durur.

Qazanılma kistalar isə perikard və ya plevranın iltihabı proses keçirməsi və fibroz eksudat formalaşması nəticəsində yaranır.

Perikardial kistalar çox nadir hallarda rast gəlinən patologiyalardan olub hər 100 min nəfərə 1 nəfər təşkil edir. Əsasən III-IV yaş dekadalarında rast gəlinir, lakin, 18 yaşından tez 20 xəstədə perikardial kista qeydə alınmışdır [1].

Xəstəliyin kişilər və qadınlar arasında rastgəlmə tezliyi də demək olar ki, eynidir. Ölçüləri 2-28 sm<sup>2</sup> hüdudlarında dəyişilir. Perikardial kistalar divararalığında rast gəlinən törəmələrin 6%, kistalarının isə 33% təşkil edir. Divararalığında rast gəlinən digər kistalar: bronxogen kista - 34%, enteral kista - 12%, timik və digər kistalar - 21% təşkil edir [4]. Orta divararalığı törəmələrinin 61% kistalar təşkil edir. Perikardial və bronxial kistalar divararalığı törəmələri arasında rastgəlmə tezliyinə görə limfomalardan sonra 2 yerdə durur [4]. Kliniki olaraq adətən sakit keçib 75% hallarda asimptomatik gedişli olur, rutin rentgenoloji və exokardioqrafik müayinələr nəticəsində təsadüfi olaraq aşkara çıxır [4,6].

Kista 70% hallarda sağ, 22% sol qabırğa-diafraqmal bucaqlarda, qalan hallarda isə arxa və ya ön yuxarı divararalığında rast gəlinir [1].

Perikardial kistaların səciyyəvi xüsusiyyəti adətən təkkameralı, aydın kənarlı, şarşəkilli və ya damcı şəkilli formaya malik olması, perikardla birbaşa və ya ayaqcıqla birləşmiş olması [8], endotellə

və ya mezotellə örtülü divara malik olması, tərkibində seroz maye olması və perikard boşluğu ilə əlaqəsiz olmasıdır. Digər xas olan xüsusiyyət isə tənəffüs aktı zamanı (nəfəsalma zamanı uzanır, nəfəsvermə zamanı yastılaşıır) formasını dəyişdirməsi, perikardın pulsasiyasını ötürməsidir. Klinikaları sakit keçmələrinə baxmayaraq bəzən döş qəfəsi ağrıları, davamlı öskürək, taxikardiya, epiqastral nahiyədə dolğunluq hissi, aritmiyalar və aşağı tənəffüs yolu infeksiyaları rast gəlinən şikayətlərə səbəb olur. Bunlar kistanın yanaşı yerləşdiyi orqanları sıxmasının nəticəsidir [7]. Sakit gedişli olmalarına baxmayaraq bəzən nadir hallarda və gözlənilməz olaraq həyati təhlükəli ağırlaşmalara – ürəyin kəskin tamponadasına, qulaqcıqların fibrilyasiyasına [10] və qəfləti ölümə [2], durğunluq mənşəli ürək çatmamazlığı və kistanın infeksiyalaşmasına [3] səbəb ola bilər. Bəzən isə spontan olaraq perikardial kista plevral sahələrə açılaraq öz-özünə aradan götürülür. Tibbi ədəbiyyatda spontan götürüldükdən sonra təkrar əmələ gəlmə və ya ağırlaşma verməsi qeyd olunmamışdır. Diaqnostikasında rentgen, kompyuter-tomoqrafiya, exokardioqrafiya və nüvə maqnit rezonans müayinələrindən istifadə olunur və son 3 müayinə üsulları erkən diaqnostikada daha yararlıdır. Kompyuter-tomoqrafik olaraq perikardial kistalar nazik divarlı, dəqiq konturlu, oval homogen kütlə şəklində görünür.

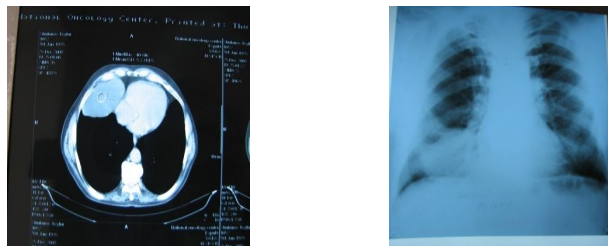
Xəstəlik kliniki və rentgenoloji olaraq perikardın digər xoşxassəli şişlərinə oxşayır, lakin müasir müayinə üsulları differensial diaqnostikada olan çətinlikləri rahatlıqla aradan qaldırır. Perikardial kistanın differensial diaqnostikası bronxogen kista, teratogen kista, mezenximal kista və kistik limfangioma [5] kimi kistoz törəmələr və ayrılıqda lipoma, diafraqmal yırtıq, cəlbəşmiş plevrit və diafraqma relaksasiyası ilə aparılmalıdır.

Perikardial kista təyin olunduğu andan izlənilməli, drenə edilməli və ya cərrahi yolla çıxarılmalıdır.

Cərrahi müdaxilə üçün göstərişlər kistanın iri ölçülü olması, kliniki simptomlar verməsi, həyati təhlükəli ağırlaşmalar olan ürək tamponadası, sağ baş bronxun obstruksiyası və qəfləti ölümün qarşısının alınmasıdır. Cərrahi üsullardan torakotomiya ilə gedən açıq əməliyyata və az invaziv üsullardan olan torakoskopik və mediastinoskopik üsullara üstünlük verilir.

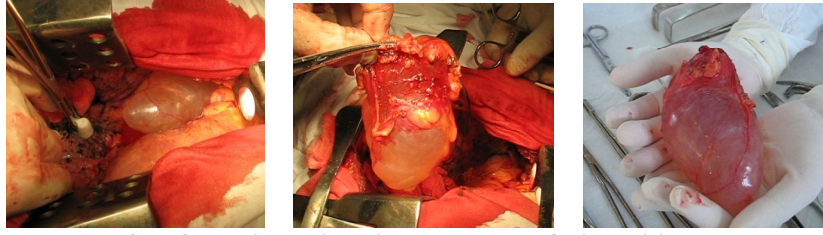
Mediastinoskopik üsulla ön divararalığı kistalarını xaric etməyin üstünlüyü onun daha kosmetik olması, minimal ağrılı olması, ikitərəfli ağciyər ventilyasiyasının aparılmasıdır [9]. Çıxarılan kista histoloji müayinədə divarı təkqatlı mezotel hüceyrələri ilə döşəli olduğu görülür. Mənfəzindəki infeksiyalaşmamış şəffaf mayeyə “bulaq suyu” da deyirlər. Milli Onkologiya Mərkəzində perikardial kista diaqnozu ilə müayinə və cərrahi əməliyyat keçirmiş xəstənin xəstəlik tarixi yuxarıda qeyd olunanlara bariz nümunədir.

Xəstə Şükürov T., x/t №235/09, 1935-ci il təvəllüd. 14.01.2009 tarixində Milli onkologiya mərkəzinə tənəffüs, zəiflik şikayətləri ilə müraciət etmişdir. Anamnezindən 5-6 aydır ki, xəstədir. Xəstə rentgen müayinəsindən keçdikdən sonra sağ ağ ciyərin periferik törəməsinə şübhə yarandığından MOM göndərilmişdir. MOM-da torakal onkologiya şöbəsində müayinələrdən keçmiş və kompyuter-tomoqrafik olaraq sağ kardiodiafraqmal bucaqda ~11,6 x 6,5 sm ölçüdə kistoz törəmə (şək.1) təyin olunmuşdur.



**Şək.1. Perikardial kistanın KT və rentgenoloji görüntüləri**

22.01.2009 tarixində xəstəyə sağtərəfli torakotomiya ilə ön divararalığı perikardial kistasının çıxarılması cərrahi əməliyyatı aparılmışdır. Əməliyyat zamanı sağ mediastino-diafraqmal sahədə yerləşmiş kistanın uzunsov formalı, nazik kapsulaya malik olması müəyyən olundu. Kista tamlığı pozulmadan çıxarıldı (şək.2).



**Şək.2. Perikardial kistanın döş qəfəsi daxilində anatomik yerləşməsi və çıxarıldıqdan sonra**

Əməliyyatdan sonrakı dövr fəsadsız keçmiş, xəstənin yarası I-li sağalmış, tikişləri 10-cu günlərində sökülmüşdür və kafi vəziyyətdə evə yazılmışdır. Çıxarılmış preparatın histoloji müayinəsi 28.01.2009 №1958-60/09 hazırlanmış preparatda iltihaba malik sadə perikardial kista, bəzi sahələrdə piy toxuması komponenti və damarlarla dolğunluq müşahidə olunur.

Xəstə dinamik müşahidə altında olub, hazırda da izlənilir, rentgenoloji olaraq xəstəliyin residivi təyin olunmur.

### ƏDƏBİYYAT

- 1.Borges A., Gellert K., Dietel M. et al. - Ann.Thorac. Surg., 1997, v.63, №3, p.845-847; 2.Fredman C., Parsons S., Aquino T. et al. – Am. Heart J., 1994, v.127, p.946-950; 3.Hoqque M., Siripurapu S. - Mayo Clin. Proc., 2005, v.80, №9, p.1116; 4.Lau C., Davis R. - Texbook of Surgery, 17th Eds, Philadelphia, Elsevier, 2004, p.1738-1739, 1758; 5.Losanoff J., Richman B., Curtis J. - J Cardiovasc. Surg. Torino, 2003, v.44, p.569-576; 6.Patel J., Park C., Michaels J. et al. – Echocardiography, 2004, v.21, p.269-272; 7.Satur C., Hisn M., Dussek J. – Ann Thorac. Surg., 1996, v.61, p.208-210; 8.Strollo D., Rosado-de-Christenson M., Jett J. et al. – Chest, 1997, v.112, p.1344-1357; 9.Uchiyama A., Shimizu S., Murai H. et al. – Surg. Endosc., 2004, v.18, p.843-846; 10.Vlay S., Hartman A. – Am. Heart J., 1995, v.129, p.616-618.

### S u m m a r y

#### PERICARDIAL SIST

*A.Soltanov, E.Hamzayev, A.Hatamov, R.Yunusov, F.Malikov, O.Dunyamaliyev*

In this case reported describe literary data and operation about removal celomik sist.

\* \* \*

### YOĞUN BAĞIRSAĞIN XƏRÇƏNGÖNÜ XƏSTƏLİKLƏRİNDƏ BAĞIRSAQ FLORASININ ROLU

*V.T.Məmmədov, Ə.R.Hacıyev  
Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Yoğun bağırsağın bədxassəli şişləri (böyük əksəriyyəti adenokarsinoma olmaqla) yayılma tezliyinə və letallığına görə bütün dünyada insanlar arasında xərçəng xəstəliklərinin ən geniş yayılmış formalarından biridir. Xərçəng xəstəliyinin bu forması kişilərdə ağ ciyər xərçəngindən sonra, qadınlarda isə süd vəzi xərçəngindən sonra ikinci yerdə duraraq, mədə xərçəngi, prostat vəz xərçəngi və bir sıra xərçəng xəstəliklərini qabaqlayır [4]. Müasir onkologianın ilk planı xərçəngönü xəstəliklərin, xüsusən də bir neçə ay və ya illərlə heç bir əlamətlə özünü biruzə verməyən, yalnız təsadüfi müayinə və skrinqlər zamanı aşkar edilən bədxassəli şişlərin diaqnostikası və müalicəsidir. Çoxsaylı müasir ədəbiyyat məlumatlarına görə yoğun bağırsağın şişlərinin erkən diaqnostikasında ilkin kolonoskopiya ən həssas və dəqiq metodlardan biridir.

Hal-hazırda videoendoskopiyanın inkişafı ilə əlaqədar olaraq bağırsağ şişlərinin diaqnostikasında kolonoskopiyanın tətbiqi geniş yayılmışdır. Əsasən inkişaf etmiş ölkələrdə müxtəlif formalı kolitlər, yoğun bağırsağın degenerativ və funksional dəyişiklikləri geniş yayılmışdır. Yoğun bağırsağın karsinoması çox illər sonra inkişaf edir və bir əsas xüsusiyyəti ilə xarakterizə olunur: əksər hallarda adenomadan transformasiya edir [3].

Bir çox müəlliflərin fikrincə yoğun bağırsağın polipləri və polipozları mədə-bağırsağ traktının bu şöbələrində xərçəngin əmələ gəlmə tezliyini artıran əsas faktorlardan biri hesab edilir. Yoğun bağırsağın xovlu şişləri bədxassəli şişlərdən ən çox yayılmış formalarındandır. Bununla əlaqədar olaraq yoğun bağırsağın poliplərinin diaqnostikası və müalicəsinin müasir onkologiyanın aktual problemlərindən biri olduğu aydın olur [2].

İnsan populasiyasında yoğun bağırsağın poliplərinin yayılması kəskin və xüsusən də diffuz polipozların ağrısız və uzun müddətli olması və potensial maliqnezasiyası onkoloji tədris vəsaitlərində və xüsusi monoqrafiyalarda geniş müzakirə olunur. Diffuz polipozlara nisbətən tək-tək poliplərə çox az diqqət ayrılmasına baxmayaraq çox güman ki, onların patogenezi və etiologiyası eynidir.

Hal-hazırda yoğun bağırsağın poliplərinin və xovlu adenomaların konservativ müalicəsi mövcud deyildir. Poliplərin konservativ müalicəsinə cəhd məqsəduyğun deyildir, adekvat nəticə vermir və həətə ziyanlıdır. Belə ki, bu cərrahi müdaxiləni gecikdirir və xəstəliyi progressiyalaşdırır, maliqnezasiyaların əmələ gəlməsinə səbəb olur.

Müasir şəraitdə poliplərin endoskopik metodla çıxarılması onun tam müalicəsinə zəmanət verir. Poliplərin və xovlu adenomaların ən geniş yayılmış cərrahi müalicə metodu polipektamiyadır ki, bu da poliplərin kolnoskop vasitəsi diatermik petlələrdən istifadə etməklə əməliyyat olunmasıdır (şişlərin elektroeksiziyası) [5].

Çox saylı müəlliflər hesab edir ki, yoğun bağırsağın tək-tək və çoxsaylı poliplərini, əgər əks göstəriş yoxdursa, əsasən endoskopik polipektamiya yolu ilə kənarlaşdırmaqla müalicəsi məqsəduyğundur. Digər müəlliflərin fikrincə isə yoğun bağırsağın çoxsaylı poliplərinin endoskopik yolla müalicəsi əsas müalicə metodu hesab etmək düzgün deyildir. Yoğun bağırsağın tək-ətk diffuz polipozlarının endoskopik yolla müalicəsi bərdə ədəbiyyat məlumatları çox az olmaqla bib-birindən fərqlidir [7]. Bir çox mütəxəssislərin yoğun bağırsağın müalicəsinin yalnız cərrahi yol olmasını təklif etməsinə baxmayaraq, yoğun bağırsağın endoskopik sanasiyası cərrahi müdaxiləyə nisbətən xəstə üçün daha rahat və münasib olduğu üçün xüsusi əhəmiyyət kəsb edir [1].

Yoğun bağırsağın polipektamiya əməliyyatından sonra rəssidivlərin və bədxassəli şişlərin əmələ gəlmə ehtimalı yüksək olmasını nəzərə alaraq xəstələr 2 il müddətində dispanser nəzarətində olmalıdır. Cərrahi müdaxilə ilə çıxarılmış adenomaların morfoloji strukturuna və böyümə formalarından, ölçülərindən, lokalizasiyalarından, konkret klinik gedişlərdən xüsusiyyətlərindən asılı olaraq endoskopik monitorinq həyata keçirilməlidir. Ona görə də hal-hazırda polipektamiyadan sonrakı dövrlər üçün dinamik müşahidələrə aid xüsusi vaxtlar qrafiki işlənib hazırlanmaqdadır.

Yoğun bağırsağın müxtəlif xəstəliklərinin və xüsusən də simptomus poliplərinin skrining-diaqnostikasında, xərçəngin diferensiasiyasında kolnoskopiya təyinatı ayrıca bir problemdir. Xüsusi qeyd etmək lazımdır ki, istər cərrahi, istərsə də endoskopik polipektemiyalar zamanı skrining-kolnoskopiya monitorinqlərin aparılması xərçəngü dəyişkənliklərin differensiasiyasında, şişlərin forma və strukturalarının müəyyənəşdirilməsində mühüm rol oynayır.

Hal-hazırda yoğun bağırsağ xərçəngi xəstəlikləri bütün dünyada, o cümlədən də Azərbaycanda geniş sürətlə artmaqdadır və çox güman ki, bu xəstəliklər yaxın gələcəkdə inkişaf etmiş ölkələrin əhalisi arasında bir nömrəli probleminə çevriləcəkdir. Kolorektal xərçəng və poliplərin diaqnostikası və adekvat müalicəsi bu gün praktiki təbabətin aktual problemlərindən biri olduğu üçün bu tipli elmi-tədqiqat işlərinin həyata keçirilməsi üçün xüsusi zərurət yaranmışdır.

Bu məqsədlə 2009-cu ildə Milli onkologiya mərkəzində 251 xəstədə endoskopik müayinələr aparılmışdır. Yoğun bağırsağın polipi diaqnozu ilə 152 xəstədə bağırsağ florasını müayinə etmək üçün onlardan müayinədən əvvəl və adekvat müalicədən sonra nəcis nümunələri götürülmüş və müvafiq metodikalarla bakterioloji müayinələr aparılmışdır. Müayinə aparılan xəstələrin yaş hədləri 20-80 arasında olmuşdur ki, onlardan 118 kişi, 113 - qadın olmuşdur. Kişilərdə orta yaş həddi 52, qadınlarda isə 63 təşkil etmişdir. 40-60 yaşındakı xəstələrdə yoğun bağırsağın polipi diaqnozu ilə xəstələrin sayı ümumi xəstələrin 47%, 60-80 yaşında isə xəstələr bu diaqnozla xəstələrin 38% əhatə etmişdir. Yoğun bağırsağın polipi diaqnozu ilə xəstələrin 67% disbakterioz və 21% eşerixoz aşkar edilmişdir. Bizim tərəfimizdən alınmış nəticələr rəsmi statistik göstəricilərə uyğun olmuşdur. Belə ki, Amerika Xərçəng xəstəlikləri Assosiasiyasının statistik göstəricilərinə görə yoğun bağırsağın polipi xəstəlikləri əsasən 50-82 yaşlarında insanlar arasında daha çox təsadüf edilir ki, bu da əksər hallarda maliqnezasiyaya uğrayır. Məlumdur ki, bədxassəli şişlər virus və bakteriyaların təxribat xarakterli təsirləri nəticəsində də meydana gəlir [6]. Əgər diareya uzun müddətli olarsa bu bağırsağ boşluğu mikroflorasında kəmiyyət və

keyfiyyət dəyişikliyi yaradır ki, nəticədə əmələ gələn toksiki maddələr bağırsağın selikli qişasına kimyəvi təsir göstərərək erroziyalar əmələ gətirir ki, bu da nəticədə poliplərin meydana çıxmasına səbəb olur. Toplanmış anamnezlərin öyrənilməsi zamanı məlum oldu ki, xəstələrin böyük əksəriyyəti yoğun bağırsalarında poliplərin olmasına baxmayaraq xəstənin heç bir şikayəti olmamışdır. Yoğun bağırsağın polipi kolonoskopiya zamanı aşkar edilmişdir.

Beləliklə, yoğun bağırsağın xərçəngünü xəstəliklərinin erkən diaqnostikasında total kolonoskopiyanın böyük rol oynayır. Müayinədən əvvəl və sonrakı dövrlərində bağırsağ florasının öyrənilməsi və adekvat müalicələrin aparılması xəstəliyin sonrakı fəsadlarının aradan qaldırılmasında mühüm klinik əhəmiyyət kəsb edir.

## ƏDƏBİYYAT

1. Веселов В.В., Кузьминов А.М., Чубаров Ю.Ю. и др. - [http://med-lib.ru/spravoch/proct/02\\_05.php](http://med-lib.ru/spravoch/proct/02_05.php); 2. Воробей А.В. и др. – Акт. вопросы колопроктологии. Самара, 2003, с.202-203; 3. Герхард Потт. Атлас колоноскопии. М.: Логосфера, 2006; 4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году. М., 2002, с.281; 5. Подтяжкина Л.Ф., Семенова Е.В. – Акт. вопросы колопроктологии. Самара, 2003, с.279-280; 6. Ривкин В.Л., Кирьянов И.В., Никитин А.М. Полипы и полипоз толстой кишки. М.: Медпрактика, 2005, с.18-23; 7. Якушин Д.В., Обухов В.К. - Проблемы колопроктологии. М., 1996, с.213-219.

## S u m m a r y

### THE ROLE OF BOWEL FLORA IN DEVELOPING OF PRECANCEROUS DISEASES OF LARGE BOWEL

*V.Mamedov, A.Hajiyev*

The large bowel cancer is one of the most spread diseases and occupies the second place after breast cancer in the list of oncological diseases. The total colonoscopy has the great role in diagnostics of this disease and also in early diagnosis of precancerous lesions. Noticing the fact that the bowel flora plays the important role in developing of large intestine polyps, the studying of bowel flora is very significant.

\* \* \*

### SCC ONKOMARKERININ UŞAQLIQ BOYNU XƏRÇƏNGİNDƏ KLİNİKİ MƏRHƏLƏDƏN VƏ ŞİŞİN PATOHİSTOLOJİ STRUKTURUNDAN ASILILIĞININ MÜQAYISƏLİ TƏHLİLİ

*Ə.X.Kərimov, G.A.Əliyeva, Ə.Ə.Əsgərova, S.Ş.Mirzəyeva, G.Ə.Məmmədbəyli*  
*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı şə.*

Uşaqlıq boynu xərçəngi qadın cinsiyyət orqanlarının bədxassəli şişlərinin arasında II yeri tutur. Hər il dünyada 500 000 yaxın qadın uşaqlıq boynu xərçənginə tutulur, hər il bu xəstəlikdən dünyada 200 000 qadın ölür [1,2].

Uşaqlıq boynu xərçəngi ən çox sosial-ekonomik cəhətdən aşağı ölkələrdə yaşayan, həmçinin rutin tibbi müayinələrdən və müalicələrdən yararlanmayan qadınlarda rast gəlinir. Uşaqlıq boynu xərçənginin ağ dərili qadınlarda rastgəlmə sıxlığı 7,6/100.000, əsmər qadınlarda isə 12/100.000 [3].

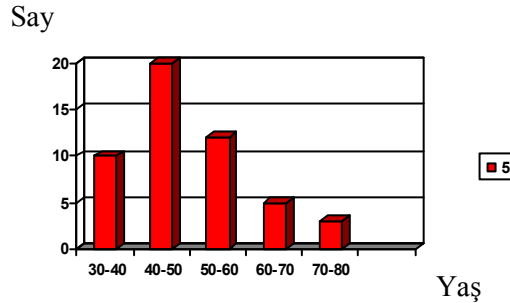
Uşaqlıq boynu xərçənginin əmələ gəlməsində risk faktorlarına aşağı sosial-ekonomik status, irq, cinsi partnyorların tez-tez dəyişilməsi, erkən yaşda ilk koitus, cinsi yolla keçirilən infeksiya xəstəlikləri, HPV infeksiyası, siqaret, immunosupressiv terapiya aiddir [4].

Uşaqlıq boynu xərçənginin erkən diaqnostikası, müalicənin vaxtında və effektiv aparılması ölüm faizinin aşağı düşməsinə səbəb olur.

Uşaqlıq boynu xərçənginin müalicəsində SCC onkomarkerinin öyrənilməsi mühüm əhəmiyyət kəsb edir. SCC onkomarkeri nəinki müalicəsində, həmçinin cərrahi müdaxilədən sonra erkən mərhələlərdə residiv törəmənin aşkar olunmasında, aparılan terapiyanın effektivliyinin qiymətləndirilməsində mühüm rol oynayır. SCC onkomarkeri normada 0-2mkq/l. Uşaqlıq boynu xərçəngi ilə xəstələnmiş xəstələrin 85% SCC onkomarkerinin səviyyəsi artmış olur [5,6].

Məqsəd: SCC onkomarkerinin uşaqlıq boynu xərçəngində kliniki mərhələdən və şişin patohistoloji strukturundan asılığının öyrənilməsi.

2006-2009-ci il tarixində MOM-un onko-ginekologiya şöbəsində uşaqlıq boynu xərçənginə görə 40 xəstə müalicə olunmuşdur. Xəstələrin yaş həddi 30-68. Uşaqlıq boynu xərçənginə görə 40 xəstədə əməliyyatını SCC onkomarkeri təyin olunmuşdur.



**Şək. Uşaqlıq boynu xərçənginin yaşa görə yayılma diaqramı**

Aparılmış tədqiqat və onun müzakirəsi. Uşaqlıq boynu xərçəngi ilə I mərhələdə - 16 (40%) xəstə, II mərhələdə - 20 (50%) xəstə, III mərhələdə - 4 (10%) xəstə müşahidə olunmuşdur. SCC onkomarkeri normada 0-2mkq/l. I mərhələdə olan xəstələrdə SCC onkomarkeri – 1,0-4,0 mkq/l səviyyəsində, II mərhələdə olanlarda 2,0-10,0 mkq/l səviyyəsində, III mərhələdə - 8,0-12,0 mkq/l səviyyəsində korrelyasiya etmişdi.

**Cədvəl. SCC onkomarkerinin klinik mərhələlərdən asılılığı**

Klinik mərhələlər	SCC onkomarkeri
I mərhələ	2,0-4,0 mkq/l
II mərhələ	4,0-10,0 mkq/l
III mərhələ	8,0-12,0 mkq/l

Bu xəstələrdən 35 (92,1%) uşaqlığın artımlarla birlikdə genişləndirilmiş ekstripiyası (Vertheyim-Meyqs əməliyyatı), 1 (2,6%) xəstədə kombinə olunmuş cərrahi əməliyyat (kiçik çanağın ön ekzenterasiyası), 2 (5,2%) - palliativ (1 xəstədə böyük ölçüdə olan fibromioma, 1 xəstədə isə uşaqlıq daxili spiralın miometriyaya invaziyasına görə şüa müalicəsinin qeyri-mümkün olmasına görə), 2 (5%) – prosesin gecikmiş olmasını nəzərə alaraq radiologiya şöbəsinə köçürülmüşdür. Cərrahi əməliyyatdan sonrakı dövrdə patohistoloji müayinələrin nəticəsinə əsaslanaraq məlum olmuşdur ki, yüksək differensiasiyalı yastı epitel xərçəngi olan 16 (42,1%) xəstə SCC onkomarkerinin korrelyasiyası (1,0-4,0 mkq/l), kafi differensiasiyalı yastı epitel xərçəngi olan 14 (3,6%) xəstə (4,0-6,0 mkq/l), zəif differensiasiyalı yastı epitel xərçəngi olan 7 (18,4%) xəstə (8,0-10,0 mkq/l), mezonefroid xərçəng olan 1 (2,6%) xəstə isə (10,0-12,0 mkq/l). SCC onkomarkeri 8,0-12,0 mkq/l olan 8 (20%) xəstə limfa düyünlərində metastazlar aşkar olunmuşdur. SCC onkomarkeri yüksək olan 8 (20%) xəstədə kiçik çanaq orqanlarının MRT müayinəsində parametriyaya invaziya, limfa düyünlərində metastaz qeyd olunur.

Beləliklə, SCC onkomarkerinin yüksəlməsi uşaqlıq boynu xərçənginin klinik mərhələləri ilə düz mütənasibdir.

SCC onkomarkerinin yüksəlməsi uşaqlıq boynu xərçəngində şişin histoloji strukturunun qradasiya dərəcəsi ilə əlaqədardır;

SCC onkomarkerinin yüksəlməsi MRT və patohistoloji müayinə zamanı pelvik və paraortik limfa düyünlərində metastazların olmasından xəbər verir.

## ƏDƏBİYYAT

- 1.Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989, с.173-271; 2.Давыдова М.И., Летягина В.П., Кузнецова В.В. Опухоли женской репродуктивной системы. М.: Медицинское информационное агентство, 2007, с.198-199; 3.Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. 2005, с.101-155; 4.Creasman D. Klinik Jinekolojik Onkoloji. Güneş kitabevi, 2005, s.1231-1236; 5.Roger P. Netter Obstetri Jinekoloji ve Kadın sağlığı. Güneş kitabevi, 2008, s.88-89; 6. Lindes Te. - Güven Kitabevi, 2005, s.1231-1236.

## S u m m a r y

### THE DEPENDING A STAGE OF DESEASE AND ELEVATION OF MORFOLOGICAL GRADE ON LEVEL OF SCC ONCOMARKER

*A.Kerimov, G.Aliyeva, A.Askerova, S.Mirzoyeva, G.Mamedbeyly*

40 patients had been treated in National oncology center during 2006-2009 years. The ages of the patients were from 30 till 68. Before the surgical operation we researched SCC oncomarker. During the our investigation we researched that increasing the level of SCC depend on stage of desease, elevation of morfological grade, MRI, presence of pelvic and paraaortic metastazis.

\* \* \*

### SIDIK KANALI XƏRÇƏNGİNİN DIAQNOSTİKASI

*A.T.Kazımov, O.Q.Dünyamaliyev, H.Q.Dünyamaliyev, K.M.Abdullayev*  
*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Sidik kanalı xərçəngi, rastgəlmə tezliyinə görə sidik-cinsiyyət sisteminin nadir bədxəssəli şişlərindəndir (0,2-1% təşkil edir) [1]. Statistik məlumatlara əsasən, bu xəstəlikdən daha çox qadınlar əziyyət çəkir. Şişlərin 60-70% sidik kanalının proksimal hissəsində rast gəlinir [1]. Sidik kanalı xərçəngi üçün yerli yayılma, infiltrativ tip böyümə və limfogen yayılma yolu xarakterdir [1].

Klinik simptomlar və laborator göstəricilər sidikçıxarıcı yolların xroniki infeksiyalarını təqlid etdiyindən çox vaxt diaqnozun qoyulması çətinlik təşkil edir və gecikmiş olur. Sistoureterogramlar, ultrasəs müayinəsi və çanaq orqanlarının kompyuter tomoqrafiya müayinəsi zamanı aşkar olunan dəyişikliklər qeyri-spesifikdir.

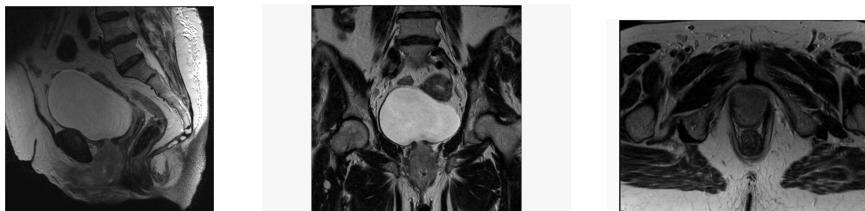
Biz, sidik kanalının yastı hüceyrəli karsinomasından əziyyət çəkən qadın xəstədə diaqnozun qoyulması və cərrahi taktikanın seçilməsində Maqnit Rezonans Tomoqrafiya müayinəsinin potensial dəyərini təqdim edəcəyik.

Təcrübədən nümunə.

63 yaşlı qadın dizuriya və perineal diskomfort şikayətləri ilə Azərbaycan Respublikası SN Milli onkologiya mərkəzinə müraciət edib. Xəstə bir neçə ay öncə dizuriyadan əziyyət çəkib və sidikçıxarıcı yolların infeksiyon xəstəliklərinə görə müalicə alıb. Daha sonra xəstədə hematuriya qeydə alınıb. Ginekoloji müayinə zamanı xəstədə uşaqlıq yolunun ön divarını infiltrasiya edən törəmə aşkar olunub. Diaqnozun qoyulması məqsədilə qarın və kiçik çanaq boşluğu orqanlarının MRT müayinəsi icra olundu. MRT müayinəsi zamanı sidik kisəsi əsasının altında yüksək T2 siqnal intensivliyinə malik, sidiklik dibinə və uşaqlıq yolunun ön divarına sirayət edən törəmə görüldü. Törəmənin əsas kütləsi orta xətdə yerləşmişdir. Regionar və peritonarxası, eləcədə səthi qasıq limfadenopatiyası qeydə alınmadı.

Xəstəyə sistektomiya və uretroektomiya cərrahi əməliyyatı icra olundu.

Postoperasiyon materialın histopatoloji müayinəsi zamanı yastı hüceyrəli karsinoma diaqnozu verifikasiya olundu.



**Şək. 3** proyeksiyada (sagital, frontal və aksial) çəkilmiş MR tomoqramlara əsasən sidik kisəsi əsasının altında sidik kanalında yüksək T2 siqnal intensivliyinə malik sidik kisəsi dibinə, uşaqlıq yolunun ön divarına və ətraf piy toxumasına yayılan iri ölçülü törəmə qeyd olunur.



**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Sidik kanalının birincili karsinoması sidikçıxarıcı yolların xroniki infeksiyaları simptomları fonunda təzahür oluna bilər. Diaqnozun qoyulması hər hansı bir dizuriya şikayətlərinin dolğun araşdırılmasından və sidik kanalının diqqətli müayinəsindən asılıdır.

Bildiyiniz kimi, qadın sidik kanalının birincili karsinomaları anterior (vulvouretral) və posterior uretral xərçənglərə bölünür [1]. Qadınlarda daha çox keçid-hüceyrəli, kişilərdə isə - yastı hüceyrəli variantlara rast gəlinir [1]. Adenokarsinoma, differensə olunmayan karsinoma və daha nadir hallarda melanomalara rast gəlinə bilər [1]. Xəstələr daha çox hematuriya, tez-tez sidik ifrazı, dizuriya, tenezm, işuriya və ağrıdan şikayət edirlər.

Sidik kanalı sistouretoqramla araşdırıla bilsə də, xərçəngin ətraf strukturlara və limfatik düyünlərə yayılması haqda məlumat verə bilməməsi ilə məhdudlaşır.

Çanağı təşkil edən sümüklər və meteorizm adətən çanaq boşluğu patologiyalarının ultrasəs müayinəsi ilə araşdırılmasını məhdudlaşdırır.

RKT müayinəsi aksial kəsiklərlə məhdudlaşır və ayrı-ayrı orqan və patologiyalar üçün sıxlıq fərqlərinə əsaslanır [2]. RKT müayinəsi zamanı normal və patoloji toxumalar adətən kontur zədələnməsinə əsasən differensə edilirlər. Sidiklik ilə uşaqlıq yolu arasında aydın piy təbəqəsinin azlığı sidiklik əsasında olan patologiyaların diaqnostikasını məhdudlaşdırır.

MR tomoqrafiya müayinəsində yüksək yumşaq toxuma kontrast rezolyusiyası və birbaşa multiplanar görüntüləmə texnikası kiçik çanaq şişlərinin dəqiq lokalizasiyasını aydın etməyə imkan verir [3]. Sidik kisəsi və uşaqlıq yolu fərqli TR və TE sekansları və fərqli MR signal intensivlikləri ilə ayrı-ayrı strukturlar kimi ayırd oluna bilər. Eyni zamanda, uşaqlıq, uşaqlıq yolu, yumurtalıq və əzələ toxuması maqnit rezonans tomoqrafiya müayinəsi zamanı ayrı-ayrılıqda aydın seçilir. Ətraf yumşaq toxumaların prosesə cəlb olunması, onların normal signal intensivliyində baş verən pozğunluq fonunda təzahür olunur.

Bütün bunları nəzərə alaraq, qeyd etmək olar ki, kiçik çanaq orqanlarının bədxassəli şişlərinin diaqnozunun qoyulması və preoperativ mərhələləşdirilməsində MR tomoqrafiya müayinəsi xüsusi əhəmiyyətə malikdir.

## ƏDƏBİYYAT

1.Онкология, справочник практического врача/Под ред. И.В.Поддубной. М., 2009, с.432-436; 2.John R. et al. CT and MRI of the whole body. 2009, p.2075-2133; 3. Maximilian F.Reiser, Wolfhard Semmler et al. Magnetic Resonance Tomography. Berlin: Heidelberg, 2008, p.964-967.

## S u m m a r y

### **DIAQNOSTIC IMAGING OF URETHRAL CANCER**

*A.Kazimov, O.Dunyamalyev, H.Dunyamalyev, K.Abdullayev*

Worldwide urethral carcinoma is the rare disease of male and female population in developing countries and in lower socioeconomic groups. 60-70% of tumors arise in proximal urethra. Disease is more common among women than in men. In females the most common histopathologic variant is transitional cell carcinoma while in males squamous cell carcinoma. We are going to describe the imaging findings of squamous cell carcinoma of urethra in 67 year old woman who is admitted to our hospital with symptoms of hematuria, disuria and perineal discomfort.

\* \* \*

### **АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

*О.В.Аджалов, Ф.А.Гулиев, А.М.Ализаде, Т.Н.Мусаев  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

В Азербайджанской Республике ежегодно выявляется более 1000 новых случаев рака мочевого пузыря (РМП). В 2008 г заболеваемость злокачественными новообразованиями мочево-

го пузыря составила 10,8 на 100 000 жителей. В структуре онкологической заболеваемости РМП составляет 4% и находится на третьем месте среди всех онкоурологических опухолей. У 25-30% больных раком мочевого пузыря при первичном обращении выявляются инвазивные опухоли [1]. У 15-20% больных поверхностным раком мочевого пузыря в последующем развивается инвазивная опухоль, несмотря на проводимое лечение [2,3]. По мнению ряда авторов из-за погрешностей диагностики и стадирования частота инвазивного рака мочевого пузыря значительно занижается. На самом деле, при первичном обращении примерно у 60% больных умеренно- и низкодифференцированным раком мочевого пузыря уже имеется мышечная инвазия, а у 80% больных поверхностными опухолями разовьется инвазивный рак [4].

Если при поверхностных опухолях мочевого пузыря преобладает органосохраняющий подход (и только при низкой степени дифференцировки опухоли используется цистэктомия), то в отношении инвазивного рака применяется более агрессивная хирургическая тактика [5,6]. Такой подход связан с поражением мышечного слоя стенки мочевого пузыря, невозможностью выполнения трансуретральной резекции (ТУР) из-за большого объема опухолевой массы и высокой вероятностью регионарного метастазирования. В ряде случаев при инвазивном раке мочевого пузыря трансуретральная резекция может использоваться как самостоятельный метод лечения, однако рецидивы опухоли в мочевом пузыре после ТУР наблюдаются весьма часто [3]. По данным E.Solsona et al. [7], лишь у 61 (45,9%) пациента из 133 с инвазивным раком мочевого пузыря не отмечалось рецидива заболевания после ТУР.

По данным Б.П.Матвеева и соавт. из 79 больных инвазивным раком мочевого пузыря, которым производилась ТУР с пред- или послеоперационной химиотерапией, рецидивы заболевания развились у 42 (53,2%) [3].

В настоящее время растет число сторонников органосохраняющего подхода в лечении инвазивного рака мочевого пузыря с использованием химио- и лучевой терапии [8,9]. При использовании такой тактики 5-летняя наблюдаемая выживаемость варьирует от 42 до 62% [3,11]. При местной распространенности опухоли T2 5-летняя выживаемость еще выше и составляет 64–68%. Эти данные полностью сопоставимы с результатами тотальной цистэктомии у больных такой же стадии заболевания и соответствующего возраста. Однако, при использовании стандартных схем полихимиотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря обычно удается добиться эффекта лишь после проведения 3–4 циклов лечения, а это далеко не всегда возможно из-за выраженной токсичности применяемой в таких случаях схемы M-VAC. Отмечено, что чем чувствительнее опухоль к проводимому лечению, тем сильнее выражена у больных общая токсическая реакция [10]. Поэтому сегодня достаточно остро стоит вопрос повышения эффективности и снижения токсичности химиотерапии при раке мочевого пузыря.

В литературе ведется дискуссия среди сторонников органосохраняющего подхода в лечении инвазивного рака мочевого пузыря и сторонников радикальной оргаоноуносящей операции. Оба подхода существуют параллельно. В настоящее время критерии выбора тактики лечения для конкретных случаев не разработаны. Поэтому сравнительное исследование различных методов хирургического лечения, сравнительная оценка влияния способа отведения мочи после цистэктомии на выживаемость больных и определение оптимального объема лимфодиссекции в ходе радикальной цистэктомии являются весьма актуальными. В то же время, необходима разработка новых методов комплексного органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря с целью повышения эффективности и снижения токсичности проводимой терапии.

Несмотря на успехи онкологии, лучевой терапии, клеточной и молекулярной биологии, основой лечения инвазивного рака мочевого пузыря остаётся радикальная цистэктомия, однако она очень чревата высокой частотой осложнений, развивающихся как в ближайшие, так и в отдаленные послеоперационные периоды в силу отсутствия адекватной замены мочевого пузыря, а все существующие способы отведения мочи далеки от совершенства. Выбрать оптимальный метод отведения мочи после цистэктомии или выключения мочевого пузыря практически весьма сложно. Об этом свидетельствуют большое количество описанных в литературе методов дериивации мочи. Однако ни один из них не имеет абсолютного большинства сторонников из-за травматичности вмешательства и тяжести послеоперационных осложнений. Процесс перехода от уретеросигмоанастомоза и уретерокутанеостомии к современным методам отведения мочи был постепенным и значительно растянутым во времени [12], поэтому достоверно оценить по

данным литературы влияние современных методов отведения мочи на отдаленные результаты лечения крайне проблематично. При этом подавляющее большинство публикаций посвящено изучению какого-то одного метода хирургического лечения, а сравнительная оценка различных видов хирургических вмешательств проведена недостаточно полно.

Методы отведения мочи после цистэктомии.

Отведение мочи без создания искусственных резервуаров:

- на кожу
- в непрерывный кишечник
- отведение мочи с созданием резервуаров
- различные методы моделирования мочевого пузыря с восстановлением мочеиспускания (артифициальный мочевой пузырь).

С августа 2008 г. по март 2010 г. в онкоурологическом отделении Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики произведена 32 радикальная цистэктомия по поводу злокачественных опухолей мочевого пузыря. Преобладали мужчины (99,6%). Возраст больных находился в пределах от 30 до 84 лет. За истекшее время в 23 случаях выполнена операция по созданию искусственного мочевого пузыря из подвздошной кишки с модифицированной илеоцистопластикой по R.Hautmann, операция Бриккера произведена 6 больным, в 5 (18,75%) случаях – уретерокутанеостомия. Метод деривации мочи выбирался у каждого больного индивидуально.

Сегодня окончательно не определено, какое влияние оказывает объем лимфодиссекции на выживаемость больных раком мочевого пузыря с регионарными метастазами [12]. Поэтому оценка влияния объема лимфодиссекции на частоту выявления метастазов и выживаемость больных является весьма актуальной.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1.Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001, 243с.; 2.Матвеев Б.П., Фигурин К.М. - Урология и нефрология, 1997, №2, с.25-28; 3.Cristini V. et al. - Clin. Cancer Res., 2005, v.11, №19, Pt.2, p.6772-6779; 4.Hautmann R. - J. Urol., 2003, v.169, №3, p.834-838; 5.Herr H. et al. - J. Urol., 2004, v.171, №6, p.1823-1828; 6.Kent E. et al. - J. Clin. Oncol., 2004, v.22, №13 p.2540-2545; 7.Orsatti M., Curotto A., Canobbio L. et al. - Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, v.33, №1, p.173-178; 8.Solsona E. et al. - J. Urol., 1998, v.159, №1, p.95-100; 9.Sternberg C. et al. - Cancer, 2003, v.97, №7, p.1644-1652; 10.Thrasher J., Crawford E. - J. Urol., 1993, v.149, №3, p.957-972; 11.Tsakamoto T. et al. - Jpn. J. Clin. Oncol., 2004, v.34, №6, p.295-306; 12.Vaidya A. et al. - J. Urol., 2001, v.165, №1, p.47-50.

## S u m m a r y

### ACTUAL QUESTIONS IN TREATMENT OF PATIENT WITH INVASIVE BLADDER CANCER

*O.Ajalov, F.Guliyev, A.Alizadeh, T.Musayev*

Bladder carcinoma makes up 4% of all oncologic diseases and is the 2nd most common type of urologic tumors. Up to 25-30% of patients with bladder carcinoma are presented with invasive tumor at first admission. 15-20% of patients with superficial bladder cancer have invasive tumors on follow-up, despite of adequate treatment. According to opinion of many authors, incidence of invasive bladder carcinoma is significantly decreased because of the drawbacks in correct diagnosis and staging. Standardization of radical surgical techniques and development of new methods of organ-sparing treatment in combination with neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy are current and perspective directions in the treatment of patients with invasive bladder carcinoma.

## ULTRASƏS MÜAYİNƏSİ ALTINDA BİOPSIYA

*V.İ.Səmədli*

*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Biopsiya diaqnostika məqsədilə canlı şəxslərdən, yəni xəstələrdən üzv və toxuma hissəciklərinin (bioptatların) götürülərək mikroskop altında patohistoloji müayinədən keçirilməsinə deyilir [1].

İlk dəfə biopsiya XI əsrdə Ebul Kasım tərəfindən tiroid düyünündən iynə ilə alınan materialın qiymətləndirilməsi şəklində olmuşdur.

Biopsiya açıq və qapalı olmaqla 2 yerə ayrılır.

I. Açıq (cərrahi) biopsiya - əməliyyat zamanı cərrah tərəfindən orqanizimdəki şübhəli törəmədən toxuma parçasının alınmasıdır. Yerli və ya ümumi anesteziya altında aparılır. Toxuma parçası gözlə görülərək alındığı üçün materialın yanlış yerdən alınması və kifayət qədər olmaması faizi çox aşağıdır.

Açıq biopsiya aşağıdakı hallarda tövsiyə olunur.

1. Görülə bilinməyən törəmələrdə
2. İncə biopsiyaların riskli olduğu hallarda
3. Başqa bir cərrahi əməliyyat zamanı şübhəli törəmənin aşkar olunması hallarında
4. Daha əvvəl iynə biopsiyası edilib, lakin diaqnozun dəqiqləşdirilməsi mümkün olmayan hallarda.

II. Qapalı biopsiya incə iynə aspirasyon biopsiyası (IIAB) və qalın iynə biopsiyası olmaqla 2 yerə ayrılır.

1. IIAB.

Müxtəlif diaqnostik cihazlarının (ultrasəs, tomoqrafiya, MRT) rəhbərliyi altında biopsiya olunacaq törəmə və ya orqanın daxilinə istiqamətləndirilən iynə köməyi ilə hüceyrə alınması prosesidir. Günümüzdə ən çox istifadə olunan işlərdən biridir. Xüsusilə bədən səthinə yaxın törəmələrdə (süd vəzilərinə, tiroid vəzisində) daha çox istifadə olunur. Əksər hallarda anesteziyaya ehtiyac olmur. Xəstə biopsiyadan sonra gündəlik həyatına davam edə bilər və alınan materialın incələnməsi çox qısa vaxtda tamamlanır. Biopsiya zamanı materialın doğru yerdən alınmaması və patohistoloji müayinə üçün kifayət qədər olmaması ehtimalı az da olsa vardır [1].

2. Qalın və ya kəsici iynə biopsiyası.

Müxtəlif diaqnostik cihazlarının (ultrasəs, tomoqrafiya, MRT) rəhbərliyi altında biopsiya olunacaq törəmə və ya orqanın daxilinə istiqamətləndirilən kəsici bir iynənin köməyi ilə material alınması prosesidir. Biopsiya üçün xüsusi tapançalardan istifadə olunur. Biopsiya zamanı xəstə hərəkətsiz qala bilməli, deyilənlərə əməl etməli və nəfəsini tuta bilməlidir. Ciddi zəka geriliyi olan və ya kiçik yaşlı xəstələrdə anesteziyaya ehtiyac ola bilər. Böyüklərdə lokal anesteziyadan istifadə olunur. Daha rahat xəstələrdə midazolam və fentanil kimi analgetik, amnestik kombinasiyalarından istifadə olunur. Bütün intratorakal, intra-abdominal və intrapelvik biopsiyalarında laxtalanma parametrlərinə diqqət etmək lazımdır. Laxtalanma vaxtı, trombositlərin sayı, protrombin indeksi yoxlanılmalıdır. Səthi limfa düyünləri, tiroid, qarın divarı biopsiyalarında laxtalanma faktorlarının yoxlanılmasına ehtiyac yoxdur. Ancaq xəstələrdən hansı dərman preparatlarından istifadə etdiklərini və koagulopatiyaların olub-olmamasını aydınlaşdırmaq lazımdır [1,2,3]. Biopsiyadan sonra xəstə gündəlik həyatına davam edə bilər. Yetərsiz materialın alınma faizi aşağıdır, amma yanlış yerdən toxumanın alınması bu tip biopsiyalarda da mövcuddur.

Biopsiyanın əsas riskləri qanaxma və infeksiyalardır. İstifadə edilən iynənin daha qalın və kəsici olması alınacaq toxumanın xüsusiyyətindən asılı olaraq IIAB görə qanaxma, didilmə kimi riskləri daha çoxdur. Əməliyyat zamanı biopsiya iynəsinin istiqaməti boyunca olan damarların varlığı “rəngli doppler” vasitəsilə aydınlaşdırılır. İynənin yerini və istiqamətini bu damarlardan uzaq tutaraq biopsiyanı aparmaq lazımdır. İnfeksiyalar baxımından genişlənmiş öd yollarının təsadüfən punksiyası və ya genişlənmiş böyrək ləyənininə daxil olmaq sepsisə səbəb ola bilər. İnfeksiya şübhəsi olan xəstələrə profilaktik olaraq antibiotik təyin etmək lazımdır. Prostatın transrektal biopsiyasından əvvəl bağırsaqların təmizlənməsi (imalə) daha sonra isə antibiotik təyin olunmalıdır [1,2,3].

Qaraciyərin qapalı biopsiyası.

Qaraciyər biopsiyası ümumilikdə 2 cür iynə ilə aparılır [1,2,3].

1. Aspirasiyon mexanizması ilə işləyən və ən çox istifadə olunanı Meninghini iynəsidir. Meninghini iynəsinin ölçüsü 1-2 mm arasında olur, daha incə iynə ilə alınan materiallar diaqnoz üçün yetərsiz olduğuna görə, daha qalın iynələr isə qanaxma riskini artırdığına görə ən çox 1,4-1,6 mm ölçülərdə olan iynələrdən istifadə olunur. Meninghini iynəsi ilə aparılan biopsiyalarda alınan materialın kiçik olması və diaqnozun dəqiqləşdirilməsində çətinlik yarandığına görə TRU-CUT iynəsinə daha çox üstünlük verilir.

2. Qaraciyər toxumasından tru-cut iynəsi vasitəsilə kiçik kəsmə yolu ilə material alınır. Əsasən 2 mm ölçüdə olan iynələrdən istifadə olunur, amma son zamanlar 1,6 mm ölçüdə olan iynələrdən də istifadə olunmağa başlanılmışdır. Tru-cut iynəsi vasitəsi ilə alınan material diaqnozun daha dəqiq qoyulmasına imkan yaradır.

Laparoskopiya ilə tru-cut biopsiyasının fərqinə baxsaq:

Laproskopiya təcrübəli həkimlər tərəfindən aparılrsa da, daha çox narahatlığa səbəb olması ilə yanaşı bahalıdır və əməliyyatdan sonra xəstəyə baxılması daha çətinidir. Qaraciyərdən birdən çox materialın alınmasında və diaqnozun daha dəqiq qoyulmasında laproskopiyanın üstünlüyü tru-cut biopsiyasına görə daha çoxdur.

Biopsiya vasitəsilə qaraciyərdən alınan kiçik bir parçanın patohistoloji yoxlanılması, bu orqanın xəstəliklərinin diaqnostikasında həlledici rolu vardır. Müxtəlif müayinələr vasitəsilə qaraciyər xəstəliklərinin diaqnozunun dəqiqləşdirilməsi müəyyən qədər mümkün olsa da, qaraciyərin vəziyyətinin tam aşkarlanmasının yeganə yolu toxumadan biopsiya yolu ilə materialın alınması və daha sonrakı patohistoloji müayinədir. Qaraciyər biopsiyası xəstəliyi yaranan səbəbləri və xəstəliyin inkişafı haqqında məlumat verərək uyğun bir müalicənin aparılmasına kömək olur [1,3].

Qaraciyərin qapalı biopsiyası aşağıdakı hallarda aparıla bilər:

1. Tam sağalmayan və təkrar olunan qaraciyər xəstəlikləri zamanı
2. Qaraciyərin hepatitlərinin diaqnozunun dəqiqləşdirilməsi zamanı
3. Uzun sürən sarılıqlar zamanı
4. Qaraciyərin böyüməsi zamanı
5. Laborator dəyişikliklər əsasında qaraciyər xəstəliyinin olub-olmaması zamanı
6. Səbəbi bilinməyən uzunmüddətli qızdırmaların öyrənilməsi zamanı.

Qaraciyər qapalı biopsiyası aşağıdakı hallarda aparılmır:

1. Qanda trombositlərin sayının aşağı olması ilə əlaqədar, laxtalanma pozğunluqları zamanı
2. Yerli infeksiyalar zamanı
3. Qaraciyərin exinokokk kistaları zamanı
4. Qaraciyərin damar mənşəli şişləri zamanı
5. Kəskin xolangit zamanı
6. Sağ plevra empieması ya da diafraqma altı abseslər zamanı
7. Xəstənin biopsiyaya razılığı olmaması zamanı.

Qaraciyərin qapalı biopsiyasından 7-10 gün əvvəl laxtalanmanı pozan dərman preparatları kəsilməlidir. Əsasən ana damarlara (xüsusilə portal venaya) və öd kisəsinə diqqət etmək lazımdır. Hepatik venalardan keçmək çox da riskli deyildir. Qaraciyərin biopsiyası zamanı əvvəlcə mikrobları öldürən dezinfeksiyaedici maddə vasitəsi ilə dəri təmizliyi olunduqdan sonra, dərini, dərialtı piy toxumasını və qara ciyərin kapsulasını anesteziya etmək lazımdır. Qaraciyərə daxil olarkən dəridəki ən düzgün nöqtəni, iynə ilə yetişə biləcək dərinliyi və qonşu orqanların-başda öd kisəsinin, böyrəyin, ağciyərin zədələnmələrinin qarşısını almaq üçün iynənin düzgün istiqamətini təyin etmək lazımdır.

Qaraciyər biopsiyası zamanı bütün qayda-qanunlara düzgün riayət olunduqda və biopsiya düzgün aparıldıqda ölüm faizi çox aşağı olur. Meydana çıxıb bilən problemlər də qısa müddət ərzində həll olunur.

Böyrək biopsiyası.

Böyrək biopsiyası çox kiçik ölçüdə böyrəkdən toxuma alınması prosesidir.

Biopsiyadan əvvəl həkim bu prosesin bütün detallarını, biopsiyanın niyə aparıldığını, necə aparılacağını, mərhələlərini, əməliyyatdan sonra yarana bilən problemləri, problem yarandığı zaman həkimlə əlaqə saxlamağı xəstəyə başa salmalıdır.

Xəstə biopsiya haqqında tam məlumatlandırıldığına, yarana bilən problemləri qəbul etdiyinə və biopsiyanın aparılmasına razılıq verdiyinə aid olan sənədi imzalamalıdır.

Bəzi böyrək xəstəliklərində diaqnozun dəqiqləşdirilməsi üçün biopsiyasının əhəmiyyəti böyükdür.

Biopsiya aşağıdakı böyrək xəstəliklərinin diaqnozunun dəqiqləşdirilməsi üçün aparıla bilər [2].

1. Böyrəklərdə olan törəmələr zamanı
2. Kəskin nefrotik sindrom zamanı
3. Kəskin böyrək çatışmamazlığı zamanı
4. Sidikdə qan və protein olduğu zaman
5. İzolə qlomerulyar hematuriya zamanı
6. Nefrotik sindrom zamanı.

Biopsiyadan əvvəl xəstə hansı dərmanlara qarşı allergiyasının olmasını, qəbul etdiyi bütün dərmanları, qanaxma probleminin olub-olmamasını və hamilə olub-olmamasını həkimə söyləməlidir. Aspirin və qan laxtalandırıcı digər dərmanlar biopsiya olunacağı gündən 7-10 gün qabaq kəsilməlidir.

Böyrək biopsiyası daha çox sol böyrəyə, az hallarda isə sağ böyrəyə olunur. Material əsasən böyrəyin aşağı qütbündən alınır və ətrafında bağırsaq olmayan bir yer seçilir. Biopsiyadan əvvəl ultrasəs altında böyrəyin yeri və planlanan biopsiya bölgəsi seçilir. Mikrobları öldürən dezinfeksiyaedici maddə vasitəsi ilə dəri təmizləndikdən sonra, dəri və dərialtı toxuma lokal anesteziya olunur. İynə planlanan biopsiya bölgəsinə istiqamətləndirilir və kiçik bir material alınır [2]. Biopsiya olunduqdan sonra xəstə 12 saat yataq rejimində olmalı və bu müddətin 4 saatını üzü üstə uzanmalıdır. Bu müddət ərzində xəstədə hər hansı bir problem yaranmazsa xəstə evə buraxıla bilər.

Böyrək biopsiyasının ən böyük riski qanaxmadır. Biopsiya olunan xəstələrin 0,1% qanaxma müşahidə olunur, 0,06% xəstələrdə isə qanaxma nəzarət altına alın bilmədiyi üçün böyrəyin çıxarılması lazım gəlir [2].

## ƏDƏBİYYAT

1. Caspers J., Reading C. et al. – In.: Diagnostick Ultrasound, 1998, v.1, 2-nd edit. P.599-628; 2. Erturk E., Rubens D., Panner B. et al. – Transplantation, 1991, v.51, p.1311-1312; 3. Memel D., Dodd G., Esalo C. - Am J Roentgenol., 1996, v.167, p.957-962.

## S u m m a r y

### ULTRASOUND-GUIDED BIOPSY

*V.Samadli*

Ultrasound-guided needle biopsy is an important diagnostic technique in radiology practices throughout the world. It has become an accurate, safe, and widely accepted technique for confirmation of suspected malignant masses and characterization of many benign lesions in various intra-abdominal locations. It also decreases patient costs by obviating the need for an operation, decreasing the duration of hospital stay, and decreasing the number of examinations necessary during a diagnostic evaluation.

Traditionally, ultrasound-guided needle biopsy has been used for the biopsy of large, superficial, and cystic masses. Currently, however, because of improvements in instrumentation and biopsy techniques, small, deeply located, and solid masses can also undergo accurate biopsy.

\* \* \*

## UŞAQLARDA XRONİKİ İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURANIN MÜALİCƏSİNDƏ DALAQQDAXİLİ EMBOLİZASİYA METODUNDAN ALINAN NƏTİCƏLƏRİN TƏHLİLİ

*ME.S.Babayev*

*ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutu, Bakı ş.; ET Uşaq Hematologiya İnstitutu, Filatov ad.  
1N2-lı Şəhər uşaq klinik xəstəxanası, Moskva ş.*

Trombositopeniya periferik qanda trombositlərin miqdarının azalması, yəni  $150 \times 10^9/l$  az olmasıdır ki, bu da trombositlərin yaranması və ya yaranmış trombositlərin qanda parçalanaraq vaxtından əvvəl sıradan çıxması ilə əlaqədardır. Sonuncu amil müxtəlif faktorların təsirindən yaranır ki, bunla-

rın da içərisində autoimmun faktor önəmli yer tutur [6,7,8]. Autoimmun trombositopeniyaların böyük qolunu İdiopatik trombositopenik purpura (İTP) təşkil edir. İTP əsasında immun sistemin «yaddaş pozğuntuluğu» durur, nəticədə orqanizm özünün trombositlərini tanımır, onları məhv etmək üçün antitellər yaradır [4,5]. Bu antitellər trombositləri ya birbaşa məhv edir, ya da onların antiqen quruluşunu dəyişərək dalaq makrofaqları tərəfindən faqositoza uğradırlar. Nəticədə trombositlərin kəskin azalması və hemorragik sindromun yaranması baş verir [2,3,9]. Xəstəliyin müalicəsinin əsasında da bu patogeneza müdaxilə etmək durur; ya konservativ yolla (medikamentoz terapiya), ya da operativ yolla (splenektomiya) dalaqda antitel yaranmasının qarşısını almaq. «Antitel yoxsa, xəstəlik də yoxdur» prinsipinə əsaslanan splenektomiya radikal metod kimi konservativ terapiyanın effektivliyinin zəif olduğu hallarda tətbiq edilir. Pediatrik praktikada bu metodun tətbiqi bir sıra çətinliklər yaradır. Bunların içərisində sonradan yaranacaq immunitet çatmazlığı, septiki gedişlə nəticələnə bilən infeksiya ağırlaşmalar problemi öndə durur [1,10]. Müalicənin bu qüsurlu cəhətini əsas götürərək son illərdə geniş tətbiq olunmağa başlanan dalaq arteriyasının embolizasiyası metodundan biz də istifadə etməyi qərərləşdirdik. Bu tədqiqat işimiz də məhz konservativ müalicəyə tabe olmayan xroniki idiopatik trombositopenik purpuralı uşaqlarda dalaq daxili embolizasiyanın effektivliyinin öyrənilməsinə həsr edilmişdir.

Tədqiqat Moskva ş. ET Uşaq Hematologiya İnstitutu və Filatov ad. 1№-lı Şəhər uşaq klinik xəstəxanasının nəzdində Azərbaycan ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun əməkdaşları ilə birgə aparılmışdır.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Tədqiqat qrupuna xroniki idiopatik trombositopenik purpura diaqnozu ilə 24 xəstə daxil edilmişdir. Xəstələr bu kriteriyalar üzrə seçilmişlər:

- Sümük iliyində meqakariositlərin normal miqdarı fonunda 6 ay və daha uzun müddətdə periferik qanda trombositlərin səviyyəsinin  $150 \times 10^9/l$  az olması.
- Antitrombositar və/və ya zərərli antitellərinin aşkarlanması.
- İkincili autoimmun trombositopeniya yaranan xəstəliklərin olmaması.

Müalicənin effektivliyi aşağıdakı göstəricilər üzrə təyin edilmişdir:

**Tam hematoloji effekt (HE)** - trombositlərin orta səviyyəsinin (PLT)  $150 \times 10^9/l$  çox olması.

**Yarımcıq HE:**

**A** - PLT =  $50 - 150 \times 10^9/l$ .

**B** - PLT =  $30 - 50 \times 10^9/l$  (əgər müalicədən əvvəl bu rəqəm  $20 \times 10^9/l$  qədər idisə).

**HE – in olmaması** - PLT =  $20 \times 10^9/l$  az + hemorragik sindrom.

Tədqiqata daxil olan xəstələrin yaş intervalı 2,5-16 yaş arası olmuşdur. Xəstələrdən 11 oğlan, 13 qız olmuşdur. Bütün xəstələr 6 ay və daha uzun müddətdə konservativ terapiyadan (kortikosteroidlər, vena daxili immunoqlobulin - VDİQ, danazol, siklosporin A, a-2 interferon və s.) istifadə etmişlər (cədv.1).

Xəstəliyin başlanması ilə embolizasiyanın aparılması arasındakı dövr 6–87 ay təşkil etmişdir. Embolizasiyadan əvvəl PLT  $0 - 70 \times 10^9/l$  olmuşdur. 19 xəstədə PLT ilkin olaraq  $30 \times 10^9/l$ , 15 xəstədə -  $20 \times 10^9/l$  aşağı olmuşdur.

**Cədvəl 1. Dalaqdaxili okkluziyadan əvvəl aparılmış konservativ müalicə**

Xəstələrin ümumi sayı - 24				
Cins oğlan / qız	Yaş (il)	Xəstəliyin müddəti (ay)	PLT x $10^9/l$	Konservativ terapiya- xəstələrin sayı
11 /13	2,5 - 16	6 - 87	0 – 70	Pred. – 24 Deksam. – 1 Anti –D İq – 6 Danazol -5 İNF -8 Vinkristin – 1 Siklosporin A-1 DDİQ – 3

Embolizasiyanın aparılması texniki cəhətdən heç bir əlavə hazırlıq tələb etməmişdir. Embolizasiyadan sonra yarana biləcək operativ ağırlaşmaların qarşısını almaq üçün bağırsaqların dekontomiasiyası aparılmışdır. Bu məqsədlə müdaxilədən 3 gün əvvəl və 5 gün sonrakı müddətdə metroqil + furazolidon + biseptol kombinasiyasından istifadə edilmişdir.

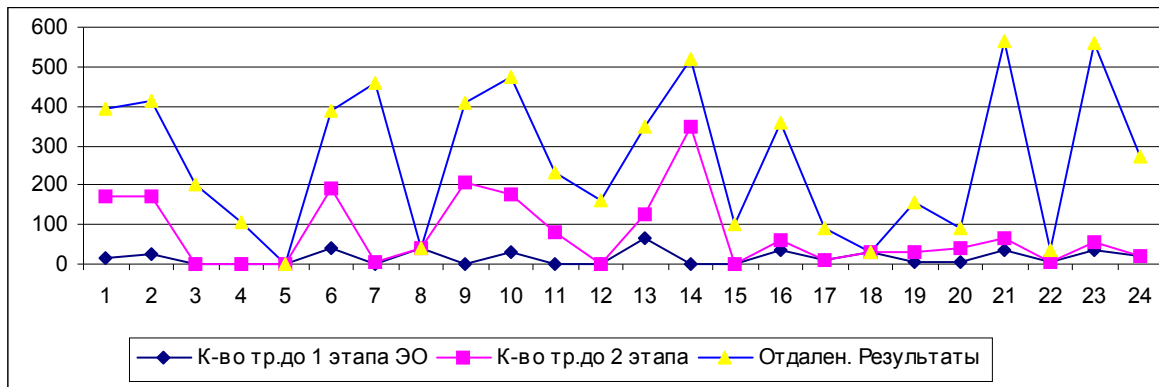
**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** 20 xəstədə əməliyyat 2 mərhələdə aparılmışdır. 1-ci etapda parenximanın 50 – 60%, 2-ci etapda isə 90 -95% - okklüziya olunmuşdur.

1 xəstədə əməliyyat 3 etaplı – 50, 80, 95% embolizasiya ilə aparılmışdır. 1 xəstədə embolizasiya cəmi 75% aparılmışdır. 2 xəstəyə embolizasiya 1 etaplı - 50% və 60% aparılmışdır. İkinci etarı aparmaq texniki səbəbdən mümkün olmamışdır. Səbəb - dalaq arteriyasının spazmı olmuşdur.

Embolizasiya mərhələləri arasında müddət 3 həftədən 1,5 aya qədər olmuşdur. 1 xəstədə bu period 7 il uzanmışdır.

1 etap embolizasiyadan sonra 18 xəstədə hematoloji effekt alınmışdır: tam HE - 65%, yarımqıq HE - 25%. Trombositlərin səviyyəsinin yüksəlməsi ilk 5 gün ərzində baş verib. PLT - 30 -330 x10<sup>9</sup>/l olub. Bu göstəricilər davamlı olmamış və 3-cü həftənin sonuna yaxın yenidən ilkin rəqəmlərə qayıtmışdır. Yalnız 1 xəstədə remissiya 2 ilə qədər saxlanmışdır. Bunu nəzərə alaraq xəstələrə ikinci etap embolizasiya aparılmışdır. Bu zaman alınan ilkin nəticələr birincidə olduğu kimi tam effektiv olmuşdur. Xəstələr üzərində aparılmış uzunmüddətli (2-10 il ərzində) nəzarət aşağıdakı nəticələri göstərmişdir (cədv.2).

**Cədvəl 2. Xroniki İTP uşaqlarda dalaq daxili embolizasiyadan sonra trombositlərin miqdar dəyişikliyi**



11 xəstədə alınmış tam hematoloji effekt saxlanmışdır (45,8%). 2 xəstədə effekt yarımqıq olmuşdur (8,3%). 5 xəstədə effekt müvəqqəti olub, 1–23 ay ərzində itmişdir (PLT= tək-tək). 2 xəstə müalicəyə cavab verməmişdir. Birinci okkluziyasından sonra dalaq arteriyasının stenozu yaranmış 2 xəstədə tam hematoloji effekt qalmaqda davam etmişdir. PLT onlarda 203-248 x10<sup>9</sup>/l olmuşdur.

3 xəstədə endovaskulyar okklüzianın effektivliyi və təkrarlanan hemorragik sindromun olduğunu nəzərə alaraq splenektomiya aparılmışdır.

4 xəstə yarımqıq effektivlə əlaqədar təkrari konservativ müalicəyə – danazol, siklosporin A müalicəsinə keçirilmişdir.

Endovaskulyar okkluziyadan sonra xəstələrin 90,5% qısa müddətli ağrı, ürəkbulanma, qusma halları müşahidə edilsə də ciddi ağırlaşmalar – dalağın abssesi, diafraqmaaltı absses və s. rast gəlinməyib.

Müalicənin effektivliyindən asılı olmayaraq xəstələrin heç birində infeksiyaya meyillik qeyd edilməmişdir.

Beləliklə, alınmış göstəriciləri tam ümumiləşdirərək biz aşağıdakı nəticəyə gəlmişik.

Xroniki İTP müalicəsində dalaq daxili embolizasiya metodu splenektomiyaya alternativ qəbul edilə bilər.

Əməliyyat «orqansaxlayıcı» olduğu üçün o pediatrik praktikada geniş istifadə edilə bilər.

Dalaq daxili embolizasiyanın az travmatik, qansız metod olması, ən ağır hemorragik sindromlu xəstələrdə belə onun asanlıqla tətbiq edilməsi bu müalicə metodunu splenektomiyadan üstün edir.

## ƏDƏBİYYAT

- 1.Банникова Р.А. - Тез. докл. Всесоюзн. научн. конф. Киев, 1987, с.34-35;
- 2.Баркаган З.С., Идельсон Л.И., Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М., 1985, т.2, 367с.;
- 3.Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988, с.68-95;
- 4.Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей. М.: Медицина, 1993, 121с.;
- 5.Faig D., Karpatkin S. - Blood, 1982, v.60, p.807-813;
- 6.Kelton J. - Sem. Thrombosis and Haemostasis, 1995, v.74, p.228-233;
- 7.Kelton J., Gibbons S. - Sem. Thromb. and Haemostasis, 1982, v.8, p.62-102;
- 8.Kiefel V., Freitag E., Kroll H. et al. - Ann. Hematol., 1996, v.72, p.280;
- 9.Rosse W., Adams J., Yount W. - Brit. J. Haematol., v.46, p.109-114;
- 10.Wyler B., Bierz D., Clemenson K. et al. - Biochem. J., 1986, v.243, p.373-379.



## Summary

### STUDY OF RESULTS THE METHOD OF SPLENAL ARTERY'S EMBOLIZATION IN TREATMENT OF THE CHRONIC IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN CHILDREN

*ME. Babayev*

The idiopathic thrombocytopenic purpura is an autoimmune disease of thrombocytes. The essence of its treatment consists in suppression of production of antibodies against thrombocytes. The method of embolization of splenal artery as an alternative splenectomy was applied as a goal of the treatment. The research group included 24 patients at the age from 2,5 years to 16 years. The obtained data has shown the equal efficiency of embolization of spleen artery and the splenectomy itself. The advantage of a method of spleen artery embolization was marked as it was slight traumatic, and allows to keep active immunity.

\* \* \*

### RESPIRATOR İNFEKSİYALARLA TEZ-TEZ XƏSTƏLƏNƏN UŞAQLARDA SITOKİN STATUSU, SUBSTANSIYA P VƏ HEMOSTAZ SİSTEMİNİN ROLU, ONLAR ARASINDAKI QARŞILIQLI ƏLAQƏ

*M.K. Kərimova*

*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

İmmun sistemi zəif olan uşaqlarda respirator xəstəliklərin özünəməxsus gedişi olur. Bunlar o uşaqlardır ki, ildə 4-6 dəfədən artıq KRVİ ilə xəstələnirlər və "tez-tez xəstələnən uşaqlar - TXU" qrupunu əmələ gətirirlər. Sağlamlıq qrupuna görə II qrupa aid olan TXU immunodefisitli uşaqlar olub, əsasən bronx-ağciyər xəstəliklərinə meyilli olurlar və onlarda xəstəliklər daha çox residivləşir, xronikləşir.

TXU payına uşaq yaşlarında xəstələnmə hallarının 75% qədəri düşür və onlar nəinki tibbi, həm də sosial-iqtisadi problem kimi diqqəti cəlb edir [2,4,7,9,10,14].

Müasir ədəbiyyat məlumatlarına əsasən, orqanizmin immun sistemi təklidə deyil, digər sistemlərlə, o cümlədən hemostaz və sinir sistemi ilə qarşılıqlı əlaqədə fəaliyyət göstərir [1,2,3,4,5,7,12,13].

Respirator xəstəliklərin patogenezinə immun, hemostaz və sinir sistemlərinin mühüm rol oynadığını nəzərə alaraq, biz, TXU onlar arasındakı qarşılıqlı əlaqəni araşdırmaq, bu dəyişiklərin respirator xəstəliklərin patogenezinə rolunu aşkar etməyi qarşımıza məqsəd qoyduq.

Bu məqsədlə 33 TXU müayinə etdik. Yaşa görə uşaqlar 1-14 yaş arasında olmuşlar. Cinsə görə uşaqların 51,6% - oğlan, 48,4% - qız olmuşdur.

75% hallarda TXU yanaşı olaraq LOR xəstəlikləri (otit, haymorit, xronik tonsillit, adenoidit) aşkar edilmişdir.

24% uşaqda kəskin pnevmoniya, 46% uşaqda - residivləşən bronxit, 30% uşaqda - kəskin obstruktiv bronxit qeyd edilmişdir. 51,5% halda helmintoz, 82,1% - disbakterioz, 24,2% - anemiya, 36,3% - allergik xəstəliklər aşkar edilmişdir.

5 uşaq (11,5%) hamiləliyin qənaətbəxş keçməyən analardan (bətndaxili infeksiyalar aşkar edilən, düşük təhlükəsi olan, hamiləliyin I və II yarısının hestozu müəyyən edilən, anasında xronik xəstəlikləri olan) doğulmuşdur.

6 uşaq (18%) patoloji doğuşdan (sürətli doğuş, doğuş zəifliyi olan, vaxtından əvvəl doğuş, akuşer köməyin olması, kesar kəsiyi və s.) doğulan uşaqlardır.

8 uşaqda (24,2%) ensefalopatiya olmuşdur.

Nadir xəstələnən 20 uşaq (NXU) müqayisə qrupunu, 10 praktik sağlam uşaq isə nəzarət qrupunu təşkil etmişdir. Uşaqlar xəstəliyin kəskin və klinik remissiya dövrlərində müayinə olunmuşlar. Bütün uşaqlarda qan zərdabında İL-1β, İL-2, İL-6, İL-8, TNF-α sitokinləri "İMMULİTE" (ABS) sistemində immunoemiluminiscent metodu, γİFN-İFA metodu, hemo-

staz sisteminin vəziyyəti tromboelastoqrafiya - TEQ (QKQM- 4-02) vasitəsi ilə - Xartetr, qan zərdabında fibrinogenin konsentrasiyası Rutberq metodları ilə yoxlanılmışdır.

Sinir sisteminin göstəricisi kimi neyropeptid-P substansiyası öyrənilmişdir. P substansiyasının təyini Amerikanın «Peninsula laboratories Inc» firmasından əldə edilən reaktivlərlə «Stat Fax» (ABS) analizatorlarla immunferment metodu vasitəsilə aparılmışdır.

P substansiyası xüsusi EDTA tərkibli propilen sınaq şüşələrinə yığılmış qan serumunda təyin edilmişdir.

Alınan nəticələr Wilkokson-Mann-Uitminin qeyri-parametrik metodu ilə statistik işlənmişdir. Apardığımız araşdırmalar nəticəsində müəyyən olundu ki, TXU respirator xəstəliklər zamanı kəskin dövrdə həm iltihab sitokinləri olan İL-1β, İL-6, İL-8, TNF-α, həm də hüceyrə immunitetinin əsas göstəricilərindən biri olan İL-2 və γİFN səviyyəsi dəyişir (cədv.1). Belə ki, sağlam uşaqlarda İL-1β səviyyəsi 41,6±0,13 pg/ml olduğu halda, TXU xəstəliyin kəskin dövründə yüksək olmuşdur.

NXU da xəstəliyin kəskin dövrü İL-1β səviyyəsinin yüksəlməsi ilə müşayiət olunmuşdur. Lakin TXU fərqli olaraq, klinik remissiya dövründə NXU İL-1β səviyyəsi normaya yaxınlaşsa da, TXU yüksək qalmışdır.

**Cədvəl 1. TXU sitokinin və P substansiyasının səviyyəsi (M±m)**

Adı	Sağlam uşaqlar N=10	NXU (n= 20)		TXU (n=33)	
		Kəskin dövr	Klinik remissiya	Kəskin dövr	Klinik remissiya
İL-1β pg/ml	41,5 ± 4,6	80,2 ± 6,4	52,5 ± 4,8	178,3 ± 10,3	119,2 ± 7,8
İL-2 U/ml	292,0 ± 9,8	223,6 ± 9,8	272,0 ± 9,8	125,8 ± 8,4	126,4 ± 9,8
İL-6 pg/ml	7,3 ± 2,5	11,4 ± 2,4	7,5 ± 2,4	18,2 ± 2,04	12,2 ± 2,5
TNF-α pg/ml	74,2 ± 4,4	98,8 ± 5,8	81,0 ± 5,6	194,0 ± 9,3	114,2 ± 8,6
İL-8 (pg/ml)	54,0±1,2	71,8±2,2	61,2±3,6	109,8±8,4	78,4±3,2
γİFN (pg/ml)	85,5±8,4	69,2±7,0	78,7±6,4	45,4±4,2	47,6±6,3
P substansiyası (ng/ml)	1,6±0,0,5	3,67±0,12	1,75±0,1	6,15±0,26	4,18±0,28

Qeyd:  $P < 0,05$

Qeyd etmək lazımdır ki, makrofaqlardan ifraz olunan İL-1β iltihab sitokini kimi həm yerli, həm də ümumi iltihab reaksiyalarında rol oynayır. Onun iltihabi aktivliyi neytrofil, bazofil, endoteliosit, hepatositlərə tropluğu ilə əlaqədardır.

İL-1β hematoensefalik baryeri keçə bildiyindən, hipotalamus və hipofizar mərkəzlərə təsir göstərərək, qızdırma, halsızlıq, yuxunun pozulması və ya yuxululuq, iştahanın azalması və s. kimi ümumi iltihab reaksiyalarına gətirib çıxarır. İL-1β eləcə də iltihabda mühüm rol oynayan neyropeptid – P substansiyasının sintezinin sürətləndirməklə iltihabi prosesin xronikləşməsinə səbəb ola bilər [2,4,6,11].

TXU xəstəliyin kəskin dövründən P substansiyasının səviyyəsi sağlam uşaqlarla müqayisədə yüksəlir (cədv.1). Belə ki, sağlam uşaqlarda bu göstərici 1,6±0,0,5 ng/ml olduğu halda, NXU xəstəliyin kəskin dövründə 3,67±0,12 ng/ml, TXU - 6,15±0,26 ng/ml olmuşdur.

Klinik remissiya dövründə P-substansiyasının səviyyəsi NXU sağlam uşaqların göstəricisinə yaxınlaşsada, TXU bu, müşahidə edilməmişdir. Qeyd etmək istərdik ki, İL-1β ilə P substansiyaları arasında yüksək korrelyasiya nəzərə çarpmışdır ( $r=0,64$ ).

Digər iltihab sitokini olan TNF-α səviyyəsinə görə də TXU, NXU fərqlənmişlər (cədv.1). Hər iki qrupda bu sitokin xəstəliyin kəskin dövründə yüksəlsə də, TXU onun səviyyəsi daha da yüksək olmuş və NXU fərqli olaraq klinik remissiya zamanı normaya yaxınlaşmamışdır. Fikrimizcə, bu da təbii, çünki TNF-α iltihabın əsasən klassik əlamətlərini törədir, patoloji prosesin ən erkən etapında qanda müşahidə edilir. Onun əsas rolu iltihabi reaksiyanın inkişafı və gedişinə təsiri ilə əlaqədardır.

Beləki, iltihabın təkrarlanması uzun sürən və xronik hala keçməsinə TNF- $\alpha$  mühüm rol oynayır. Ağır və uzun sürən iltihabi proseslər zamanı çəkinin azalması TNF- $\alpha$  hesabına baş verir. Təsadüfi deyildir ki, TNF- $\alpha$  başqa sözlə, “kaxektin” adlanır [2,6,7,8,11].

İltihab sitokininin digər nümayəndəsi İL-6 da TXU xəstəliyin dinamikasında tədqiqi maraq doğurur (cədv.1).

Məlumdur ki, İL-6 iltihabi xəstəliklərin patogenezinə aşağıdakı kimi rol oynayır: hipotalamus-hipofizar sistemə təsir edib, kortizol sintezini sürətləndirir, bu da öz növbəsində qaraciyərdə kəskin faza zülallarının induksiyasına gətirib çıxarır. İltihabi proseslərdə digər iltihab sitokini kimi mühüm rol oynayan İL-6 eləcə də iltihabın formalaşmasında da rol oynayır [2,8]. İL-1 $\beta$  və TNF- $\alpha$  kimi İL-6 da səviyyəsi bizim müşahidə etdiyimiz həm TXU, həm də NXU klinik remissiya zamanı sağlam uşaqlarına yaxınlaşsa da, TXU yüksək qalmışdır.

İL-8 səviyyəsinə görə də TXU fərqlənmişdir. Yeni xəstəliyin dinamikasında normallaşma qeyd olunmamışdır (cədv.1). İL-8 güclü iltihab sitokini olub, kəskin və xronik iltihab reaksiyalarının induktorudur. Onun əsas funksiyası neytrofil leykositlərin hemotaksis qabiliyyətini tənzim etmək, eləcə də iltihab ocağında bu hüceyrələrin aktivləşməsini reqlə etməkdir [2,11].

İL-2 səviyyəsinə gəldikdə isə, TXU bu göstərici kəskin dövrdə azalmış (NXU ilə müqayisədə daha çox azalma qeyd olunmuşdur), klinik remissiya dövründə də aşağı səviyyədə qalmışdır.

İL-2 məlum olduğu kimi, hüceyrə immunitetinin göstəricisidir, çünki Th1- hüceyrələrdən hasil olur. Ona görə də müayinə olunan uşaqlarda eyni zamanda CD3, CD4, CD4/CD8 göstəriciləri də kəskin azalmışdır. Bu göstəricilərin də azalması həmin uşaqlarda əsasən hüceyrə tipli immunodefisitinin olmasını göstərir [7].

Eyni istiqamət hüceyrə immunitetinin digər göstəricisi olan  $\gamma$ İFN da səviyyəsində nəzərə çarpmışdır (cədv.1).  $\gamma$ İFN da Th1-hüceyrələrdən hasil olub, əsasən virus əleyhinə immunitətdə mühüm rol oynayır.

Biz əvvəldə P substansiyasının iltihabda rolu haqqında qeyd etmişdik. P substansiyası eləcə də damar keçiriciliyini artıraraq, iltihab toxumasına immunkompetent hüceyrələrin (T-limfositlər və onun subpopulyasiyaları) miqrasiyasını sürətləndirir.

Məlumdur ki, T-limfositlərdən, daha dəqiq desək, Th1-hüceyrələrdən  $\gamma$ İFN və İL-2 hasil olur [3,4].

Deməli, P substansiyasının yüksək səviyyəsi adı çəkilən sitokinin konsentrasiyasının azalmasına, nəticədə hüceyrə immunitetinin, əsasən də virus infeksiyasına qarşı immunitetin zəifləməsinə səbəb olur.

Göründüyü kimi, TXU NXU fərqli olaraq, istər kəskin, istərsə də klinik remissiya dövründə sitokin statusda baş verən dəyişikliklər saxlanılır.

İL-1 $\beta$ , İL-6, İL-8, TNF- $\alpha$  kimi iltihab sitokininin klinik remissiya zamanı da yüksək olması iltihabi prosesin TXU davam etməsini göstərir. Bu isə fikrimizcə TXU bir çox infeksiyaların persist etməsi ilə əlaqədardır.

**Cədvəl 2. TXU-da hemostaz sistemi göstəriciləri (M $\pm$ m)**

Adi	Sağlam uşaqlar n=10	NXU (n= 20)		TXU (n=33)	
		Kəskin dövr	Klinik remissiya	Kəskin dövr	Klinik remissiya
R (san)	336,0 $\pm$ 9,6	288,6 $\pm$ 0,5	322,6 $\pm$ 8,3	225,0 $\pm$ 10,2	265,2 $\pm$ 8,4
K (san)	253,0 $\pm$ 0,8	202,0 $\pm$ 0,6	238,8 $\pm$ 12,5	184,4 $\pm$ 8,0	209,0 $\pm$ 0,2
mA	42,6 $\pm$ 2,8	55,0 $\pm$ 4,4	43,2 $\pm$ 3,2	71,6 $\pm$ 3,03	55,4 $\pm$ 2,08
E	86,0 $\pm$ 0,8	128,0 $\pm$ 2,6	88,2 $\pm$ 2,4	188,6 $\pm$ 6,5	132,6 $\pm$ 5,4
F (mg)	12,0 $\pm$ 0,5	14,4 $\pm$ 0,6	11,8 $\pm$ 0,4	22,2 $\pm$ 0,04	15,2 $\pm$ 0,05

Qeyd: P< 0,05

TXU iltihabın davam etməsini hemostaz sistemində baş verən dəyişikliklər də sübut edir. Belə ki, hemostaz sisteminin həm TEQ, həm də qan zərdabında fibrinogenin təyini vasitəsilə yoxlanılması diqqəti cəlb edir.

Məlum olduğu kimi, TEQ 4 göstəricisi hemostaz sisteminin vəziyyəti barədə bizə tam məlumat verir: R-retraksiya müddəti (laxtalanmanın I və II fazasının göstəricisidir); K - laxtanın əmələgəlmə müddəti (III fazanın başlanğıcını göstərir); mA - trombositlərin aktivliyini göstərir; E – fibrinogenin konsentrasiyasını göstərir.

Qeyd etmək lazımdır ki, həm TXU, həm də NXU kəskin dövrdə R və K müddətinin azalması, mA və E isə - yüksəlməsi aşkar edilir. Bu hal TXU daha yüksək olmuşdur. Fibrinogenin qan zərdabında konsentrasiyası da TXU NXU nisbətində kəskin dövrdə daha çox artır.

Maraqlı cəhətlərdən biri də budur ki, sitokin statusda olduğu kimi, hemostaz sistemi göstəricilərində də klinik remissiya zamanı TXU fərqlənmişlər. Belə ki, həm TEQ göstəriciləri, həm də qan zərdabında fibrinogenin konsentrasiyası NXU klinik remissiya zamanı normaya yaxınlaşsa da, TXU qanın laxtalanma qabiliyyəti yüksək qalmışdır.

Bu iki sistem arasındakı qarşılıqlı əlaqənin olmasını aşkar etmək üçün korrelyasiya əmsalını təyin etdik və məlum oldu ki, sitokinlərlə hemostaz sistemi göstəriciləri arasında sıx korrelyasion əlaqə vardır.

Ən yüksək korrelyasion əlaqə İL-6-F ( $r=0,56$ ) və İL-6-E göstəriciləri ( $r=0,64$ ) arasında müşahidə edilmişdir.

Əvvəldə qeyd edildiyi kimi, iltihab sitokinləri hepatositlərə tropdur. İL-1 $\beta$ , İL-6, TNF- $\alpha$  hepatositlərə təsir edərək onlardan kəskin faza zülallarının ( $\alpha_1$  antitripsin,  $\alpha_2$  – makroqlobulin. Fibrinogen) xaric olmasına səbəb olur. Başqa sözlə, İL-1 $\beta$ , İL-6, TNF- $\alpha$  birbaşa iltihab zamanı fibrinogenin sintezini artırır, iltihabın davam etməsinə, uzun sürməsinə xronikləşməsinə şərait yaradır. Çünki hiperfibrinogenemiya olan yerdə iltihab xronikləşməyə, sklerozlaşmağa meyilli olur.

İL-2 və  $\gamma$ İFN ilə də hemostaz sistemi göstəriciləri arasında sıx korrelyasion əlaqə aşkar etdik. Biz əvvəlki elmi işlərimizdə sübut etmişdik ki, respirator xəstəliklər zamanı immun sistemlə hemostaz sistemi arasında sıx qarşılıqlı əlaqə var və bu əlaqədə immunokomponent hüceyrələrin (T limfositlər və onların subpopulyasiyaları), immun komplekslərin və komplement sisteminin rolunu aşkar etmişdik [1].

Biz göstərmişdik ki, T-limfositlər normada laxtalanma sistemini nəzarətdə saxlayır. T-limfositlərin azalması qanın laxtalanmasının artmasına səbəb olur (“hemostazın tənziminin immun mexanizminə” əsasən). Bizim fikrimizcə, İL-2 və  $\gamma$ İFN də hüceyrə immunitetinin göstəricisi kimi bu əlaqədə rol oynayır. TXU İL-2 və  $\gamma$ İFN səviyələrinin azalması qarşılıqlı əlaqə mexanizminə əsasən qanın laxtalanma qabiliyyətinin artmasında digər amillərlə yanaşı rol oynayır.

P substansiyası isə İL-1  $\beta$ , İL-2,  $\gamma$  İFN qarşılıqlı əlaqəyə girib eyni zamanda da dolayısı ilə hemostaz sistemində rol oynayır.

Beləliklə, TXU respirator xəstəliklər zamanı xəstəliyin kəskin dövründə iltihab sitokinləri İL-1  $\beta$ , İL- 6, İL-8, TNF- $\alpha$  səviyyəsinin artması, İL-2 və  $\gamma$ İFN səviyyəsinin isə azalması baş verir.

TXU respirator xəstəliklərin kəskin dövründə P substansiyasının səviyyəsi artır.

TXU respirator xəstəliklər zamanı xəstəliyin kəskin dövründə qanın laxtalanma qabiliyyəti yüksəlir.

Klinik remissiya zamanı nə sitokin statusu, nə P substansiyasının səviyyəsində, nə də hemostaz sistemi göstəricilərində normallaşma müşahidə edilmir. İltihab sitokinlərinin, P substansiyasının və qanın laxtalanma qabiliyyətinin TXU klinik remissiya zamanı da yüksək olması infeksiyon agentin persistə etməsini, iltihabın davam etməsini göstərir.

İL-2 və  $\gamma$ İFN azalması TXU respirator xəstəliklər zamanı əsasən hüceyrə immunitetinin defisitini göstərir, bunu həmin uşaqlarda CD3, CD4, CD4/CD8 göstəricilərinin də azalması bir daha sübut edir.

TXU respirator xəstəliklər zamanı sitokin statusu, sinir sisteminin əsas göstəricilərindən olan P substansiyası və hemostaz sistemi arasında sıx qarşılıqlı əlaqə var, bu qarşılıqlı əlaqə nəticəsində baş verən dəyişiklər respirator xəstəliklərin ağırlaşması, residivləşməsi, uzun sürən və xronik hala keçməsinə zəmin yaradan amillərdəndir.

## ƏDƏBİYYAT

1. Kərimova M.K. Erkən yaşlı uşaqlarda kəskin pnevmoniya zamanı immun və hemostaz sistemlərinin vəziyyəti və immunokorreksiya – Diss. avtoref., Bakı, 1994, 25s.;
2. Kərimova M.K. Monokinlərin iltihabi proseslərdə rolu və bronx-ağciyər xəstəlikləri zamanı monokin statusunun öyrənilməsinin əhəmiyyəti. – Sağlamlıq, 2006, №9, s.16-21;
3. Ашмарин И.П., Каменская М.А. Нейропептиды в синаптической передаче. - Итоги науки и техники, 1988, №3,

184с.; 4. Вельтишев Ю.Е. Иммунная недостаточность у детей – Росс. Вестник Перинатологии и Педиатрии, 2004, №4, с.4-10; 5. Витковский Ю.Я., Кузник Б.И., Еделев Д.А. и др. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза *in vitro* – Иммунология, 2001, №1, с.43-45; 6. Дегтярева М.В., Дегтярева Д.Н., Володин Н.Н. и др. Роль интерлейкина 1 и фактора некроза опухолей у новорожденных детей в норме и патологии – Педиатрия, 1996, №1, с.93-97; 7. Керимова М.К., Эюбова А.А. Цитокиновый статус и состояние микрофлоры у часто болеющих детей – Аллергология и иммунология, 2008, №1, с.133-134; 8. Ковалчук Л.В., Танковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов. М., 1999, с.15-25; 9. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии – Педиатрия, 2005, №1, с.67-73; 10. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. М., 2006, с.3-12; 11. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии – Иммунология, 1997, №5, с.7-13; 12. Barres P. Neuropeptides and asthma - Am. Rev. Resp. Dis., 1991, v.143, №3, p.28-32; 13. Barres P., Springer J., Plemes D. et al. Substance P-mediates AP-1 induction in A 549 cells via reactive oxygen species – Regul. Pept., 2005, v.124, p.99-103; 14. Kuznetsov V., Markelov E., Velyat D. et al. The cytokine burst in pathogenesis of infections: What does it mean? – *Int. J. on Immunorehabilitation*, 2002, №3, p.433.

## Summary

### OF THE ROLE CYTOKINE STATUS, SUBSTANCE P AND HEMOSTASIS OF FAC WITH RESPIRATORY DISEASES, MUTUAL CONNECTION THEY

*M. Kerimova*

In children frequently ailing with respiratory diseases in the acute period of the disease increase of levels of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , substance P and blood coagulation, decrease of levels of IL-2 and  $\gamma$ IFN was marked. Clinical remission in these children is not accompanied by normalization of cytokine status, substance P and hemostasis. The high level of proinflammatory cytokines, substance P and blood coagulation, testifies to proceeding of inflammatory process that is possible connected with persistence of the infectious agent. Acute decrease in the levels of IL-2 and  $\gamma$ IFN in these children, most likely, is caused by the presence of a secondary immunodeficiency of cellular type.

## MÜHAZİRƏLƏR – LECTURES – ЛЕКЦИИ

### О МЕХАНИЗМАХ ПАТОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ И ЕГО ВАЖНЕЙШИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

*М.К. Мамедов*

*Национальный центр онкологии, г. Баку*

Радиоактивность и обусловленные ею ионизирующие излучения (ИИ) - универсальные явления природы, являющиеся одними из фундаментальных проявлений самого процесса существования материи в форме вещества и энергии и их взаимной трансформации.

Радиоактивность - это процесс самопроизвольного превращения одних неустойчивых изотопов (нуклидов) в другие изотопы, сопровождающийся испусканием ИИ. Соответственно, ИИ - это поток обладающих энергией квантов электромагнитного излучения (фотонов) или заряженных или электрически нейтральных элементарных частиц, прохождение которых через вещество приводит к ионизации и возбуждению атомов (молекул) этого вещества. Источником ИИ называют объект, содержащий радиоактивный материал, или техническое устройство, испускающее или способное (при определенных условиях) испускать (генерировать) ИИ.

Все ИИ, по сути, представляют собой процесс распространения и поглощения энергии в пространстве и веществе, а интенсивность их воздействия на вещество предопределяется количеством энергии, переданной излучением единице массы вещества, через которое ИИ проходит. Эта характеристика, именуемая "поглощенной дозой" количественно выражается международной единицей, названной "грей" (Гр) и соответствующей поглощению 1 кг вещества энергии, равной 1 Дж. Поглощенная доза характеризует не само ИИ, а его действие на среду, в которой оно распространяется.

Однако, для количественной оценки воздействия ИИ на живые объекты, итог которого зависит не только от плотности поглощенной энергии, но и от особенностей ее распределения в пространстве и, в частности, от проникающей способности различных ИИ, этой единицы недостаточно. Разные ИИ облада-

ют различной проникающей способностью. Так, альфа-частицы полностью задерживаются поверхностным слоем кожи (и отдают клеткам всю свою энергию), в то время как гамма-лучи способны вызвать облучение всего тела.

Для учета данной особенности воздействия ИИ на живые объекты используется понятие "эквивалентной дозы", определяемой как произведение поглощенной дозы на "коэффициент качества" (коэффициент опасности ИИ), который характеризует действие конкретного вида ИИ на живые объекты и отражает степень потери энергии ИИ на единицу пути пробега вследствие ионизации и возбуждения атомов, входящих в состав структур биологического объекта.

Международной единицей эквивалентной дозы является зиверт (Зв). 1 Зв соответствует эквивалентной поглощенной дозе 1 Гр. Однако, эта единица нашла широкое применение лишь в области радиационной безопасности и используется лишь для оценки возможного ущерба здоровью людей в условиях хронического облучения.

**ВОЗДЕЙСТВИЕ ИИ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ.** Мерой воздействия ИИ на биологические, как и на иные, объекты является поглощенная ими энергия. Однако, важнейшей особенностью биологического воздействия ИИ является грубая диспропорция между поглощенной дозой ИИ и выраженностью биологического эффекта, названная Н.В.Тимофеевым-Рессовским "радиобиологическим парадоксом" – ничтожно малая доза ИИ вызывает ярко выраженный биологический эффект. К примеру, доза облучения в 10 Гр, убивающая всех млекопитающих, может нагреть тело человека лишь на тысячную долю градуса.

В основе этой особенности лежит то, что "приносимая" излучением энергия вызывает ионизацию и возбуждения атомов, входящих в состав веществ, из которых построены структуры клеток живых объектов. И в зависимости от того, ионизацию каких молекул вызывает ИИ принято различать прямое и непрямое действие радиации.

Прямое действие ИИ реализуется в случаях, когда фотон или элементарная частица ионизирует (или возбуждает) атомы биологически активных макромолекул (главным образом, ДНК) и это приводит к разрыву его связей с другими атомами. В итоге молекулы перестраиваются, их нативная структура изменяется, а функции нарушаются.

Непрямое действие состоит в массовой ионизации низкомолекулярных веществ (прежде всего, молекул воды) и образовании, в итоге, химически высокоактивных свободно-радикальных соединений. Последние, вступая в реакции с молекулами клеток, воздействуют и повреждают биологически активные молекулы и таким путем могут альтерировать многие структурные элементы клетки и входящие в их состав биологические субстраты.

Как к прямому, так и к непрямому действиям ИИ наиболее уязвимы лишь определенные внутриклеточные "мишени", представленные не только макромолекулами, но и субклеточными структурами.

Основными по значению молекулярными мишенями, воздействие на которые ИИ может иметь важное патогенетическое значение, являются нуклеиновые кислоты и, в первую очередь, клеточная ДНК – вызванные прямым действием ИИ изменения же первичной структуры ДНК есть не что иное, как мутации. Возникновение таких мутаций может быть вызвано как прямым, так и косвенным действием ИИ на клетки.

Серьезные патогенетические последствия может иметь воздействие ИИ на белки, обладающие ферментивной активностью - снижение или утрата последней, особенно, у ферментов, играющих ключевую роль, в той или иной цепи, метаболических превращений биосубстратов, может стать причиной серьезных по последствиям нарушений не только в функционировании, но и жизнеобеспечении клеток.

Суммарным метаболическим итогом воздействия ИИ на клетки является вызванное ионизацией резкое повышение интенсивности окислительных реакций (оксидативный взрыв), в основе которого лежит активация свободнорадикального окисления, обусловленная сверхактивными метаболитами кислорода. Последние инициируют развитие перекисного окисления липидов, сопровождающегося множественными химическими повреждениями не только липидных, но и белковых компонентов биомембран. Поэтому эти процессы ведут к деструкции внутриклеточных мембран (в том числе, мембраны оболочечной) и мембранных органелл - лизосом и митохондрий.

Повреждение лизосом ведет к выходу в цитоплазму большого количества различных гидролитических ферментов и аутолизу внутриклеточных структур. Повреждение митохондрий, закономерно, ведет к энергетическому "голоданию" клетки, дальнейшей стимуляции ПОЛ, а также к запуску апоптоза посредством "митохондриального" пути.

Повреждения внутриклеточных мембранных структур приводят к трансформации их биологических свойств и нарушению выполняемых ими функций: обеспечения компартиментализации клетки, сохранения физиологически целесообразных внутриклеточных градиентов пластических, энергетических регуляторных веществ и, в результате, к грубым изменениям внутриклеточного транспорта веществ и энергии и, в итоге, метаболизма, в целом.

Очевидно, что быстрота развития и интенсивность указанных выше процессов и, соответственно, выраженность их клинико-лабораторных проявлений непосредственно зависят от ряда факторов.

Важнейшим из этих факторов является величина поглощенной дозы ИИ - чем она выше, тем интенсивнее развивается повреждение и даже деструкция клеток-"мишеней". Оценивая ее значение как патогенного фактора, не следует упускать из виду возможность ее кумуляции при многократных (сублетальных) воздействиях.

На конечный эффект действия ИИ на клетки и выраженность его патогенных последствий существенное влияние оказывает и комплекс радиозащитных (репарационных) систем, включающих механизмы, реализуемые на клеточно-молекулярном уровне (механизмы молекулярной репарации повреждений генома), а также механизмы, ослабляющие патогенное значение непосредственных и отдаленных последствий радиационного воздействия, действующие на уровне целого организма.

Среди них важно наличие и уровень в клетке биохимических систем анти-свободнорадикальной (антиоксидантной) защиты, обеспечивающих немедленную инактивацию накапливающихся в клетке активных метаболитов кислорода (прямой эффект) и осуществляющих их захват и выведение из организма в химически модифицированной форме (непрямой эффект). Очевидно, что при нарушении функций этих систем уязвимость клеток к действию ИИ может повыситься.

В зависимости от интенсивности воздействия ИИ могут происходить либо сублетальное повреждение клетки, либо ее гибель, осуществляемая путем либо некроза, либо апоптоза. Эффекты воздействия ИИ на человека и животных делятся на две категории: генетические и эпигенетические (или соматические). При этом, различают стохастические и детерминированные (пороговые) эффекты радиации. Стохастические (вероятностные или случайные) эффекты могут возникать при любых дозах облучения и носят беспороговый характер, когда увеличение дозы ИИ повышает не тяжесть этих эффектов, а вероятность (риск) их появления. Она соответствует концепции о линейной беспороговой зависимости риска отдаленных последствий от дозы облучения, официально признанной международными организациями, занятыми проблемами радиационной безопасности.

Детерминированные эффекты возникают когда число клеток, погибших в результате облучения, потерявших способность воспроизводства или нормального функционирования, достигает критического значения, при котором заметно нарушаются функции пораженных органов. Будучи зависимыми от дозы ИИ, эти эффекты называются пороговыми. При этом, хроническое облучение слабее действует на живой организм, по сравнению с однократным облучением в той же дозе, что связано с постоянно идущими процессами восстановления радиационных повреждений. Считается, что, примерно, 90% радиационных повреждений восстанавливается.

**ИСТОЧНИКИ ИИ И ДОЗОВЫЕ ЭФФЕКТЫ ИИ.** ИИ, испускаемое естественными источниками радиации и воздействовавшее на человека на всем протяжении его эволюции, и сегодня является неотъемлемым компонентом воздействия на него окружающей среды. Суммарная интенсивность такого облучения формирует естественный радиационный фон (ЕРФ), который на 80% формируется ИИ, испускаемым радионуклидами, находящимися в земной коре, а на 20% - космическим излучением, достигающим поверхности планеты.

Поскольку прямые данные о патогенном действии радиации, постоянно получаемой населением Земли в повседневной жизни, все еще отсутствуют, а экспонирование на протяжении всей жизни людей не нарушает их жизнедеятельности и репродукции, логично полагать, что действие на человека ЕРФ не должно считаться реально значимым патогенным фактором.

В данном контексте необходимо особо подчеркнуть, что появление и последующее развитие жизни на Земле происходили в условиях непрерывного воздействия на них естественной радиации - считается, что последняя в свое время сыграла позитивную роль в стимуляции прогрессивной эволюции биосферы. Выступая в качестве мощного мутагенного фактора, радиация обеспечивала непрерывный процесс генотипической изменчивости и появление новых вариантов биологических видов, из которых естественный отбор сохранял лишь те особи, которые фенотипически отличались наибольшей приспособленностью к условиям окружающей среды и, в первую очередь, к воздействию радиации - фактора, инициировавшего сам мутационный процесс.

В процессе такого отбора в сохраняющихся популяциях увеличивалась доля особей, способных "выдержать" ту интенсивность радиации, которая воздействовала на них в районах их обитания и, по существу, отражала естественный радиационный фон (ЕРФ). В итоге, к настоящему времени живые объекты в процессе смены многих поколений обрели способность противостоять мутагенному и иному патогенному действию ИИ, по интенсивности, соответствующих ЕРФ.

Тот факт, что радиация, по интенсивности не превышающая ЕРФ, и сегодня остается одним из постоянно действующих на все живые организмы (и человека) факторов окружающей среды и не нарушающих жизнедеятельность и даже размножение этих организмов, не дает основания полагать, что естественная радиация выступает в качестве реально значимого патогенного для человека фактора.

В то же время, ИИ, обусловленное ЕРФ, оказывает на живые организмы, как минимум, мутагенное воздействие и среди индуцированных им мутаций могут быть и вредные для организма. Это вынуждает признать, что действие ИИ на уровне ЕРФ все же может быть патогенным, хотя вероятность реализации

такого действия достаточно низка - реальная опасность появления фенотипически выраженных генетических дефектов появляется лишь при действии ИИ в дозах, значительно превышающих уровень ЕРФ.

Однако, XX в ознаменовался тем, что среди действующих на человека техногенных факторов окружающей среды, обусловленных расширением производственной деятельности цивилизации, стало неуклонно возрастать значение ИИ.

Увеличению радиационной нагрузки на людей в ряде регионов мира способствовал целый ряд научно-технических достижений, важнейшими из которых считаются: 1) интенсивное развитие горнорудной, нефтедобывающей и туковой промышленности (извлечение из недр строительных и сырьевых материалов, обладающих радиоактивностью и, в первую очередь, нефти, которые, нередко, содержат в своем составе радионуклиды); 2) регулярное сжигание больших количеств органического топлива (угля, природного газа и нефтепродуктов), содержащего радионуклиды; 3) расширение масштабов строительства с использованием твердых пород, содержащих радионуклиды и выделяющих в окружающую среду радон; 4) все расширяющиеся масштабы использования радиоактивных веществ и источников ИИ в промышленности (дефектоскопия и др.) и, главное, в атомной энергетике; 5) создание крупных "могильников" для утилизации радиоактивных отходов и, особенно, в местах, недостаточно отдаленных от населенных пунктов; 6) широкое применение в медицинской практике рентгенологической, рентгеновской компьютерной и радионуклидной диагностики и развитие методов лучевой терапии; 7) ежегодная перевозка сотен миллионов человек авиационным транспортом на высоте более 10 км в течение нескольких часов, т.е. в условиях возросшей интенсивности космического излучения; 8) проведение до сравнительно недавнего времени испытания ядерного оружия, сопровождавшегося рассеянием радионуклидов на тысячи квадратных километров и радиационным загрязнением окружающей среды.

Итак, начавшееся в прошлом веке расширение сферы использования техногенных источников ИИ привело к формированию достаточно многочисленных групп населения, регулярно подвергающихся воздействию ИИ в дозах, превышающих ЕРФ, а в ходе многолетних наблюдений за ними были установлены 2 группы фактов, не находящих приемлемой трактовки в рамках единой концепции.

С одной стороны, у лиц, находящихся в условиях повышенного ЕРФ, отмечалась патология, которую можно было связать с ИИ. С другой стороны, такое воздействие далеко не во всех случаях приводило к обнаруживаемому существующими методами нарушению их здоровья, а при воздействии доз ИИ, лишь незначительно превышавших ЕРФ, патогенный эффект мог, вообще, не проявиться или проявиться спустя многие годы и даже десятилетия.

Подобная неоднозначность фактов уже к середине второй половины XX в привела к формированию эмпирического представления о, так называемых, "малых" дозах (МД) ИИ, которыми первоначально считали такие дозы ИИ, действие которых на организм не приводит к развитию клинически очерченных патологических изменений и обнаруживаемых сдвигов в гомеостазе.

Заметим, что изначально считалось, что МД ИИ могут оказывать лишь мутагенное действие и вызывать только стохастические эффекты. Последние же могут проявляться не только в отсроченном на годы повышении частоты ЗО и, особенно лейкозов, но и в форме возникновения генетических аномалий, к которым относятся хромосомные аберрации и генные мутации.

Кроме того, в середине 90-х гг XX в было установлено, что проявлением стохастического действия МД ИИ может стать и "радиационно индуцированная нестабильность генома", заключающаяся в возникновении множественных генетических нарушений неклонального характера у большинства клеток, облученных МД.

Вместе с тем, к настоящему времени доказано, что в некоторых случаях МД ИИ могут оказывать не только стохастическое, но и детерминированное действие и вызывать развитие соматических эффектов и, в том числе, способных становиться причиной различных заболеваний. В частности, документировано развитие связанных с воздействием МД ИИ прямых и косвенных признаков дисфункции нескольких различных структурно-функциональных систем организма. Наиболее важными из них являются обусловленные ими дисфункции нервной и иммунной систем.

Эти данные указывали на то, что хотя частота вызванных МД детерминированных поражений несравненно ниже таковой в случае облучения более высокими дозами ИИ, возможное патогенное действие МД ИИ нуждается в специальном исследовании. Поэтому современная научная разработка проблемы МД ИИ ведется в 2 направлениях, первое из которых связано с исследованием значения схоластических эффектов МД, а второе - с изучением детерминированных эффектов МД и их возможных последствий.

Однако, оценка реальной роли МД ИИ в качестве патогенного фактора - весьма непростая научная задача, решение которой сопряжено с целым рядом трудностей не только методологического, но и теоретического характера.

Прежде всего, эти исследования направлены на определение того, насколько дополнительное облучение должно превысить уровень ЕРФ, чтобы обрести реально значимую патогенность для человека. Од-



нако, до сих пор нет как единой трактовки самого понятия МД, так и четкого представления об их диапозоне.

Так, большинство исследователей из стран СНГ полагает, что "малыми" можно считать дозы до 0,5-1,0 Гр. Однако, эксперты ведущих международных организаций - Международный комитет по радиационной защите (МКРЗ) и Научный комитет по действию атомной радиации ООН (НКДАР) - за последние годы высказали более категоричное мнение о том, что малыми следует считать дозы только до 0,2 Гр. Во всяком случае, в литературе сегодня часто встречается трактовка МД ИИ как доз ИИ до 0,5 Гр.

В интересах обеспечения людей мерами радиационной безопасности соответствующие международные организации в свое время разработали нормативные документы, регламентирующие дозо-временные параметры облучения, которое не считается опасным для здоровья человека и потому рассматривается как предельно допустимое - согласно существующим документам, предельно допустимое облучение человека не должно превышать 1 м Гр за год. При этом, постулируется, что облучение человека дозами ниже указанных величин не представляет реальной угрозы для его здоровья.

Однако, поскольку нормативы, как известно, всегда являются компромиссом между риском и выгодой от использования техногенных источников ИИ, вопрос о возможном значении патогенного действия МД, даже незначительно превышающих ЕРФ, все еще не может считаться окончательно решенным и по-прежнему составляет содержание одного из важных разделов не только радиобиологии, но и радиационной медицины.

Надо особо отметить, что патологические процессы, потенциально обусловленные МД ИИ, как правило, проявляются спустя много лет после облучения, а их достоверная идентификация затрудняется из-за необходимости доказательства того, что они вызваны действием радиации, а не другими факторами, которые могли действовать на организм на протяжении длительного периода наблюдения.

К тому же, действие МД далеко не всегда приводит к развитию, тех или иных, патологических процессов, а связь последних с действием ИИ четко проявляется лишь на популяционном уровне. Поэтому ее выявление требует вовлечения в наблюдения значительное число людей, подвергшихся воздействию МД, что затрудняет стандартизацию таких наблюдений.

Полученные в экспериментах на животных данные также не могут быть прямо "перенесены" на человека, а их экстраполяция всегда чревата риском искажений трактовки связи выявленных феноменов и их возможных последствий.

И, наконец, биологическое действие МД ИИ, особенно "растянутое" во времени, имеет ряд отличий от более высоких доз ИИ в отношении как механизмов действия, так и наблюдаемых эффектов. Поэтому, оценивая это действие МД, приходится иметь в виду, как минимум, две особенности такого действия.

Во-первых, если в диапазоне "патогенных" доз выявляется линейная зависимость "доза-эффект", то по мере уменьшения дозы такая зависимость все больше отличается от линейной и обретает сложную полимодальную форму, а регистрируемые феномены, нередко, оказываются парадоксальными. Во-вторых, при увеличении доз ИИ от очень низких к более высоким может изменяться и сам характер биологических эффектов радиации.

Так, при облучении МД и, особенно, по интенсивности граничащими с ЕРФ, может выявиться их стимулирующее действие на различные проявления жизнедеятельности клеток и организмов. Это явление, названное "радиационным гормезисом", проявляется лишь в отношении детерминированных эффектов ИИ, но до сих пор не выявлен в отношении мутагенного эффекта МД ИИ.

Из последнего вытекает вывод о том, что эффекты МД ИИ на организм животных и человека могут быть как неблагоприятными, так и внешне благоприятными. Однако, тот предел, который "разделяет" позитивное и негативное для живых организмов действие МД ИИ, до сих пор точно не определен.

Итак, изложенные выше данные демонстрируют то, что проблема влияния МД на показатели здоровья человека в настоящее время не может считаться окончательно разрешенной.

**ВОЗДЕЙСТВИЕ ИИ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ.** Радиочувствительность разных органов и тканей не одинакова, а наиболее чувствительные к ней (критические) органы разделяют на 3 группы. К первой и самой чувствительной из них отнесены гонады и красный костный мозг - центральный орган кроветворения и иммунной системы (ИС).

Важнейшая функция ИС, сводящаяся к обеспечению устойчивости организма к возбудителям инфекционных заболеваний и к возникающим в нем злокачественным опухолям (ЗО), именуется "иммунологически обусловленной резистентностью" (ИР). К концу 70-х гг XX в было доказано, что эта функция реализуется посредством двух преемственно действующих механизмов, отличающихся лишь по характеру распознавания чужеродных объектов. Первый из них называется антиген-независимым или неспецифическим, а второй - антиген-зависимым или специфическим.

Указанные различия механизмов распознавания позволяют условно выделить два типа ИР: 1) обусловленную антиген-независимым механизмом и называемую "неспецифической иммунологически обусловленной резистентностью"; за последние годы ее именуют "врожденным иммунитетом" (ВИМ) и 2) обусловленную антиген-зависимым механизмом и называемую "приобретенным иммунитетом" (ПИМ).

В обеспечении как ВИМ, так и ПИМ участвуют, практически, одни и те же иммунные клетки. ВИМ и ПИМ обеспечиваются рядом типовых эффекторных (защитных) реакций против чужеродных объектов. В случае ВИМ эти реакции представлены: 1) фагоцитозом макрофагами (МФ) и нейтрофилами (НФ); 2) цитотоксичностью естественных киллерных клеток (ЕКК) и 3) выработкой интерферонов. ПИМ обеспечивается: 1) фагоцитозом МФ и НФ; 2) цитотоксичностью Т-лимфоцитов; 3) образованием антител в ответ на чужеродные антигены и нетрадиционной их антителами и 4) опосредованным антителами лизисом носителей антигенов под действием активированных белков системы комплемента.

ВИМ и ПИМ преследуют одну и ту же цель - обеспечение структурного гомеостаза - и имеют единую основу: их функционирование тесно связано между собой клеточных и гуморальных факторов ИС. Более того, функционирование ВИМ и ПИМ носит преемственный характер и потому "включение" в систему защиты организма ПИМ не означает утрату на этом этапе защитной роли ВИМ, который продолжает вносить свою, "порой", весьма важную лепту в оборону организма от патогенных инфекционных агентов и ЗО.

В зависимости от объектов, против которых направлены защитные реакции ВИМ, условно выделяют 2 типа ВИМ - противинфекционную резистентность (ПИР) и естественную противоопухолевую резистентность (ЕПР).

Несмотря на то, что первые экспериментальные исследования, посвященные исследованию характера воздействия ИИ на ИС, были осуществлены еще в конце первого десятилетия XX в, описание большинства ныне известных феноменов, отражающих разнообразие изменений ИС, развивающихся под воздействием различных доз ИИ и режимов облучения, было, в основном, завершено лишь к началу 60-х гг.

Было доказано, что действие на организм сублетальных доз ИИ, инициирующих развитие острой лучевой болезни (ЛБ), сопровождается резким нарушением функций ИС. Такие же, но менее выраженные и более медленно развивающиеся нарушения, происходят и при продолжительном воздействии менее высоких доз ИИ, приводящих к развитию хронической ЛБ.

И если организм не гибнет, у облученных наблюдается настолько выраженное ослабление защитных механизмов, обусловленных функционированием ИС, что организм становится "ареной" развития Вторичных инфекций, вызванных, в основном, условнопатогенными возбудителями, которые отягощают течение ЛБ, становясь главной причиной гибели организма.

К этому же времени было показано (позднее - доказано), что повышение восприимчивости сублетально облученного организма к инфекциям обусловлено комплексом факторов.

1. Действуя на костный мозг, ИИ угнетает пролиферацию клеток-предшественниц миелоидного ростка гемопоэза и приводит к миелодепрессии, которая проявляется в форме выраженной лейкопении. А те лейкоциты, которые продуцируются поврежденным костным мозгом, а также подвергшиеся действию ИИ в крови, утрачивают полноценную способность к участию в фагоцитозе и продукции антител.

2. Действие ИИ приводит к изменению антигенных свойств тканей и клеток, что, индуцируя гиперсенситбилизацию организма, извращает направление и интенсивность нормальных иммунологических реакций и, тем самым, "запускает" развитие каскада аутоиммунных процессов, что в итоге негативно влияет на реактивность.

3. Действие ИИ ведет к дезагрегации межклеточного вещества, приводящей к повышению проницаемости тканей и нарушению естественных барьеров покровных тканей кожи и слизистых оболочек. Это облегчает проникновение в организм не только патогенных, но и условно-патогенных микроорганизмов. ИИ, также нарушает функцию клеток-продуцентов микробицидных веществ, что ведет к снижению стерилизующих свойств покровных тканей и создает условия для раннего и массивного проникновения микробов в ткани и органы.

4. ИИ угнетает воспалительные реакции, развивающиеся в ответ на проникновение микроорганизмов в ткани - она утрачивает способность эффективно ограничивать размножение микробов в очаге воспаления. В основе ослабления и извращения этих реакций лежат: а) уменьшение числа лейкоцитов в зоне воспаления на фоне лейкопении; б) снижение функциональной активности лейкоцитов; в) ослабление функции гистиоцитарных элементов тканей. Все это приводит к снижению "локализующей" функции воспаления и становится одной из причин более тяжелого течения инфекции, но и гибели животных от генерализации инфекции.

5. Воздействие ИИ приводит к повреждению клеточных элементов ретикуло-эндотелиальной системы, что проявляется в форме снижения барьерной функции лимфатических узлов, селезенки и гистиоцитарных элементов других органов: вальдеерова кольца, печени, пейеровых бляшек и солитарных фолликулов тонкого кишечника в отношении как патогенных, так и сапрофитных микроорганизмов. Это облегчает проникновение микроорганизмов в кровь и развитие бактериемии (септицемии), приводящей к быстрому обсеменению внутренних органов.

6. Воздействие ИИ приводит к снижению микробицидной и детоксицирующей активностей плазмы крови, опосредуемой белками системы комплемента (включая пропердин), лизинами и другими иммуноактивными субстанциями, а также наличием в ней ферментов, способных действовать на бактериальные

токсины и белковые, липидные и углеводные компоненты микроорганизмов и вирусов. Это значительно облегчает длительное сохранение бактериемии (и, в первую очередь, обусловленной условнопатогенными агентами) и токсемии.

И, наконец, к середине 60-х гг, благодаря использованию точных методов дозиметрии и более совершенных иммунологических методов, был установлен ряд общих, и в том числе, количественных закономерностей, характеризующих изменения функций ИС под действием ИИ. Наиболее существенными, на наш взгляд, являются следующие.

Наконец, к середине 60-х гг, благодаря использованию точных методов дозиметрии и более совершенных иммунологических методов, был установлен ряд общих, и в том числе, количественных закономерностей, характеризующих изменения функций ИС под действием ИИ. Наиболее существенными, на наш взгляд, являются следующие.

1. Большинство эффектов, формируемых ИС в ответ на ИИ, носит дозозависимый характер и, как правило, подчиняется известному закону Арендт-Шульца (1909) - высокие дозы ИИ вызывают угнетение, а низкие дозы ИИ, напротив, стимуляцию процессов, лежащих в основе проявления, тех или иных, эффектов.

2. При действии высоких и средних доз ИИ развитие этих эффектов отличается "фазовым" характером - первоначально отмечается умеренная и кратковременная стимуляция, сменяющаяся затем прогрессирующим угнетением соответствующих процессов.

3. При повторяющемся (многократном) воздействии малых доз ИИ может происходить развитие кумулятивных эффектов, приводящее к формированию хронического лучевого поражения ИС, которое отличается от острого поражения лишь меньшими интенсивностью и темпами развития, но большими по времени проявления и выраженности адаптивно-компенсаторных реакций.

4. Хроническое поражение ИС характеризуется такой же направленностью процессов изменения ИС, как и острое и при достаточных интенсивности облучения и/или продолжительности (частоте) воздействия и может приводить к глубокой иммунодепрессии и ее осложнениям и, в том числе, приводящим организм к гибели.

5. Процессы изменения ИС при локальном действии ИИ имеют существенное отличие от таковых при общем облучении в отношении как по меньшей выраженности развивающихся феноменов, так и по большей степени обратимости нарушений, возникших в ИС.

И ныне сохранившие свое теоретическое значение, эти данные, однако, не позволили выявить внутренние механизмы и факторы, предопределяющие характер иммунных реакций в ответ на действие ИИ. Эти механизмы были раскрыты позднее, после доказательства роли тимуса, как центрального органа ИС, а лимфоцита - как главного реализатора функций приобретенного иммунитета, а также появления концепции о иммунологическом надзоре.

За минувшие с тех пор полвека на новой идеологической базе были осуществлены многочисленные исследования, благодаря результатам которых представления о механизмах и возможных последствиях воздействия ИИ на ИС значительно расширились и углубились.

Сегодня известно, что в основе патогенного воздействия ИИ на ИС лежит радиационное повреждение клеток иммунной системы - иммуноцитов и вспомогательных клеток, а молекулярные механизмы их повреждения не имеют принципиального отличия от таковых в случаях воздействия ИИ на любые другие клетки.

Эти повреждения, приводящие иммуноциты к некротической или апоптотической гибели или изменению их функциональной активности, а также их последствия внешне проявляются в форме дисфункций ИС.

Конкретизируя значение радиационного повреждения клеток ИС, надо подчеркнуть, что характер и последствия воздействия ИИ на ИС имеет ряд особенностей, наличие которых предопределяется особенностями реализации "надзорных" функций, выполняемой ИС и их исключительной важности для организма.

Прежде всего отметим, что формированию условий для развития дисфункций ИС способствует то, что повреждая клеточную мембрану, ИИ вызывают изменения и надмембранных структур клетки и, в частности, изменения конформации гликокаликса (молекул адгезии, коммуникации и др.). Это приводит к изменению иммунологических (рецепторных и антигенных) свойств клеточной стенки и, в частности, тех из них, которые обеспечивают их как антиген-зависимое, так и антиген-независимое распознавание иммуноцитами, с другой стороны. Эти изменения создают условия для формирования иммунопатологических, в том числе, аутоагрессивных реакций.

Важнейшая особенность функционирования ИС состоит в том, что часть ее клеток постоянно находится в состоянии "готовности" к формированию адекватного иммунного ответа на постоянно происходящие "атаки" со стороны генетически чужеродных агентов - патогенных биоагентов и трансформированных клеток, возникающих в самом организме.

В силу этого, такие иммунциты постоянно находятся в состоянии повышенной пролиферативной активации, поскольку в основе любых типов иммунного ответа лежит их пролиферация. Соответственно, в них стимулируется обмен веществ, возрастает потребность в энергии, ускоряются мембрано-активационные процессы и т.д.

Более того, в основе таких эффекторных иммунообусловленных реакций, как фагоцитоз и контактный киллинг, лежит кратковременный "всплеск" интенсивности окислительных и, главное, свободнорадикальных реакций (оксидативный взрыв). Очевидно, что воздействие ИИ на соответствующие клетки (МФ, НФ, ЕКК и цитотоксические Т-лимфоциты) в условиях нарушения компартиментализации этих клеток, с легкостью может инициировать чрезмерную активацию свободнорадикальных окислительных процессов до уровня, при котором они способны привести не только к нарушению жизнедеятельности клетки ее дистрофии, но и гибели.

Радиочувствительность разных отделов ИС и разных типов иммунцитов не одинакова. Как следует из "закона" Бергонье-Трибондо (1903), наиболее чувствительными являются ее активно пролиферирующие клетки, а наименее чувствительными к ИИ - иммунциты, завершившие дифференцировку и готовые к выполнению своих функций.

Поэтому к наиболее чувствительным являются костномозговые клетки-предшественники иммунцитов (клоногенные клетки, которые уже вступили в митоз), а наименее чувствительным - стволовые клетки костного мозга, которым не начали пролиферировать, а также иммунциты, завершившие свою дифференцировку (ЕКК). Промежуточное место отводится тем иммунцитам, которым в процессе дифференцировки предстоит пролиферация (прелимфоциты и лимфоциты).

Вот почему при воздействии ИИ на ИС на первый план выходит поражение не самих иммунцитов, а их предшественников - именно их повреждение приводит к быстрому "опустошению" периферической крови зрелыми и функционально полноценными иммунцитами.

Существенное значение в углублении существующих представлений о механизмах действия ИИ на ИС имели открытия в области регуляции функций клеток ИС и, в частности, того факта, что качественная и количественная оптимизация процесса формирования иммунного ответа и рациональная сбалансированность участвующих в нем факторов обеспечивается тесной кооперацией иммунцитов, опосредуемой их способностью вырабатывать и распознавать особые "короткоживущие" пептиды - цитокины.

Очевидно, что радиообусловленная сублетальная альтерация иммунцитов приводит к изменению режимов продукции ими, тех или иных, цитокинов, что и становится причиной дисфункции других иммунцитов. Однако, несмотря на определенные успехи в изучении роли отдельных цитокинов в формировании дисфункции ИС, обусловленной воздействием на нее ИИ, многое в этой проблеме все еще остается не до конца ясным.

Здесь же отметим, что радиационное повреждение иммунцитов обусловлено как эпигенетическим, так и генетическим механизмами, хотя их значение далеко не равноценно.

Важнейшую роль в радиационном повреждении зрелых иммунцитов в крови и в их депо, несомненно, играют описанные выше эпигенетические механизмы, обусловленные, в основном, непрямым воздействием ИИ на структуры этих клеток и составляющие их вещества.

Патогенетическое значение же радиоиндуцированных сублетальных мутаций в иммунцитах в развитии дисфункций ИС ограничено, поскольку иммунциты относятся к соматическим клеткам и возникшие изменения в их геноме наследственно не фиксируются.

Вместе с тем, мутации, возникшие в геномах их клеток-предшественниц и сохранившиеся в зрелых иммунцитах, все же могут иметь вполне определенное патогенетическое значение. Они могут не только индуцировать апоптоз и последующую гибель этих клеток, ведя к "ампутации" соответствующих клеточных клонов, но и влиять на функциональную активность "созревающих" из них иммунцитов.

В частности, такие мутации могут затрагивать гены, непосредственно отвечающие за регуляцию клеточного деления (пролиферации и дифференцировки), а также обеспечивающие генетический контроль стабильности генома. Такие мутации могут приобретать важное значение, поскольку в основе функциональной активации иммунцитов лежат именно их пролиферация и дифференцировка.

К аналогичному результату могут приводить и мутации в генах, детерминирующих синтез и активацию ферментов, непосредственно участвующих в метаболизме нуклеиновых кислот, поскольку депрессии функций иммунцитов и снижению их способности формировать эффекторные реакции иммунного ответа всегда предшествуют нарушения синтеза нуклеиновых кислот, а затем - и биосинтеза белка.

В качестве примера можно назвать ключевые ферменты катаболизма пуриновых нуклеозидов - аденозиндезминазу, пуриноклеозидфосфорилазу и 5'-нуклеотидазу, нормальное функционирование которых в иммунцитах и их клеточных предшественниках обеспечивает физиологические процессы пролиферации и дифференциации иммунцитов и их нормальное функционирование. Это означает, что подобные мутации в итоге способны приводить к дисфункции иммунцитов.

Кроме того, мутации, затрагивающие структурные гены иммуноцитов, могут приводить к изменению структуры синтезируемых этими клетками белков и, скорее всего, их функциональной активности. Последнее может иметь важное значение в отношении продуцируемых иммуноцитами антител, а также макромолекул, непосредственно участвующих в иммунологических процессах (цитокины, белки рецепторов и факторов роста и др.) и белковой части ферментов, катализирующих развитие этих процессов.

В заключение данного раздела работы отметим и клиническое значение и феноменологии радиационно обусловленных дисфункций ИС.

Хорошо известно, что воздействие высоких доз ИИ, закономерно, приводит к ЛБ, одним из важных компонентом которой является выраженная иммунодепрессия, которая, в определенных ситуациях может стать непосредственной причиной гибели облученных лиц.

Воздействие же менее высоких доз ИИ способно вызвать клинически манифестирующиеся или субклинически протекающие дисфункции ИС, проявляющиеся в форме вторичного иммунодефицитного состояния, а в ряде случаев и различных иммунопатологических синдромов - инфекционного, аллергического и аутоиммунного.

Кроме того, есть ряд сообщений об увеличении среди лиц, проживающих на территориях с повышенным радиационным фоном или имеющих профессиональный контакт с источниками ИИ, частоты впервые выявленных аллергических заболеваний и изменение характера течения уже имеющихся, а также увеличение частоты различных хронических воспалительных заболеваний. Все эти заболевания и клинические синдромы многими авторами трактуются как результат действия на организм именно "малых" доз ИИ, затрагивающих ИС.

Более того, результаты проведенных за последние десятилетия эпидемиологических наблюдений не только раскрыли новые закономерности в отношении действия "малых" доз ИИ на ИС и существенно дополнили представления о значении "малых" доз ИИ в качестве экологического фактора, но и показали, что отмеченные в ИС изменения оказались более выраженными, нежели считалось раньше.

Кроме того, есть данные о том, что воздействие ИИ даже в малых дозах сопровождается развитием ряда изменений в ИС на клеточном и субклеточном уровнях, а формирующиеся дефекты могут стать основой патогенеза целого ряда заболеваний, причем, не только у лиц, непосредственно подвергшихся радиационному воздействию, но и у их потомков. В то же время, выяснилось, что МД в определенных условиях способны инициировать репарацию радиационных и иных повреждений ДНК и оказывать на функционирование ИС стимулирующее, позитивное по последствиям, действие (гормезис). Особенно важным представляется то, что многие эффекты МД являются опосредованными и реализуются через механизмы регуляции гомеостаза, центральная роль в которых принадлежит ИС.

Подобная противоречивость данных с определенностью указывает на то, что проблема влияния МД радиации на ИС все еще нуждается в исследовании и остается одним из серьезных вопросов современной радиационной медицины и радиобиологии.

Немалый и, причем, самостоятельный интерес представляют и вопросы, касающиеся влияния радиации на врожденный иммунитет.

Учитывая, что ВИМ составляет основу системы защиты организма как от инфекций, так и от ЗО, его депрессия может привести к возрастанию чувствительности организма к патогенным инфекционным агентам и к повышению перmissивности организма по отношению к опухолевому росту. Поэтому депрессия ВИМ считается одним из важных факторов, предрасполагающих к развитию глобально распространенных болезней человека: инфекционных и онкологических.

Как уже отмечалось, у облученных лиц возрастает частота развития вторичных инфекций, а одним из важнейших отдаленных по времени (отсроченных) последствий патогенного действия ИИ считается повышение частоты возникновения ЗО и развития лейкозов (ЛЗ).

Эта группа фактов в свете изложенного выше позволяет полагать, что одним из факторов, предопределяющих повышение риска развития инфекций и ЗО у облученных лиц, является радиационно обусловленная депрессия ВИМ, как элемент дисфункции ИС, вызванной воздействием ИИ.

Однако, если определяющая роль депрессии ПИР как причины возрастания частоты вторичных инфекций у облученных лиц сомнений не вызывает, то роль депрессии ЕПР как причины возникновения ЗО и ЛЗ после облучения пока не может считаться полностью доказанной, поскольку возрастание частоты возникновения ЛЗ и ЗО после воздействия ИИ является прямым следствием радиационно индуцированных мутаций.

Трудность трактовки значения депрессии ЕПР в возникновении ЗО и ЛЗ после облучения состоит в том, что реальный вклад в повышение перmissивности организма к этим заболеваниям может вносить лишь пролонгированная депрессия ЕПР. Однако, известно, что выраженность иммунодепрессии (значит и депрессии ЕПР), развившейся после воздействия невысоких (сублетальных для соответствующих иммуноцитов) доз ИИ, постепенно ослабевает вплоть до полного восстановления функций ИС. С этих позиций можно объяснить возникновение ЛЗ и ЗО лишь после многократного радиационного воздействия.

Из этого следует, что депрессия ЕПР риска возникновения ЗО может иметь реальное значение только при многократном радиационном воздействии на организм, не вызывающем гибель организма и развитии грубых дисфункций ИС (в противном случае, организм может погибнуть, в первую очередь, из-за вторичных инфекций). Это означает, что депрессия ЕПР обретает определяющее патогенетическое значение только в случаях, если организм длительный период подвергается воздействию "малых" доз радиации, на фоне которого такая депрессия сохраняется достаточно долго.

Оценивая действие МД ИИ на ЕПР, следует иметь в виду 2 возможных компонента такого действия. Во-первых, их воздействие может вызвать некротическую гибель части костномозговых клеток, что может негативно отразиться на воспроизводстве зрелых иммунцитов и внешне выразиться в форме "обеднения" ими крови и тканей и изменения показателей, отражающих состояние ЕПР. Во-вторых, кумулятивное действие МД ИИ может вызвать мутации в клоногенных клетках-предшественниках иммунцитов, отвечающих за ЕПР.

Часть этих клеток может в дальнейшем погибнуть путем апоптоза, что снизит воспроизводство зрелых иммунцитов. В другой части этих клеток мутации могут затронуть гены, участвующие в регуляции пролиферации и дифференцировки - это может привести к появлению клонов, отвечающих за ЕПР функционально неполноценных иммунцитов, не способных выполнять свойственные им "надзорные" функции.

Однако, изложенные соображения носят теоретический характер и пока не получили подтверждений, а вопрос о роли МД ИИ как факторов, способных вызывать клинически значимую или субклиническую депрессию ВИМ, требует дальнейшего исследования.

**РАДИАЦИЯ И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗО.** ЗО - наиболее серьезное из всех последствий облучения человека при МД, по крайней мере, непосредственно для тех людей, которые подвергались облучению. Обширные обследования, охватившие около 100 тыс человек, переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки в 1945 г, показали, что ЗО являлись единственной причиной повышенной смертности в этой группе населения.

Оценки экспертов НКДАР риска заболевания ЗО и ЛЗ в значительной мере опираются на результаты обследования людей, переживших атомную бомбардировку. НКДАР использует и другие материалы, в том числе сведения о частоте заболевания ЗО среди жителей островов в Тихом океане, на которых произошло выпадение радиоактивных осадков после ядерных испытаний в 1954 г, среди рабочих урановых рудников и среди лиц, прошедших курс лучевой терапии. Но материалы по жителям Хиросимы и Нагасаки – это единственный источник сведений, отражающий результаты тщательного обследования в течение более 30 лет многочисленной группы людей всех возрастов, которые подвергались, более или менее, равномерному облучению всего тела.

Несмотря на все эти исследования, оценка вероятности заболевания людей ЗО в результате облучения не вполне надежна. Имеется масса полезных сведений, полученных при экспериментах на животных, однако, несмотря на их очевидную пользу, они не могут в полной мере заменить сведений о действии радиации на человека.

Для того, чтобы оценка риска заболевания ЗО для человека была достаточно надежна, полученные в результате обследования людей сведения должны удовлетворять целому ряду условий.

Должна быть известна величина поглощенной дозы. Излучение должно равномерно попадать на все тело либо, по крайней мере, на ту его часть, которая изучается в данный момент. Облученное население должно проходить обследование регулярно в течение десятилетий, чтобы успели проявиться все виды ЗО.

Диагностика должна быть достаточно качественной, позволяющей выявить все случаи раковых заболеваний.

Необходима хорошая "контрольная" группа людей, сопоставимая во всех отношениях (кроме самого факта облучения) с группой лиц, за которой ведется наблюдение, чтобы выяснить частоту заболевания ЗО в отсутствие облучения. И обе эти группы должны быть достаточно многочисленны, чтобы полученные данные были статистически достоверны. Ни один из имеющихся материалов не удовлетворяет полностью всем этим требованиям.

Еще более принципиальная неопределенность состоит в том, что почти все данные о частоте заболевания ЗО в результате облучения получены при обследовании людей, получивших относительно большие дозы облучения - 1 Гр и более.

Имеется весьма немного сведений о последствиях облучения при дозах, связанных с некоторыми профессиями, и совсем отсутствуют прямые данные о действии доз облучения, получаемых населением Земли в повседневной жизни. Поэтому нет никакой альтернативы такому способу оценки риска населения при МД облучения, как экстраполяция оценок риска при больших дозах (уже не вполне надежных) в область малых доз облучения.

Международные организации, занятые исследованиями в этой области, в своих оценках опираются на два основных допущения, которые пока что вполне согласуются со всеми имеющимися данными.

Согласно первому допущению, не существует никакой пороговой дозы, за которой отсутствует риск заболевания ЗО. Любая сколь угодно малая доза увеличивает вероятность заболевания раком для человека, получившего эту дозу, и всякая дополнительная доза облучения еще более увеличивает эту вероятность.

Второе допущение заключается в том, что вероятность, или риск, заболевания ЗО возрастает прямо пропорционально дозе облучения: при удвоении дозы риск удваивается, при получении трехкратной дозы - утраивается и т.д. Ясно, что при таком допущении возможна переоценка риска в области малых доз, но вряд ли возможна его недооценка. На такой заведомо несовершенной, но удобной основе и строятся все приблизительные оценки риска заболевания различными видами ЗО при облучении.

Согласно имеющимся данным, первыми в группе ЗО, поражающих население в результате облучения, стоят ЛЗ. Они вызывают гибель людей, в среднем, через 10 лет с момента облучения - гораздо раньше, чем другие виды ЗО. В то же время, смертность от ЛЗ среди тех, кто пережил атомные бомбардировки, стала резко снижаться после 1970 г. Вероятно, за 25 лет "дань" лейкозам "уплачена" почти полностью.

Таким образом, оценка вероятности умереть от ЛЗ в результате облучения более надежна, чем аналогичные оценки для других видов ЗО. Согласно оценкам НКДАР, от каждой дозы облучения в 1 Гр, в среднем, два человека из тысячи умрут от ЛЗ. Иначе говоря, если кто-нибудь получит дозу в 1 Гр при облучении всего тела, при котором страдают клетки красного косного мозга, то существует один шанс из 500, что этот человек умрет в дальнейшем от ЛЗ.

Самыми распространенными видами ЗО, вызванными действием радиации, оказались рак молочной железы и рак щитовидной железы. По оценкам НКДАР, примерно, у десяти человек из тысячи облученных отмечается рак щитовидной железы, а у десяти женщин из тысячи - рак молочной железы (в расчете на каждый грэй индивидуальной поглощенной дозы).

Однако обе разновидности рака, в принципе, излечимы, а смертность от рака щитовидной железы особенно низка. Поэтому лишь 5 женщин из тысячи, по-видимому, умрут от рака молочной железы на каждый грэй облучения и лишь один человек из тысячи облученных, по-видимому, умрет от рака щитовидной железы.

Рак легких также принадлежит к распространенным разновидностям ЗО среди облученных групп населения. В дополнение к данным обследования лиц, переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, были получены сведения о частоте заболевания раком легких среди шахтеров урановых рудников в Канаде, Чехословакии и США.

Любопытно, однако, что оценки, полученные в обоих случаях, значительно расходятся: даже принимая во внимание разный характер облучения, вероятность заболеть раком легких на каждую единицу дозы облучения для шахтеров урановых рудников оказалась в 4-7 раз выше, чем для людей, переживших атомную бомбардировку.

НКДАР рассмотрел ряд возможных причин такого расхождения, среди которых не последнюю роль играет тот факт, что шахтеры, в среднем, старше, чем население городов Японии в момент облучения.

Согласно текущим оценкам комитета, из группы людей в тысячу человек, возраст которых в момент облучения превышает 35 лет, по-видимому, пять человек умрут от рака легких в расчете на каждый грэй средней индивидуальной дозы облучения, но лишь половина этого количества - в группе, состоящей из представителей всех возрастов.

ЗО других органов и тканей, как оказалось, встречаются среди облученных групп населения реже. По оценкам НКДАР, вероятность умереть от рака желудка, печени или толстой кишки составляет, примерно, всего лишь 1/1000 на каждый грэй средней индивидуальной дозы облучения, а риск возникновения ЗО костей, пищевода, тонкой кишки, мочевого пузыря, поджелудочной железы и лимфоидных тканей еще меньше и составляет, примерно, от 0,2 до 0,5 на каждую тысячу и на каждый грэй средней индивидуальной дозы облучения.

Изложенные выше данные отнюдь не исчерпывают круг вопросов о механизмах и последствиях воздействия радиации на организм - они лишь отражают важнейшие аспекты проблемы взаимосвязи радиации и патологии человека.

**Существенный вклад азербайджанских ученых в исследование проблемы патологии печени с позиций теоретической и клинической онкологии\***

Развитие онкологии за последние десятилетия ознаменовалось фундаментальными открытиями в области биологии опухолевого роста и разработкой передовых технологий, позволившими принципиально изменить ситуацию с диагностикой, лечением и профилактикой большинства злокачественных опухолей.

Параллельно с этим и примерно в тот же период происходило бурное развитие гепатологии - сравнительного нового синтетического направления медицинской науки, в основе которой лежит всестороннее исследование печени, ее значения для организма и ее патологии и разработка методов ее лечения.

Вместе с тем, за этот период как в онкологии, так и гепатологии был накоплен клинический и эпидемиологический фактический материал, осмысление которого высветило существование весьма актуальной в научно-утилитарном отношении проблемы взаимоотношений субклинической патологии печени и опухолевого роста.

В частности, выяснилось, что наличие хронически протекающей патологии печени может становиться важным фактором, повышающим вероятность возникновения злокачественных опухолей, причем, не только в печени, но и других органах. С другой стороны, были документированы наблюдения, указывающие на то, что даже субклиническая патология печени у онкологических больных может не только ограничивать возможности применения современных методов противоопухолевого лечения, но и, сама по себе, оказывать неблагоприятное влияние на течение онкологических заболеваний.

Между тем, приходится признать, что до сравнительно недавнего времени оба этих аспекта, оставаясь в стороне от основного направления развития онкологии, не стали субъектом специального исследования и, соответственно, практически, не рассматривались в научной медицинской литературе.

Исключение в этом отношении составили опубликованные в разных изданиях разрозненные сообщения об отдельных проявлениях, косвенно демонстрирующих важную роль печени в онкологической клинике. Однако, не будучи должным образом обобщены, эти сообщения не создавали единого представления об упомянутой проблеме и оставались неизвестными для широкого круга врачей.

Именно поэтому необходимо особо подчеркнуть, что серьезный научный интерес к этой проблеме впервые проявили азербайджанские онкологи, которые еще в середине 80-х гг прошлого века начали многолетнее систематическое и последовательное изучение ее эпидемиологических, различных клинических и теоретических аспектов.

И сегодня вполне обоснованно можно полагать, что эти исследования оказались весьма плодотворными и позволили установить ряд интересных фактов и закономерностей, прямо или косвенно, демонстрирующих важность этой проблемы для современной онкологии. Характеризуя лишь важнейшие результаты этого цикла исследований, в первую очередь, следует отметить, что уже к началу 90-х гг прошлого века группа азербайджанских исследователей во главе с Д.А.Алиевым установила, что у определенной части больных раком молочной железы регулярно выявлялись биохимические признаки субклинически протекающей дисфункции печени, которую они условно назвали "субклинической гепатопатией" (СКГ).

Оказалось, что частоты выявления СКГ, как и их выраженность возрастали по мере увеличения клинической стадии онкологического заболевания. Эту закономерность исследователи положили в основу разработанной ими рабочей классификации таких гепатопатий у больных раком молочной железы.

---

\*Напечатано в журнале «Современные достижения азербайджанской медицины».2009,№6,с.34



Характеризуя лишь важнейшие результаты этого цикла исследований, в первую очередь, следует отметить, что уже к началу 90-х гг прошлого века группа азербайджанских исследователей во главе с Д.А.Алиевым установила, что у определенной части больных раком молочной железы регулярно выявлялись биохимические признаки субклинически протекающей дисфункции печени, которую они условно назвали "субклинической гепатопатией" (СКГ).

Оказалось, что частоты выявления СКГ, как и их выраженность возрастали по мере увеличения клинической стадии онкологического заболевания. Эту закономерность исследователи положили в основу разработанной ими рабочей классификации таких гепатопатий у больных раком молочной железы.

Исследуя клиническое значение СКГ у больных раком молочной железы, азербайджанские ученые показали, что их наличие ухудшало не только течение и непосредственные результаты консервативного лечения, но и прогноз заболевания. Результаты этих наблюдений были обобщены в монографии Д.А.Алиева, М.К.Мамедова, Р.С.Зейналова и С.Э.Рагимовой "Рак молочной железы и функциональное состояние печени" (Баку: Знание, 1996, 99с.).

Здесь же отметим, что параллельно с изучением проблемы СКГ азербайджанские ученые совместно с коллегами из Москвы провели обширное серологическое исследование большой группы больных различными злокачественными опухолями на наличие у них инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ). Полученные результаты позволили им не только подтвердить широкое распространение этой инфекции среди онкологических больных, но и установить преобладающие формы ее течения у данного контингента пациентов.

Но главным было то, что они впервые в мире показали, что даже субклиническое течение указанной инфекции достоверно ухудшало отдаленный прогноз рака молочной железы. Эти и другие результаты получили обобщение в монографии Д.А.Алиева, М.К.Мамедова и Н.О.Гудратова "Онкологические аспекты вирусного гепатита В" (Баку: Билик, 1993, 147с.).

Заметим, что полученные результаты получили высокую оценку специалистов не только в нашей стране, но и за ее пределами. Это выразилось в том, что один из ученых был удостоен звания лауреата Премии Топчибашевских чтений, а другой удостоен Премии А.Куссмауля в Германии.

Названная выше монография азербайджанских ученых была расценена как труд, открывший новое направление развития науки и цитировалась в целом ряде литературных источников, посвященных проблемам онкологии и вирусных гепатитов, а направление, развиваемое азербайджанскими учеными было признано многими авторитетными исследователями как одно из перспективных.

Не менее важную часть научных изысканий азербайджанских ученых составили осуществленные параллельно с описанными выше клиническими наблюдениями экспериментальные исследования, посвященные выяснению важнейших механизмов негативного влияния патологии печени на течение опухолевого процесса.

Результаты экспериментальных исследований, осуществленных на моделях опухолевого процесса у линейных мышей и крыс, у которых химически индуцировалось подострое поражение печени, позволили прояснить некоторые из этих механизмов и показать, что важнейшим из них является обусловленное гепатоцеллюлярной дисфункцией печени угнетение иммунологической реактивности и естественной противоопухолевой резистентности, вероятнее всего, происходящей из-за снижения резервов антиоксидантной биохимической системы, связанной с глутатионом и ассоциированными с ним ферментами.

Кроме того, на модели инфекции, вызванной у мышей неонкогенным вирусом, была впервые продемонстрирована способность этой инфекции угнетать противоопухолевую резистентность. Значение данного открытия выразилось в том, что одному из наших ученых была присуждена Премия фонда развития вирусологии М.Бейреринка в Голландии.

Для изучения влияния субклинической инфекции, вызванной ВГВ, эксперименты были воспроизведены на сурках - диких животных, редко используемых в экспериментальной онкологии. Поскольку часть этих животных была инфицирована вирусом гепатита сурков, биологически наиболее близким к ВГВ, эти эксперименты позволили установить, что на фоне вызванной им инфекции отмечалось угнетение естественной противоопухолевой резистентности, что,

вероятно, вносило вклад в реализацию негативного влияния этой инфекции на эволюцию опухолевого процесса.

И, наконец, в экспериментах на животных были исследованы и объективно оценены возможности лекарственной коррекции негативного влияния экспериментальной гепатопатии на течение опухолевого процесса.

Важнейшие итоги экспериментальных исследований наших ученых были представлены в изданной в Москве монографии М.К.Мамедова и Н.О.Гудратова "Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность" (М.: Кристалл, 2003, 140с.), которая также получила положительную оценку ведущих специалистов.

С середины 90-х гг прошлого века масштабы исследований, посвященных дальнейшему изучению проблемы СКГ у онкологических больных, расширились - на протяжении более, чем десяти лет было проведено клинко-биохимическое обследование около четырех тысяч больных различными злокачественными опухолями.

Прежде всего, следует отметить, что эти исследования включали серологическое, а в ряде случаев, и молекулярное тестирование крови больных различными злокачественными опухолями на наличие в ней специфических маркеров инфицирования не только ВГВ, но и вирусами гепатита С (ВГС) и гепатита G.

Это позволило выявить ряд новых и принципиально важных фактов, отражающих особенности распространения и течения гепатотропных вирусных инфекций у данного контингента больных. Существенным оказалось доказательство того, что субклиническое течение инфекций, вызванных у них ВГВ или ВГС, сопровождалось ухудшением характера течения и прогноза не только рака молочной железы, но и лимфом.

Кроме того, в ходе описанных выше исследований было осуществлено серологическое исследование более двух тысяч доноров крови, являвшихся представителями здорового населения г.Баку. Это обследование позволило уточнить широту распространения инфекций в г.Баку. И, наконец, в ходе проведенных исследований было впервые установлено, что среди населения Азербайджана циркулируют не только ВГВ и ВГС, но и вирус гепатита G и гепатотропный вирус TTV.

Все эти данные были включены в изданную в Москве под общей редакцией академика Д.А.Алиева монографии М.К.Мамедова и М.И.Михайлова "Трансфузионные вирусные гепатиты и онкологические заболевания" (М.: Кристалл, 2008, 276с.), которая получила высокую оценку в научных кругах России и Азербайджана. Более того, ознакомившись с этой книгой, эксперты Центра по контролю заболеваний США высказали мнение о целесообразности издания этой книги на английском языке.

И, наконец, результаты многолетних клинко-лабораторных исследований в онкологической клинике, демонстрирующие особенности распространения СКГ и их клиническое значение, были полностью обобщены и проанализированы в подводящей итоги этих научных изысканий обстоятельной монографии Д.А.Алиева и М.К.Мамедова "Субклиническая патология печени у онкологических больных" (Баку: Элм, 2008, 325с.).

В предисловии этой монографии, написанном Президентом Российской Академии медицинских наук М.И.Давыдовым, отмечено, что обобщенный в монографии материал "весьма полезен для широкого круга онкологов, которые могли бы с большой пользой использовать его в своей практической работе", а также то, что книга "восполнит существующий пробел в научной литературе и окажется интересной не только для теоретиков, но и практических врачей, стоящих у постели онкологических больных".

Будучи одним из рецензентов книги, мы высказали мнение о том, что ее научная ценность не ограничивается обширностью представленного в ней материала, а дополняется принципиально новой и хорошо научно обоснованной трактовкой значения субклинических дисфункций печени в качестве достаточно распространенной среди онкологических больных и клинически весьма важной интеркуррентной патологии.

Таким образом, изложенное выше не оставляет сомнений в том, что азербайджанские онкологи успешно провели целый цикл двадцатилетних научных клинко-лабораторных наблюдений и экспериментальных исследований, посвященный развитию одного из актуальных направлений современной медицинской науки. Полученные ими результаты легли в основу трех

докторских и шести кандидатских диссертаций и нашли отражение в пяти монографиях и почти в двухстах научных работах, опубликованных в нашей стране и за ее пределами, и сообщениях на ряде престижных конгрессов и научных форумов.

Обстоятельно и всесторонне изучив проблему субклинической патологии печени у онкологических больных, они подошли к новому осмыслению этой проблемы и показали ее важное значение не только для науки, но и для клинической практики. Это позволяет с удовлетворением отметить, что, внося весьма существенный вклад в развитие, по существу, нового направления науки, сформировавшемуся на стыке онкологии, гепатологии и вирусологии, наши соотечественники вновь продемонстрировали высокий уровень современной азербайджанской медицинской научной школы.

*академик Б.А.Агаев*

*Научный центр хирургии им. М.Топчибашева, г.Баку*

\* \* \*

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ РАБОТЫ, ВЫПОЛНЯВШИЕСЯ  
В НАЦИОНАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ МИНЗДРАВА  
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ С 1999 ПО 2009 ГОДЫ**  
*(продолжение, нач. см. в №1-2, т.5, 1999 г.)*

*Н.А.Бахшалиева*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

В данном перечне приведены названия научно-исследовательских тем, фамилии научных руководителей и консультантов и сроки их исполнения. Данные заимствованы из годовых отчетов Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики.

1. Azərbaycan Respublikasında dəri xərçənginin onkoepidemioloji aspektləri (1997-1999). Rəh.: C.Ə.Əliyev, F.Ə.Mərdanlı (nam. diss. E.B.Mansurov).

2. Respublika kənd və şəhər əhalisində qida borusu xərçənginin epidemioloji xüsusiyyətləri (1997-1999). Rəh.: Ş.M.Beybutov, F.Ə.Mərdanlı (nam. diss. Z.H.Xəlilov).

3. Qadın cinsiyyət orqanlarının xoş- və bədxassəli şişləri zamanı qaraciyərin funksional vəziyyəti və immunoloji aktivlik (1997-2000). Rəh.: N.M.Şəmsəddinskaya, M.Q.Məmmədov (nam. diss. S.N.Əhmədova).

4. Qeyri operabel mədə xərçənginin effektiv kimyəvi terapevtik sxemlərinin işlənilib hazırlanması (1998-2002). Rəh.: E.İ.İbrahimov, R.S.Zeynalov.

5. Yayılmış formalı bədxassəli şiş xəstələrində qaraciyərin funksional vəziyyətinin kimyaterapiyasının toksiki təzahürlərinə və effektivliyinə təsiri (1998-2003). Məsləhətçilər: C.Ə.Əliyev, V.A.Qorbunova (dok. diss. S.R.Qiyasbəyli).

6. Süd vəzisi xərçəngində aparılan radikal operasiya üsullarından asılı olan müxtəlif növlü ağırlaşmalar və onların qarşısını alan metodlar (1999-2001). Rəh.: C.Ə.Əliyev, Ə.X.Kərimov (nam. diss. F.Ş.Şixkərimov).

7. Mədə və yoğun bağırsağın bədxassəli şişlər ilə xəstələrin qaraciyərinin funksional vəziyyətinə və immunoloji reaktivliyinə cərrahi travmanın təsiri (1999-2001). Rəh.: E.İ.İbrahimov (nam.diss. A.R.Əliyev).

8. Süd vəzisi xərçəngi və limfoproliferativ proseslər ilə xəstələrdə şişəleyhinə kimyaterapiya zamanı göz dibində və görmə funksiyasındakı dəyişikliklər (1999-2001). Rəh.: Q.M.Nəsrollayeva, C.Ə.Əliyev (nam. diss. N.R.Hacıyeva).

9. Dəri xərçənginin müalicəsi zamanı immunoloji reaktivliyinin və şişəleyhinə rezistentliyinin öyrənilməsi (1999-2001). Rəh.: C.Ə.Əliyev, M.Q.Məmmədov (nam. diss. G.N.Kərimbəyova).

10. Süd vəzisi xərçənginin yerli yayılmış formalarının kompleks müalicəsində operasiyaönü PKT və radioterapiyanın yeni rejimlərinin effektivliyinin müqayisəvi tədqiqi (1999-2002). Rəh.: C.Ə.Əliyev.

11. Udlaq xərçəngi olan xəstələrin elektronakseptor birləşmə klionla birgə hiperfraksiyalı şüa müalicəsi (1999-2003). Rəh.: İ.H.İsayev.
12. Onkoloji xəstələrdə transfuzion virus hepatitləri (2000-2002). Rəh.: C.Ə.Əliyev, M.Q.Məmmədov (nam. diss. A.A.Rəhimov).
13. Abşeron yarımadasında ağciyər xərçənginin epidemiologiyası (2000-2002). Rəh.: E.İ.İbrahimov, F.Ə.Mərdanlı (nam. diss. A.Q.Hətəmov).
14. Mədənin bədxassəli şişlərinin ultrasəs müayinə üsulları (2000-2002). Rəh.: O.K.Şirəliyev (nam. diss. S.Q.Xankişiyeva).
15. Sürd vəzisi xərçənginin müalicə metodlarının effektivliyi (2000-2003). Məsləhətçi: C.Ə.Əliyev (dok. diss. T.Ə.Nəcəfov).
16. Azərbaycan Respublikasında kolorektal xərçənginin epidemiologiyası (2000-2003). Rəh.: E.İ.İbrahimov, F.Ə.Mərdanlı (nam. diss. A.A.Kərimli).
17. Sürd vəzisi xərçənginin IIIa və IIIb mərhələlərinin kombinə və kompleks müalicəsi (2000-2003). Rəh.: C.Ə.Əliyev (nam. diss. M.O.Məmmədov).
18. Subklinik hepatoselyulyar disfunksiyalı onkoloji xəstələrdə immunoloji reaktivlik və şişəleyhinə rezistentlik (2000-2003). Rəh.: C.Ə.Əliyev, M.Q.Məmmədov (nam. diss. A.E.Dadaşova).
19. Qida borusunun və mədənin kardiofundal hissəsinin xəstəliklərinin differensial rentgendiagnostikasında hipotoniya və ikili kontrastlaşdırmanın əhəmiyyəti (2000-2004). Rəh.: R.N.Rəhimov.
20. Bədxassəli limfoması olan xəstələrdə qaraciyərin funksional vəziyyəti (2000-2004). Rəh.: M.Q.Məmmədov, R.N.Oruclu.
21. Azərbaycan Respublikasında ağciyərin xərçənginin yayılmasının epidemioloji xüsusiyyətləri (profilaktika, müalicə və real faktorları) (2000-2004). Rəh.: F.Ə.Mərdanlı, Ə.A.Soltanov.
22. Həzm sistemi üzvlərinin xərçəngi olan xəstələrdə cərrahi əməliyyatdan sonra funksional qidalanma sisteminin xəstəlikləri və onların birincili cərrahi profilaktikası (2001-2003). Məsləhətçilər: R.N.Rəhimov, E.İ.İbrahimov (dok. diss. Ə.Ə.Abdullayev).
23. Düz bağırsağın xərçəngi olan xəstələrdə şüa ilə müalicə üsulunun imkanları (2001-2003). Məsləhətçilər: Ş.M.Beybutov, E.İ.İbrahimov (dok. diss. N.H.Quliyeva).
24. Disseminasiya etmiş mədə xərçənginin kimyaterapiyası (2001-2004). Rəh.: C.Ə.Əliyev (nam. diss. İ.N.Musayev).
25. Ağciyər və plevranın törəmələrinin şüa diaqnostikası (2001-2004). Rəh.: O.K.Şirəliyev (nam. diss. C.V.Qulu-zadə).
26. Onkoloji xəstələrdə Herpes viridae fəsiləsindən olan virusların törətdiyi infeksiyaların markerləri (2001-2005). Rəh.: R.N.Oruclu, M.Q.Məmmədov.
27. Fəsadlaşmış kolorektal xərçəngin cərrahi müalicə taktikasının seçilməsinin əsas prinsipləri, onların müalicənin yaxın və uzaq nəticələrinə təsiri (2001-2005). Rəh.: E.İ.İbrahimov.
28. Elektron akseptor birləşmələri və qeyri ənənəvi fraksiyon üsulların tətbiqi ilə udlaq xərçəngi ilə xəstələrin şüa müalicəsi (2002-2005). Rəh.: Ş.M.Beybutov (nam. diss. R.R.Qaziyeva).
29. Sürd vəzisi xərçənginin qaraciyərə metastazlarının kimyəvi terapiyası (2002-2005). Rəh.: C.Ə.Əliyev (nam. diss. C.A.Həsənzadə).
30. Qida borusu xərçənginin şüa müalicəsi zamanı baş verən immuno-metabolik dəyişikliklər və onların korreksiyası (2003-2005). Rəh.: C.Ə.Əliyev, M.Q.Məmmədov (nam. diss. N.X.Həsənov).
31. Yerli yayılmış sürd vəzisi xərçənginin neoadyuvant kimyəvi terapiyası (2003-2005). Rəh.: C.Ə.Əliyev (nam. diss. E.E.Mahmudova).
32. Disseminasiyaya uğramış kolorektal xərçənginin effektiv kimyəvi terapiya sxemlərinin işlənilib hazırlanması (2003-2007). Rəh.: R.S.Zeynalov.
33. Sürd vəzisi xərçənginin operabel formalarının kompleks müalicəsinin effektivliyinə əsas proqnostik faktorların təsiri (2003-2010). Rəh.: C.Ə.Əliyev.
34. Qırtlaq xərçəngi olan xəstələrin radikal müalicə prosesində homeostazın əsas göstəricilərinin pozğunluqları və onların korreksiyası (2004-2006). Rəh.: C.Ə.Əliyev (nam. diss. E.R.İskəndərov).
35. Sürd vəzisi xərçəngi olan xəstələrdə şüa terapiyasının (Co60 istifadəsi ilə) qamma şüanın doza qüvvəsindən asılı olaraq effektivliyi (2004-2006). Rəh.: C.Ə.Əliyev, İ.H.İsayev (nam. diss. A.T.Əliyev).
36. Onkoloji xəstələrdə qaraciyərin və böyrək çatmamazlığın əlaqədar dəyişikliyi (2004-2007). Rəh.: C.Ə.Əliyev (nam. diss. Ü.A.Abbasova).

37. Sürd vəzisi xərcəngi olan xəstələrdə aparılan endokrin terapiyanın ürək-qan-damar sisteminin funksional vəziyyətində dəyişikliklərin xüsusiyyətləri (2004-2007). Rəh.: C.Ə.Əliyev, V.T.Əzizov (nam. diss. T.A.Sadıqova).
38. Azərbaycan Respublikasında mədə xərcənginin epidemiologiyası və müalicə mərhələlərində reabilitasiya tədbirlərinin işlədilməsi (2004-2007). Rəh.: Ə.X.Kərimov, F.Ə.Mərdanlı (nam. diss. R.S.Zeynalov).
39. Qırtlaq xərcəngi olan xəstələrdə hiperfraksiyalı dinamik və elektron-akseptor birləşmə-klionla birgə radikal proqramla şüa müalicəsi (2004-2010). Rəh.: N.M.Əsgərov.
40. Ağciyər xərcənginin Azərbaycan Respublikasında yayılmasının epidemioloji və sosial-iqtisadi xüsusiyyətləri (2005-2007). Məsləhətçilər.: C.Ə.Əliyev, F.Ə.Mərdanlı (dok. diss. Ə.A.Soltanov).
41. Genişləndirilmiş və genişləndirilmiş-kombinasiya edilmiş cərrahi əməliyyatlar mədə xərcənginin müalicəsində (2005-2007). Məsləhətçilər.: C.Ə.Əliyev, M.İ.Davıdov (dok. diss. A.R.Əliyev).
42. Qırtlaq xərcəngi xəstələrində şüa terapiyasının müxtəlif fraksiyalı doza rejimləri ilə qamma şüalanmasının effektivliyi (2005-2008). Rəh.: C.Ə.Əliyev, İ.H.İsayev (nam. diss. S.Y.Əliyeva).
43. Hockin limfoması olan xəstələrdə sitostatiklər və biotexnoloji preparatların kombinasiyalarının və fəsadlarının öyrənilməsi (2005-2009). Rəh.: O.F.Fərəcov.
44. Qida borusunun müxtəlif xəstəliklərinin erkən differensial diaqnostikasında tradision rentgenoloji metodlarla yeni simptomlarının əldə edilməsi (2005-2009). Rəh.: R.N.Rəhimov.
45. Ağciyər xərcənginin cərrahi müalicəsində limfodisseksiyanın effektivliyinin qiymətləndirilməsi (2005-2010). Rəh.: Ə.A.Soltanov.
46. Prostat vəzi xərcənginin sümük metastazlarının kompleks müalicəsində bisfosfonatların effektivliyi (2006-2008). Rəh.: Ə.X.Kərimov (nam. diss. T.N.Musayev).
47. Qarın boşluğu orqanların və peritonarxası sahənin şişləri olan xəstələrdə cərrahi əməliyyatı və sonrakı dövrdə baş verə biləcək fəsadların öyrənilməsi və müalicə taktikasının seçimi (2006-2010). Rəh.: Ə.X.Kərimov.
48. Bədxassəli şişlərin kimyaterapiyasının fəsadlarının profilaktika və müalicə metodlarının işlənilib hazırlanması (2006-2010). Rəh.: R.S.Zeynalov.
49. Bədxassəli limfomaların kimyəvi terapiyasının fəsadlarının profilaktika və müalicə metodlarının işlənilib hazırlanması (2006-2010). Rəh.: O.F.Fərəcov.
50. Qırtlaq xərcəngi olan xəstələrdə hiperfraksiyalı dinamik və elektronakseptor birləşmə klionla birgə radikal proqramla şüa müalicəsi (2006-2010). Rəh.: N.M.Əsgərov, İ.H.İsayev.
51. Azərbaycan Respublikasında sürd vəzi xərcənginin yayılmasının epidemioloji xüsusiyyətləri (2006-2010). Rəh.: F.Ə.Mərdanlı, R.N.Rəhimov.
52. Qeyri spesifik immunoloji müqavimətinin göstəricilərinə orta və kiçik ionedici şüalanmanın təsiri və onun immunotrop preparatları ilə korreksiyası (2007-2010). Rəh.: R.N.Rəhimov, T.A.Semenenko (nam. diss. Q.M.Məmmədov).
53. Qırtlaq-udlaq xərcəngi ilə xəstələrdə qamma-şüalarının sürətləndirilmiş hiperfraksiya rejimində ayrılıqda və 5-ftprurasil, sisplatin ilə birlikdə istifadə ilə aparılan şüa müalicəsinin nəticələri (2007-2010). Rəh.: C.Ə.Əliyev, İ.H.İsayev (nam. diss. Z.M.Həsənova).
54. Düz bağırsağ xərcənginin fəsadlaşmış formalarının müalicə taktikasının əsas prinsiplərinin seçimi (2007-2010). Rəh.: Ə.X.Kərimov (nam. diss. M.C.Vəlibəyova).
55. Qeyri kiçik hüceyrəli ağciyər xərcənginin III mərhələsinin kimya-şüa terapiyası (2008-2010). Rəh.: C.Ə.Əliyev (nam. diss. K.İ.Kazımov).
56. Sürd vəzi xəstəliklərinin şüa və kliniki-laborator diaqnostikası (2008-2011). Məsləhətçi: C.Ə.Əliyev (dok. diss. S.S.Vətənxah).
57. Uşaqlıq boynu xərcənginin konkurent kimyaradioterapiyasının optimizasiyası (2008-2011). Rəh.: C.Ə.Əliyev, İ.H.İsayev (nam. diss. K.S.Əkbərov).
58. Sürdvəzi xərcənginin adyuvant müalicəsində reseptor statusu (EP/PR və HER2) öyrənilməsinin klinik aspektləri (2009-2012). Rəh.: C.Ə.Əliyev (nam. diss. L.A.Məcidova).
59. Yoğun bağırsağın xərcəngünü xəstəliklərinin aşkar olunması və vaxtında müalicə məqsədi ilə fibroskoposkopiyanın effektiv tədbirlərinin tədqiqi (2009-2012). Rəh.: Ə.X.Kərimov (nam. diss. Ə.R.Hacıyev).

### **К 80-летию профессора Э.И.Ибрагимова**



4 апреля 2010 г. азербайджанская онкологическая общественность отметила 80-летие профессора Эльмана Ибрагим оглы Ибрагимова – известного азербайджанского хирурга-онколога и ученого, на протяжении многих лет руководившего отделением абдоминальной онкологии Национального центра онкологии Минздрава Азербайджана.

После окончания в 1953 г. лечебного факультета 1-го Ленинградского медицинского института Э.И.Ибрагимов прошел подготовку в клинической ординатуре, а затем и в аспирантуре при НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова в г. Ленинграде по специальности "онкология". Под непосредственным руководством академика С.А.Холдина он выполнил и в 1963 успешно защитил в Баку кандидатскую диссертацию "Местные рецидивы рака молочной железы (причины образования, клиника, лечение и профилактика)".

С 1960 г. до 1977 г. Э.И.Ибрагимов работал в НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии в г.Баку, сначала научным сотрудником, а с 1967 г. в течение 10 лет - заведующим хирургическим отделением.

В 1972 г. он под руководством академика Н.Н.Трапезникова успешно защитил докторскую диссертацию "Влияние обезболивающих веществ и хирургической травмы на функциональное состояние печени и коры надпочечников у больных злокачественными новообразованиями", в которой раскрыл целый ряд важных закономерностей, отражающих особенности деятельности коры надпочечников, гипофиза и печени, и изменений гормонально-метаболического гомеостаза у больных злокачественными опухолями в условиях наркоза и хирургических вмешательств.

В 1977 г. Э.И.Ибрагимов был избран и на протяжении 10 лет являлся профессором кафедры онкологии Азербайджанского медицинского института.

В 1988 г. профессор Э.И.Ибрагимов был вновь избран руководителем отделения абдоминальной онкологии НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии (ныне - Национальный центр онкологии), в котором проработал до последних дней жизни.

Э.И.Ибрагимов был достойным представителем Санкт-Петербургской онкологической школы, на традициях которой он вырос и сформировался как онколог и хирург.

Профессор Э.И.Ибрагимов был одаренным и опытным клиницистом, блестящим хирургом, владеющим всеми тонкостями профессионального мастерства. Выполняемые им сложнейшие хирургические операции всегда отличались тонко продуманной стратегией, построенной на онкологических принципах и осторожности искусственного в своем деле хирурга. Возглавляемые им много лет консилиумы были настоящей клинической школой врачебного мышления и онкологической настороженности. Тысячам больных он запомнился как добрый, внимательный врач и отзывчивый человек. Его хорошо запомнили и студенты, которым он читал всегда интересные и содержательные лекции.

Профессор Э.И.Ибрагимов был серьезным ученым-клиницистом, автором более 150 опубликованных научных работ. Он подготовил 6 кандидатов наук и несколько десятков высокоспециализированных онкологов. Э.И.Ибрагимов был активным членом редакционного совета "Азербайджанского журнала онкологии и смежных наук" (ныне - "Азербайджанский журнал онкологии и гематологии").

Долгие годы профессор Э.И.Ибрагимов был председателем Республиканского общества онкологов, членом Всесоюзного общества онкологов, главным онкологом Минздрава Азербайджанской Республики, заместителем председателя, а затем - членом диссертационного совета по защите диссертаций по "онкологии" и "лучевой диагностике и лучевой терапии", членом аттестационной и проблемной комиссий по онкологии Минздрава Азербайджана. Эльман Ибрагимович Ибрагимов щедро делился со всеми своим клиническим и научным опытом, был мудрым человеком, способным дать добрый совет в сложных жизненных ситуациях.

Не только больные, но и все мы всегда будем помнить своего доброго наставника и друга.

Редакционная коллегия

### *Информация*

Редакционная коллегия «Азербайджанского журнала онкологии и гематологии» поздравляет академика Д.А.Алиева с избранием членом Национальной Академии Наук Грузии. Этой высокой чести академик Д.А.Алиев удостоен за научные заслуги в многолетнем и плодотворном сотрудничестве ученых двух наших стран.

\* \* \*

Azərbaycan Respublikası Prezidentinin 2010-cu il 10 iyun tarixli 960 nömrəli Sərəncamı ilə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli onkologiya mərkəzinin baş-boyun şişləri şöbəsinin həkim-onkoloqu Abdullayev Mövsüm Nəsir oğluna tibb işçiləri günü ilə əlaqədar “Əməkdar həkim” fəxri adı verilmişdir. Redaksiya heyəti bu şərəfli ada layiq olunması ilə əlaqədar Abdullayev Mövsüm Nəsir oğlunu təbrik edir.

## "AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA VƏ HEMATOLOGİYA JURNALI"NA QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR

"Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı"nda kliniki, eksperimental, nəzəri onkologiya-nın, tibbi radiologiyanın və hematologiyanın aktual məsələlərinə həsr olunmuş azərbaycan, rus və ingilis dillərində orijinal məqalələr, qısa məlumatlar və redaktora məktublar dərc olunur. Bundan başqa, jurnalda onkologiya və hematologiya məsələlərinə aid elmi icmallar (redaksiya heyətinin sifarişi ilə) dərc olunur. Redaktora məktublar ancaq ingilis dilində qəbul edilir və resenziya olunmur: onların məzmununa məsuliyyəti bütövlükdə müəllif özü daşıyır.

1. Məqalələrin və qısa məlumatların əlyazmaları A4 formatlı kağızda 1 nüsxədə aşağıdakı şərtləri nəzərə alaraq çap olunmalıdır: interval - 1,0; vərəqin sol tərəfində - 3,2 sm, sağ tərəfində - 1,8 sm, aşağı tərəfində - 2,8 sm, yuxarı tərəfində - 2,3 sm boş sahə saxlanılır. Hər səhifədə sətirlərin sayı 55-dən artıq olmamalıdır. Əlyazmaların həcmi ədəbiyyat siyahısı ilə birgə orijinal məqalələr üçün 8 səh., qısa məlumatlar üçün - 3 səh., redaktora məktub üçün isə - 40 sətirdən artıq olmamalıdır.

Məqalənin birinci səhifəsində məqalənin adı (böyük hərflərlə), müəlliflərin inisialı və soyadı, müəssisə və nazirliyin adı, şəhər göstərilir.

2. İfadə dəqiq, uzun girişlərsiz və təkrarlarsız olmalıdır. Mətni giriş və işin məqsədi, material və metodlar, nəticələr və müzakirə, xülasə və ədəbiyyat siyahısı rubrikalarına bölmək məsləhətdir. Ədəbiyyata istinadlar mətndə ədəbiyyat siyahısındakı verilən rəqəmlərə uyğun ərəb rəqəmləri ilə kvadrat mötərizədə verilir. Bütün ixtisar və şərhlər mətndə girdə mötərizədə verilir. Formullar ya çap, ya da əlyazma şəklində olmalıdır.

İşlənildən rəqəm materialını kiçik cədvəl şəklində vermək olar. İllüstrasiyaların (qrafik, diaqramma, foto və şəkil) ümumi həcmi 160x160 mm ölçülü kvadrat sahədən artıq olmamalıdır.

3. Ədəbiyyat siyahısı məqalənin mətnindən dərhal sonra verilir. Mənbələr əvvəl azərbaycan və rus, sonra isə - qərbi avropa dillərində birinci müəllifin soyadını əlifba sırası ilə göstərməklə çap olunur. Ancaq birinci üç müəllifin inisialı və soyadı göstərilir (müəlliflərin sayı üçdən çox olduğu halda onlar "və b." ya "et al." işarələri ilə əvəz olunur). Jurnalda dərc olunan məqalələrin adı tam göstərilir. Sonra mənbələrin adı (jurnal, monoqrafiya, topla və s.), onların buraxılış məlumatları, birinci və sonuncu səhifələri göstərilir. Dissertasiyalara istinadlar gətirmək düzgün deyil. Redaktora məktubda ədəbiyyata istinad 2 dənədən artıq olmamalıdır.

4. Redaksiya heyətinə əlyazmanın 2 nüsxəsi, kompyuter disketi (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 və ingilis dilində yazılmış iş üçün - azərbaycan və rus dillərində işin adı və müəlliflərin soyadı göstərilir. Redaksiya heyətinə göndərilən əlyazma bütün müəlliflər tərəfindən imzalanmalıdır.

5. 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 göstərilməlidir.

6. 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.

7. Jurnal müəlliflər tərəfindən elektron daşıyıcılarında təqdim olunan versiyalar əsasında hazırlanır. Redaksiya heyəti müəlliflər tərəfindən yol verilən orfoqrafik səhvlərə və texniki hazırlanmasına məsuliyyət daşıyır.

Əlyazma AZ 1012, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş., H.Zərdabi küçəsi, 79B, Milli onkologiya mərkəzi, "Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı"nın məsul katibi Baxşəliyeva Nəzifə Ağali qızına göndərilməlidir.

Jurnalın əldə edilməsi məsələləri barədə göstərilən ünvana müraciət və (99450) 3496378 telefona zəng etmək olar.



## **ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В "АЗЕРБАЙДЖАНСКОМ ЖУРНАЛЕ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ"**

В "Азербайджанском журнале онкологии и гематологии" на азербайджанском, русском или английском языках публикуются оригинальные статьи, краткие сообщения, письма редактору, а также научные обзоры (по заказу редакционной коллегии), посвященные актуальным вопросам клинической, экспериментальной, теоретической онкологии и медицинской радиологии, а также гематологии. Письма редактору принимаются только на английском языке и не рецензируются: ответственность за их содержание всецело лежит на авторах.

1. Рукописи статей и кратких сообщений должны быть напечатаны в 1 экземпляре на листах формата А4 с соблюдением условий: интервал - одинарный; поля: левое - 3,2 см, правое - 1,8 см, нижнее - 2,8 см, верхнее - 2,3 см и не более 55 строк на страницу. Объем рукописей, включающий указатель литературы, не должен превышать: для оригинальных статей - 8 стр., для кратких сообщений - 3 стр., для писем редактору - 40 строк.

На первой странице статьи пишутся: 1) название работы (печается прописными буквами); 2) инициалы и фамилии авторов; 3) название учреждения и ведомства, город.

2. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных введений и повторов. Рекомендуется в тексте выделять рубрики: введение и цель работы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение и литература. Ссылки на цитируемую литературу в тексте даются в виде арабских цифр (в квадратных скобках), соответствующих номерам источников в указателе литературы. Все сокращения и пояснения в тексте даются в круглых скобках. Формулы должны быть либо полностью напечатаны, либо полностью вписаны от руки.

Цифровой материал работ можно представлять в виде небольшой таблицы. Общий объем иллюстраций (графики, диаграммы, фотографии и рисунки) не должен превышать квадратного поля размером 160x160 мм.

3. Указатель литературы печатается сразу после текста статьи. Источники приводятся в алфавитном порядке по фамилии первого автора: сначала на азербайджанском и русском, затем - на западно-европейских языках. Указываются фамилии и инициалы только первых трех авторов (если авторов более трех, то остальные авторы заменяются обозначением «и др.» или «et. al.»). Название журнальных статей приводится полностью. Далее указываются названия источника (журнал, монография, сборник и т.д.) и его выходные данные, а также номера первой и последней страниц. Ссылки на диссертации не допускаются. Письма редактору могут иметь до 2-х ссылок на литературу.

4. В адрес редколлегии высылаются экземпляры рукописей, компьютерные дискеты с материалами (набранными в операционной системе Windows, шрифт **Times New Roman** - для русского, английского и азербайджанского вариантов; размер шрифта: 11 - для текста и 9 - для литературы) и сопроводительное письмо учреждения. На отдельном листе представляется краткое резюме (объем - до 10 строк) на английском языке, если работа написана на азербайджанском или русском языках, и название работы и фамилии авторов на азербайджанском и русском языках, если работа написана на английском языке. Направляемая в редакционную коллегию рукопись должна быть подписана всеми авторами.

5. К статье должен быть приложен лист с указанием фамилии, имени и отчества всех авторов, их ученых степеней и званий и занимаемых должностей. Здесь же приводится точный почтовый адрес и номер телефона, по которому можно связаться с одним из авторов.

6. Редколлегия сохраняет за собой право сокращать публикуемые материалы независимо от их объема. Не принятые в журнал рукописи возвращаются авторам только по их просьбе.

7. Журнал верстается по версиям, предоставленным авторами на электронных носителях. За орфографию рукописи и техническое оформление редакционная коллегия ответственности не несет.

Рукопись направлять по адресу: AZ 1012, Азербайджанская Республика, г. Баку, ул. Г. Зардаби, 79В, Национальный центр онкологии, ответственному секретарю редколлегии "Азербайджанского журнала онкологии и гематологии" Бахшалиевой Назифе Агали кызы.

По вопросу приобретения журнала можно обращаться по указанному адресу и звонить по телефону (99450) 3496378.

## M Ü N D Ə R İ C A T - C O N T E N T S - О Г Л А В Л Е Н И Е

### İSMALLAR - REVIEWS - ОБЗОРЫ

**Консервативное лечение онкологических заболеваний:**

**полувековой путь от эмпирической до таргетной химиотерапии**

Д.А.Алиев, М.К.Мамедов, Р.С.Зейналов ..... 3

### ORİJİNAL MƏQALƏLƏR-ORIGINAL ARTICLES-ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Побочные эффекты лучевой терапии больных раком носоглотки при**

**классическом, ускоренном гиперфракционном режиме облучения в самостоятельном варианте и в комбинации с 5-фторурацил и цисплатиной**

Н.М.Аскеров, Р.С.Зейналов, Р.Р.Казијева, З.М.Гасанова ..... 10

**Результаты лучевого лечения в ускоренном гиперфракционном режиме**

**облучения в самостоятельном варианте и в комбинации**

**с 5-фторурацил и цисплатиной у больных раком головы и шеи**

И.Г.Исаев, З.М.Гасанова, С.Ю.Алиева ..... 18

**Пути профилактики местных осложнений у больных раком гортани**

**после тотальной ларингэктомии**

Н.А.Гулиев, Э.Р.Искендеров, Р.Я.Махмудова, Р.З.Юсибов ..... 22

**Влияние акриловой пластмассы «ЭТАКРИЛ» на структурно-функциональное**

**состояние слизистой оболочки протезного ложа**

А.М.Сафаров, Х.К.Мурадов ..... 24

**Заболееваемость и смертность от рака молочной железы в Нахичеванской**

**Автономной Республики Азербайджана**

С.С.Ватанха, Ф.А.Марданлы, Н.Б.Гасымова, Н.Б.Алиева, С.И.Джафарова, А.И.Бурджуева ..... 27

**Süd vəzisi xərcənginin diaqnostikasinin müasir aspektləri**

S.S.Vətənxa, L.B. Musayeva ..... 31

**Kişilərdə süd vəzisi xərcənginin xüsusiyyətləri**

C.Ə.Əliyev, R.C.Cəfərov ..... 35

**Süd vəzinin xərcənginin diaqnostikasi zamanı FNAC və TRU–CUT**

**biopsiyasının müqayisəli səciyyətləndirilməsi**

C.Ə.Əliyev, S.E.Rəhimova, T.N.Məmmədova, N.S.Sofiyeva,  
Ş.Ş.Osmanov, R.F.Abdullayeva, K.S.Babayeva ..... 38

**Прогностическое значение рецепторов стероидных гормонов после**

**органосохраняющих операций при раке молочной железы**

С.С.Гурбанов, Н.М.Гурбанова, М.А.Гарашова, Р.В.Джавадов ..... 42

**Половые особенности рака легкого в Азербайджанской Республике**

А.А.Солтанов ..... 46

**Модернизированная одновременная химиолучевая терапия**

**немелкоклеточного рака легкого IIIA стадии**

Д.А.Алиев, И.Г.Исаев, К.И.Кязимов, Р.С.Зейналов, И.Н.Мусаев ..... 51

**Divararalığı şişlərinin kompleks şüa diaqnostikasi materialin**

**linik-statistik xarakteristikasi**

S.H.Babayeva ..... 57

**Результаты радиотерапии больных раком пищевода с использованием**

**ускоренного гиперфракционирования дозы излучения и методики “поле в поле”**

И.Г.Исаев, Л.Н.Аскерова ..... 61

**Эпидемиологические, клинические и диагностические особенности**

**лейомиом желудка**

А.А.Абдуллаев, Ф.А.Марданлы, А.А.Керимли, Н.Э.Ганбарли, И.Ш.Агаларов ..... 64

**Факторы прогноза метастазирования рака желудка**

**в третий уровень лимфооттока (по JRSGC)**

А.Р.Алиев, Р.С.Зейналов, В.А.Ализаде, Ш.Ш.Османов, Э.Р.Гусейнова, И.Ш.Агаларов ..... 69

<b>Прогностическая значимость опухолевых маркеров в сыворотке крови при комбинированных методах лечения больных раком прямой кишки</b> Н.Г.Кулиева .....	73
<b>Комбинация иринотекан+капецитабин+авастин в лечении метастатического колоректального рака</b> Р.С.Зейналов, И.Н.Мусаев, С.Р.Гиясбейли, Н.Р.Дадашева, Д.А.Гасанзаде, Н.А.Ахадова .....	77
<b>Взаимосвязь результатов хирургического лечения от клинического состояния и предоперационной подготовки больных раком ободочной и прямой кишки</b> А.Х.Керимов, А.А.Абдуллаев, Ф.А.Зейналов, А.И.Юсифов, М.Ч.Велибекова, И.Ш.Агаларов .....	79
<b>Клинико-диагностические особенности опухолей внепеченочных желчных протоков и большого дуоденального соска</b> А.А.Абдуллаев, Н.А.Аскеров, Ф.А.Марданлы .....	83
<b>Общие клинические подходы к диагностике и лечению атипической и железистой гиперплазии матки</b> А.Х.Керимов, Г.А.Мамедбейли, А.А.Аскерова, Г.А.Алиева, Ш.Ш.Османов, Р.Ш.Ганифаева .....	90
<b>Uşaqliq boynu xərcəngi ilə xəstələrin müxtəlif rejimlərdə müştərək şüa müalicəsinin nəticələri və müqayisəli analizi</b> E.N.Quliyev, N.M.Əskərov, K.S.Əkbərov .....	93
<b>Sidik kisəsi xərcənginin orqansaxlayıcı əməliyyatdan sonrakı endovezikal kimyəvi terapiyasının nəticələri</b> S.V.İmamverdiyev, E.C.Qasimov, Y.M.Astanov .....	96
<b>Гормонотерапия диссеминированного рака предстательной железы</b> Т.Н.Мусаев, А.Х.Керимов, А.М.Ализаде, Ф.А.Гулиев, О.В.Аджалов .....	99
<b>Birincili sümük şişləri və şişəbənzər törəmələrinin cərrahi müalicəsində ortopedik sementin tətbiqi</b> Ş.D.Tağıyev .....	104
<b>Влияние половых стероидных гормонов на костную систему</b> Д.А.Алиев, Ч.М.Касумов .....	107
<b>Osteogen sarkomanın diferensial diaqnostikasi</b> Ə.T.Əmiraslanov, S.R.Nəcəfov .....	111
<b>Müalicə olunmuş sümük kistalarının residiv vermə xüsusiyyətləri</b> Ə.H.İsayev .....	113
<b>Yumşaq toxuma mənşəli bədxassəli fibroz histiositomaların sitoloji müayinəsi</b> S.V.Abdıyeva, H.K.Muradov .....	120
<b>Бортезомиб (велкейд) в терапии множественной миеломы</b> А.Ю.Ахмедов, О.Ф.Фараджев, А.Ю.Алиев, Э.Э.Кязимов .....	124
<b>Результаты применения велкейда у больных с неходжкинскими лимфомами из клеток зоны мантии</b> О.Ф.Фараджев, А.Ю.Алиев, Ю.А.Ахмедов, Э.Э.Кязимов .....	127
<b>Kəskin limfoblast leykozun müalicəsinin konsolidasiya periodundan alınmış ilkin nəticələrin öyrənilməsi</b> ME.S.Babayev, N.R.Əliyeva, J.S.Abbasova, S.R.Sultanova, A.M.Əhmədova, K.E.Mehdiyeva .....	130
<b>Süd vəziləri və döş qəfəsi divarlarının patologiyalarını ətraflı və düzgün xarakterizə olunmasında mrt-müayinəsinin əhəmiyyəti</b> H.Q.Dünyamaliyev, O.Q.Dünyamaliyev, A.T.Kazimov, K.M.Abdullayev .....	134
<b>Maqnit-rezonans angiografiyanın diaqnostik imkanları və perspektivləri</b> M.C.Sultanova .....	137
<b>Assitik mayenin sitoloji müayinəsinin diaqnostik əhəmiyyəti</b> V.A.Əli-zadə, Ş.Ş.Osmanov, T.A.Mirzəbəyova, E.R.Hüseynova, S.H.Abdullayeva, N.R.Xəlilova .....	140

<b>Активное внедрение в клиническую практику химиотерапии в амбулаторных условиях</b> Д.А.Алиев, Ч.М.Касумов, С.Ч.Джафарова .....	144
<b>Перспективы применения пегилированных альфа-интерферонов в качестве стимуляторов врожденного иммунитета</b> М.К.Мамедов, А.А.Кадырова, А.А.Гулиева, С.М.Сафарова .....	147
<b>Клинический и иммунологический аспекты оценки значения герпетических инфекций у больных ревматоидным артритом</b> С.А.Курбанова .....	150
<b>Halsizliq simptomunun sağlam populyasiyada və xərcəng xəstələrində meydana çıxma xüsusiyyətləri</b> А.С.İsayeva .....	153
<b>Хərcəng xəstələrində qidalanma və pəhrizlə bağlı tez-tez rast gəlinən problemlər</b> А.С.İsayeva .....	156
<b>Определение уровня микроэлемента лития в крови и лимфе при общих и местных анафилактических реакциях</b> Т.Р.Алиева .....	161
<b>Сравнительное изучение послеоперационной регионарной анальгезии у геронтологических урологических больных</b> Р.И.Насирова .....	164
<b>QISA MƏ'LUMATLAR – BRIEF COMMUNICATIONS – КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ</b>	
<b>Qulagətrafi түpürçək vəzi şisləri</b> N.Ə.Quliyev, R.Y.Mahmudova, E.R.İskəndərov, R.Z.Yusubov .....	169
<b>Qirtlag stenozu olan xəstələrdə traxeostomiyadan sonraki dövrdə olan fəsadlar</b> N.Ə.Quliyev, E.R.İskəndərov, R.Z.Yusubov, R.Y.Mahmudova .....	170
<b>Влияние формы роста опухоли и статуса краёв резекции на выживаемость больных после органосохраняющих операций при раке молочной железы</b> С.С.Гурбанов, Н.М.Гурбанова, М.А.Гарашова, Р.В.Джавадов .....	171
<b>Роль соноэластографии в дифференциальной диагностике новообразований молочной железы</b> В.С.Самедов .....	174
<b>Süd vəzisi xərcəngi zamani sümük sintiqrafiyasinin əhəmiyyəti</b> F.Y.Əliyev .....	176
<b>Изучение корреляционной связи между статусом стероидных гормонов и HER-2 статусом рака молочной железы</b> Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров, Т.А.Наджафов, И.К.Казымов, С.Э.Рагимова, Ф.Ш.Ализаде, Л.А.Меджидова, Р.В.Джавадов, Ш.Ш.Османов .....	178
<b>Perikardial kista</b> Ə.A.Soltanov, E.O.Hənzəyev, A.Q.Hətəmov, R.A.Yunusov, F.S.Məlikov, O.Q.Dünyamaliyev .....	180
<b>Yoğun bağırsağın xərcəngünü xəstəliklərində bağırsağ florasinin rolu</b> V.T.Məmmədov, Ə.R.Nasıyev .....	182
<b>SCC onkomarkerinin uşaqliq boynu xərcəngində kliniki mərhələdən və şişin patohistoloji strukturundan asılılığının müqayisəli təhlili</b> Ə.X.Kərimov, G.A.Əliyeva, Ə.Ə.Əsgərova, S.Ş.Mirzəyeva, G.Ə.Məmmədbəyli .....	184
<b>Sidik kanali xərcənginin diaqnostikasi</b> A.T.Kazimov, O.Q.Dünyamaliyev, H.Q.Dünyamaliyev, K.M.Abdullayev .....	186
<b>Актуальные вопросы в лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря</b> О.В.Аджалов, Ф.А.Гулиев, А.М.Ализаде, Т.Н.Мусаев .....	187
<b>Ultrasəs müayinəsi altında biopsiya</b> V.İ.Səmədli .....	190

<b>Uşaqlarda xroniki idiopatik trombositopenik purpuranın müalicəsində dalaq daxili embolizasiya metodundan alınan nəticələrin təhlili</b> ME.S.Babayev .....	192
<b>Respirator infeksiyalarla tez-tez xəstələnən uşaqlarda sitokin statusu, substansiya P və hemostaz sisteminin rolu, onlar arasındakı qarşılıqlı əlaqə</b> M.K.Kərimova .....	195
<b>MÜHAZİRƏLƏR – LECTURES – ЛЕКЦИИ</b>	
<b>О механизмах патогенного воздействия ионизирующего излучения на организм и его важнейшие последствия</b> M.K.Мамедов .....	199
<b>XRONİKA – CHRONICLE – ХРОНИКА</b>	
<b>Существенный вклад азербайджанских ученых в исследование проблемы патологии печени с позиций теоретической и клинической онкологии</b> Б.А.Агаев .....	210
<b>Научно-исследовательские работы, выполнявшиеся в Национальном центре онкологии Минздрава Азербайджанской Республики с 1999 ПО 2009 годы (продолжение, нач. см. в №1-2, т.5, 1999 г.)</b> Н.А.Бахшалиева .....	213
<b>К 80-летию профессора Э.И.Ибрагимова</b> .....	216
<b>Информация</b> .....	217
<b>Правила оформления рукописей</b> .....	218