

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**HEPATİT C VİRUSUNA YOLUXMUŞ SÜD VƏZİ
XƏRÇƏNGİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ ŞİŞƏLEYHİNƏ
VƏ VİRUSƏLEYHİNƏ TERAPİYANIN
OPTİMALLAŞDIRILMASI**

İxtisas: 3224.01 – “onkologiya”

Elmi sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Tünzalə Novruz qızı Məmmədova**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilən dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2021

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: tibb elmləri doktoru, professor,
əməkdar elm xadimi AMEA-nın
həqiqi üzvü
Cəmil Əziz oğlu Əliyev

Elmi məsləhətçi: tibb elmləri doktoru, professor
Murad Qiyas oğlu Məmmədov

Rəsmi opponentlər: tibb elmləri doktoru
Əbülfəz Ağasoltan oğlu Soltanov

Təsdiq edir:

tibb elmləri doktoru, professor
Əflatun Xudkar oğlu Kərimov

tibb elmləri doktoru, professor
Qurbanxan Fətəli oğlu Müslümov



Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.02 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri: tibb elmləri doktoru, professor,
əməkdar elm xadimi AMEA-nın
həqiqi üzvü
Cəmil Əziz oğlu Əliyev

Dissertasiya şurasının elmi katibi: tibb üzrə fəlsəfə doktoru

Rəşad Saleh oğlu Zeynalov

Elmi seminarın sədri: tibb elmləri doktoru, professor
Fuad Ələvsət oğlu Mərdanlı

GİRİŞ

Mövzunun aktuallığı. Süd vəzisi xərçəngi (SVX) – dünyada ən geniş yayılmış beş onkoloji xəstəlikdən biridir və qadınlar arasında bədxassəli şişlərlə xəstələnmə strukturunda 1-ci yerdə qərarlaşır. Ümümdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) məlumatlarına əsasən hər il dünyada 1,5 mln-dan çox yeni SVX və bu xəstəlikdən 500 minə yaxın ölüm halları qeydə alınır. ^{1, 2}

Azərbaycanda SVX ölkədə dörd ən çox yayılmış onkoloji xəstəliklər qrupuna daxil olmaqla qadınlar arasında bədxassəli şişlərdə xəstələnmə strukturunda birinci yerdədir³.

SVX-nin erkən mərhələdə aşkar olunması 95% halda tam sağalma ilə nəticələnir. Lakin, buna baxmayaraq xəstələrin əksəriyyəti tibbi yardım üçün həkimə gecikmiş mərhələdə müraciət edir [5]. Bunun nəticəsi olaraq SVX-nin müalicəsinə, xüsusilə də inkişaf edən ölkələrdə, böyük miqdarda maliyyə və digər maddi vəsaitlər xərclənir ^{4,5}

SVX ilə xəstələnmə və ondan ölüm göstəricilərinin yüksək olması bu xəstəlik ilə mübarizəyə və onun sosial və fərdi profilaktikasına həm Azərbaycanda, həm də bütün dünyada onkologiyanın vacib problemlərindən biri kimi yanaşmağa imkan yaradır.

1989-cu ildə müəyyən edilmişdir, identifikasiya olunan hepatit C virusu (HCV) gedişatı çox vaxt xroniki olan və qaraciyər sirrozunun inkişafına səbəb olan geniş yayılmış hepatit C (HC) xəstəliyinin törədicisidir ⁶.

¹ Pomello A., Smith B., Alt A. Geographical patterns and time trends of cancer incidence. // Neoplasma, 2015, N.6. p.3-11.

² Parkin D., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics. 2012 // Cancer. J. Clin., 2015, v. 65, p.74-108.

³ Алиев Д.А., Мамедов М.К., Рагимзаде С.Э. Рак молочной железы и трансфузионные вирусные гепатиты. Баку: ЭЛМ,2013,304 с.

⁴ Летягин В.П., Голикова А.А. Современные тенденции распространения рака молочной железы в России./ Тезисы докладов на 4-м съезде онкологов и радиологов России. Ростов-на-Дону. 2018, с.45.

⁵ Федоров В.Э., Ласкано М., Чебуркаева М.Ю. Характеристика распространения рака молочной железы за рубежом. // Медицинские науки, 2016, N.4, с.3-9.

⁶ Мамедов М К Вирусный гепатит С. Баку: Сада, 2014, 172 с.

HCV-nun törətdiyi infeksiya (HCV-infeksiya) qlobal yayılıbdır və dünyada xroniki HCV-infeksiyalı insanların sayı 200 mln-dan çox təşkil edir ^{7,8}. Həmçinin, son 20 ildə HC ilə xəstələnmə və ölüm göstəriciləri davamlı olaraq yüksəlir və 2016-cı ildə yeni yoluxma sayı 3 mln., HC-dən və onun ağırlaşmalarından ölüm sayı isə 600 minə yaxın təşkil etmişdir ^{9,10}.

Hal-hazırda CHV-infeksiyası ilə mübarizə - müasir tibbin prioritet vəzifələrindən biri sayılır. 2016-cı ildə Ümumdünya Səhiyyə Assambleyasının sessiyasında 2016-2021-ci illər üçün nəzərə tutulmuşdur “Virus hepatitlərinə dair qlobal strateqiya” proqramı qəbul edilmişdir.

CHV-infeksiyanın HBV-infeksiya ilə kliniki-patogenetik oxşarlığı onkoloqların diqqətini çəkmişdir. Belə ki, artıq ötən əsrin 90-cı illərində aydın olmuşdur ki, hepatit C virusu hepatit B virusu kimi hepatosellulyar qaraciyər xərçənginin, qeyri-Hodjkin limfomalarının bəzi variantlarının yaranmasına səbəb olur.

Bir sıra araşdırmalar təsdiq etmişdir ki, HCV onkoloji xəstələr arasında geniş yayılmış infeksiyadır. Müəyyən olunmuşdur ki, onkoloji xəstələrdə HCV-infeksiyası kliniki əhəmiyyətə malikdir və onun mövcudluğu xəstələrin müalicəsini nəinki çətinləşdirən, həm də onun nəticələrini pisləşdirən amil kimi çıxış edə bilər.

Bu məlumatlar HCV-infeksiyanın onkoloji aspektlərinin öyrənilməsinin vacibliyini göstərib. Lakin ilk kliniki-laborator müşahidələr zamanı infeksiyanın identifikasiyası yalnız seroloji metodlarının (molekulyar-genetik metodlar olmadan) köməyi ilə aparılmışdır. Nəticə olaraq həmin infeksiyanın SVX-nin evolyusiyasına olan mümkün təsiri ilə bağlı məsələlər öz həllini tapmamışdır.

⁷ Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Важнейшие достижения и перспективные пути дальнейшего развития современной инфекционной гепатологии. // Современные достижения азерб. медицины, 2016, N.2, с.3-11.

⁸ Cooke G. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013. // Lancet, 2016, v.388, p.308-318.

⁹ World Health Assembly. Global strategy on viral hepatitis. Geneva, 2016, 42 p.

¹⁰ Əliyev C., Məmmədov M.G., Gudarov N.O. B tipli virus hepatitin onkoloji aspektləri. Bakı: Yazıcı, 2016, s.159-165.

Bu fakt bilavasitə göstərir ki, SVX xəstələrində HCV-infeksiyasının gedişatının xüsusiyyətləri barədə olan məlumatlar onun klinik əhəmiyyəti haqqında obyektiv qərar söyləməyə kifayət etmir. Müvafiq olaraq, bu problemə dair elmi-təcrübi əhəmiyyəti az olmayan bir sıra məsələlərin xüsusi öyrənilməsinə ehtiyac vardır. Yuxarıda qeyd olunanlar bizi SVX xəstələrində HCV-infeksiyanın klinik aspektlərinə həsr olunmuş tədqiqat işini aparmağa vədar etdi.

Tədqiqatın məqsədi. Onkoloji stasionarda müalicə alan müxtəlif klinik mərhələli süd vəzisi xərçəngi (SVX) xəstələri arasında HCV-infeksiyasının yayılma və klinik-patogenetik xüsusiyyətlərinin müəyyən edilməsi və bu xəstə kontingentinin müalicəsi üçün optimallaşdırılmış alqoritm hazırlamağa əsas yaradan HCV- infeksiyasının klinik əhəmiyyətinin qiymətləndirilməsi

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Müxtəlif klinik mərhələrdə olan SVX xəstələrində HCV-infeksiyanın yayılma xüsusiyyətlərini müəyyən etmək və SVX xəstələrinin HCV- infeksiyasına yüksək risk yoluxma qrupu olmasını qiymətləndirmək;

2. Müxtəlif mərhələli SVX xəstələrində HCV-infeksiyasının müxtəlif klinik-patogenetik formalarının rastgəlmə tezliyini müəyyən-ləşdirmək;

3. HCV-infeksiyasının SVX-nin, əməliyyatdan sonrakı dövrün gedişatına, kimyaterapiyanın mənfi toksiki təzahürlərinə və şüa terapiyasından sonra ümumi şüa reaksiyalarına olan təsirini qiymətləndirmək;

4. Müxtəlif klinik-patogenetik gedişat variantı olan HCV-infeksiyalı SVX xəstələrin şifələyinə müalicəsinə differensial yanaşma alqoritmını işləyib-hazırlamaq və bu xəstələrdə virus əleyhinə müalicənin imkanlarını qiymətləndirməklə xəstəliyin gedişatına və proqnozuna müsbət təsir göstərə biləcək bir vasitə olmasının məqsədəuyğunluğunu müəyyən etmək.

Tədqiqat metodları.

Tədqiqat işində SVX xəstələri arasında HCV infeksiyasının yayılma və inkişaf xüsusiyyətləri müəyyən edilmiş, habelə bu kontingent xərçəng xəstələri arasında infeksiyanın klinik əhəmiyyəti kompleks şəkildə qiymətləndirilmişdir. Prospektiv müşahidəyə HCV infeksiya-

sının spesifik markerləri müəyyən edilmiş SVX diaznozu ilə 217 xəstə daxil edilmişdir. Həmçinin, kontrol qrup kimi 2682 SVX və 218 süd vəzinin xoşxassəli törəmələri olan xəstələrin qan zərdabı nümunələrində anti-HCV aşkar edilməsinin nəticələri təhlil olunmuşdur.

Müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar.

1.SVX xəstələri HCV-na yüksək yoluxma riski olan qruplara aiddir. Bu xəstələrin əsas xüsusiyyəti onlarda HCV-infeksiyanın gedişat formasının özünə məxsusluğu və xarakterinin olmasıdır.

2. SVX olan xəstələrdə müşahidə olunan subklinik HCV-infeksiyanın kliniki əhəmiyyəti əsasən qaraciyərin subklinik disfunksiyası (QSD) laborator əlamətlərinin olması ilə şərtlənir. Bu fakta şişəleyhinə müalicənin seçimi və təyini, həmçinin onun nəticələrinin monitorinqi zamanı diqqət yetirilməlidir.

3. Qaraciyərin subklinik disfunksiyası əlamətləri olan reproduktiv HCV-infeksiyalı SVX xəstələrinə şişəleyhinə müalicə nəticələrinə infeksiyanın neqativ təsirini azaltmaq üçün virusəleyhinə terapiyanın aparılması məqsədəuyğundur.

Tədqiqatın elmi yeniliyi.

İlk dəfə müəyyən olunmuşdur ki, yüksək virus yükü olan reproduktiv HCV-infeksiyası SVX xəstələri arasında virusa yoluxmuş süd vəzinin xoşxassəli törəməsi olan xəstələrlə (nəzarət qrupu) müqayisədə daha çox aşkar edilir. Bu zaman, SVX xəstələr arasında HCV-nun spontan eliminasiyasının rastgəlmə tezliyi nəzarət qrupu ilə müqayisədə daha aşağı idi.

İlk dəfə olaraq müxtəlif mərhələli SVX xəstələrində HCV-infeksiyanın gedişatının 4 əsas kliniki-patogenetik formalarının nisbəti müəyyən edilərək xəstəliyin mərhələsi artdıqca infeksiyanın inapparent formasının rastgəlmə tezliyinin yüksəlməsi müəyyən edilmişdir.

Subklinik gedişatlı HCV-infeksiyanın SVX-nin proqnozuna təsir xarakteri və əsas mexanizmləri araşdırılmışdır. İlk dəfə olaraq, QSD-nın laborator əlamətləri olan və ya olmayan subklinik infeksiyanın kimyaterapiyanın əlavə toksiki təzahürlərinə təsiri qiymətləndirilmişdir.

SVX olan xəstələrdə HC-nin virusəleyhinə müalicənin məqsədəuyğunluğu ilk dəfə tədqiq olunmuşdur və bu terapiyanın müxtəlif

proqramlarının effektivliyi müqayisə edilmişdir.

Hazırkı tədqiqatın nəticələri onkoloji xəstələrdə HCV-infeksiyasının patogenetik xüsusiyyətləri və kliniki əhəmiyyəti barədə olan məlumatları tamamlayır və dərinləşdirir.

Tədqiqat işinin nəzəri və praktiki əhəmiyyəti.

SVX ilə xəstələr arasında infeksiyanın yayılma dərəcəsi barədə əldə edilən məlumatlar onkoloji stasionarlarda həm intakt xəstələrin, həm də tibbi personal arasında yoluxma hallarının qarşısını almaq üçün aparılan profilaktik tədbirlərin təkmilləşdirilməsinin əsası kimi istifadə olunur.

Subklinik HCV-infeksiyanın SVX xəstələrində şişəleyhinə müalicənin ağırlaşmalarının rastgəlmə tezliyinə və xarakterinə təsiri barədə məlumatlar bu müalicənin fərdi seçimi zamanı nəzərə alın bilər.

Əldə edilən məlumatlar əsasında HCV-infeksiyalı SVX xəstələrin şişəleyhinə terapiyasının alqoritmi işlənib hazırlanmışdır.

Tədqiqatın aprobasiyası və dərc olunmuş işlər.

Dissertasiyanın əsas materialları Ümummilli lider H.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransda (Bakı, 2016-cı il), V.Y.Axundovun 100-illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransda (Bakı, 2016-cı il), Milli dirçəliş gününə həsr olunmuş MOM-un gənc alim və mütəxəssislərin elmi-praktiki konfransında (Bakı, 2017, 2018, 2019-cu illər), Ümumrusiya epidemioloqlar, mikrobioloqlar və parazitoloqlar cəmiyyətinin 11-ci qurultayında (Moskva, 2017 il), MOM-un şöbələrarası konfransında (Bakı, 05 may 2021-ci il, protokol №1), MOM-un nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.02 Dissertasiya şurasının Elmi seminarının iclasında (Bakı, 11 oktyabr 2021-ci il, protokol №6) məruzə və müzakirə olunmuşdur.

Dissertasiyanın əsas nəzəri və praktiki müddəaları dərc olunmuş 35 (28 məqalə, 6 tezis və 1 metodik tövsiyə) elmi işdə öz əksini tapmışdır. İşin mövzusu üzrə elmi əsərlər həm Azərbaycanda (20 məqalə, 5 tezis, 1 metodik tövsiyə), həm də xarici jurnallarda (8 məqalə, 1 tezis, (bunlardan 2 məqalə PubMed sisteminin bazasına daxil edilmişdir) dərc olunmuşdur.

Tədqiqatın tətbiqi.

Hazırkı işin nəticələri ARSN MOM-un klinik praktiki işində, AR

SN Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun onkologiya kafedrasının tədris prosesində və mühazirələrində tətbiq olunur.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı:

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiyanın həcmi və quruluşu. Dissertasiya kompyuter mətninin 143 səhifəsində əks olunmuş (236407), giriş (12888 işarə), 7 fəsil tədqiqatlar (172260 işarə), yekun (16237 işarə), nəticələr (2422 işarə), praktiki tövsiyələr (3634 işarə) və ədəbiyyat siyahısından (23547 işarə) ibarətdir. Ədəbiyyat siyahısı 128 mənbəni əhatə edir ki, onlardan 76,5% son 5-10 ilin ədəbiyyatına aiddir. Dissertasiya işi 26 cədvəl və 5 şəkil ilə illüstrasiya olunmuşdur.

MATERIAL VƏ METODLAR

Dissertasiya işinin əsasını AR SN MOM-nun süd vəzinin xərçəngünü xəstəliklərinin diaqnostikası və müalicəsi şöbəsinin bazasında aparılan tədqiqatların əhəmiyyətli nəticələri təşkil etmişdir. Prospektiv müşahidəyə HCV-nin spesifik yoluxma markerləri aşkar edilən 217 SVX xəstəsi daxil edilmişdir. Bu xəstələr 2012-2014-ci illər ərzində Milli Onkologiya Mərkəzinin kliniki şöbələrində SVX diaqnozu ilə müayinə və müalicə olunan 2682 xəstənin seroloji müayinəsinin nəticələrinə əsasən seçilmişdir. Eləcə də SVX ilə 2682 və süd vəzinin xoşxassəli törəməsi (SV-XŞ) diaqnozu ilə 218 xəstədən (nəzarət qrupu) əldə edilən qan zərdabın nümunələrində HCV-ya qarşı anticisimlərin (anti-HCV) aşkarlanması üçün seroloji müayinənin immunferment metodun köməyi ilə alınan nəticələr təhlil olunmuşdur və ümumiləşdirilmişdir.

SVX-nın diaqnostikası xəstələrin müayinəsinə dair müasir tövsiyələr əsasında yerinə yetirilmişdir və buraya xəstəliyin ən vacib parametrlərinin təyini daxil edilmişdir. Bu parametrlər lazım olan kliniki, laborator-instrumental müayinələrin istifadəsi ilə müəyyən edilirdi. Diaqnoz punksiya zamanı şişdən götürülən materialın sitoloji müayinəsi ilə təsdiqlənirdi. Cərrahi əməliyyat icra olunan xəstələrdə isə diaqnoz əməliyyat zamanı çıxarılmış şişin histoloji müayinəsi ilə

təsdiq edilirdi. SVX-nin yayılma dərəcəsi TNM təsnifat sistemi ilə müəyyən edilən xəstəliyin kliniki mərhələsi (KM) (I-IV) kimi dəyərləndirilmişdir.

SVX və nəzarət qrupuna daxil olan xəstələrdə HCV-infeksiyasının olması qan zərdabının seroloji müayinəsinin köməyi ilə HCV-ya qarşı anticisimlərin (anti-HCV) aşkarlanması ilə təyin olunurdu. Seropozitiv (anti-HCV olan) zərdablar təkrar müayinə olunurdu. Bu zaman zərdabda: a) IgM-a (IgM-anti-HCV) aid anti-HCV və b) viruslu RNT, yəni HCV-nun mövcudluğu təyin edilirdi.

Seroloji müayinələri HC-nin serodiyagnostikası məqsədilə istifadə olunan müvafiq kommersiya dəstlərin əsasında immunoferment metodun (IFM) köməyi ilə aparılırdı. Bundan əlavə, IFM üsulundan HBV ilə törədilən infeksiyanı istisna etmək üçün də istifadə olunurdu: B hepatitin serodiyagnostikası üçün işlənən kommersiya dəstlərin əsasında qan zərdabında HBV-nin səthi antigeni – HbsAg aşkar edilirdi.

Tədqiqat işində bilirubinin (BR) konsentrasiyası və indikatorlu “qaraciyər” fermentin aktivliyi (alanin-aminotransferaza - AlAT) haqqında məlumat istifadə edilirdi. Qaraciyərin zədələnməsinin kliniki simptomları olmadan bu göstəricilərdən birinin artması qaraciyərin subklinik disfunksiyasının (QSD) laborator əlaməti hesab edilirdi.¹¹

Müalicə alan SVX xəstələrində kliniki-laborator müşahidə zamanı kliniki onkologiyanın ənənəvi prinsipləri rəhbər tutulmuşdur. Virusəleyhinə terapiyanın ümumilikdə və xüsusilə də KT-nin əlavə təzahürlərinin rastgəlmə tezliyinin və xarakterininin qiymətləndirilməsi ÜST-nin tövsiyələrinə (1976) uyğun yerinə yetirilmişdir.

Tədqiqat işində prospektiv müşahidəyə daxil olan (2012-2014-cü illər) SVX və süd vəzinin xoşxassəli törəmələri olan xəstələrlə yanaşı retrospektiv təhlil üçün Milli Onkologiya Mərkəzinin arxiv materiallarından da istifadə olunmuşdur. Buraya HCV-yə yoluxmuş və ya yoluxmamış Milli Onkologiya Mərkəzinin şöbələrində SVX diaqnozu ilə müalicə alan və həmkarlarımız tərəfindən kliniki-laborator müşahidələri aparılan xəstələr daxil edilmişdir. Bu tədqiqatlar zamanı 22

¹¹ Əliyev C., Məmmədov M.G., Gudratov N.O. B tipli virus hepatitin onkoloji aspektləri. Bakı: Yazıcı, 2016, s.159-165.

SVX xəstəsində subklinik HCV infeksiyasının cərrahi əməliyyatdan sonra yaranan ağırlaşmalara olan təsiri təhlil olmuşdur. Həmin məlumatlar persistent HCV infeksiyanın SVX-nin gedişatına, proqnozuna və şişəleyhinə müalicənin əlavə effektlərinə olan təsirinin xarakterini, eləcə də bu xəstələrin və nəzarət qrupunda aparılan virusəleyhinə müalicənin nəticələrini əks edirdi.

Əldə edilən nəticələrin faizlə götürülən riyazi işlənməsi zamanı ənənəvi statistik düsturlardan istifadə edilmişdir. Bütün hesablamalar “Statistika 6” proqramın köməyi ilə personal kompyuterdə aparılmışdır.

SEROLOJİ VƏ VIRUSOLOJİ MÜAYİNƏLƏRİN NƏTİCƏLƏRİ

Tədqiqat işinə daxil olan xəstə kontinqenti arasında HCV infeksiyanın yayılma dərəcəsini qiymətləndirilməsi məqsədilə sadə randomizasiya metodu ilə SVX diaqnozu ilə 2682 xəstənin və süd vəzinin xoşxassəli şişi (SV-XŞ) ilə 218 xəstənin qan zərdabında anti-HCV-nin təyini üçün seroloji müayinəsi aparılıb. Seroloji müayinənin nəticələri təhlil olunmuşdur və ümumiləşdirilmişdir.

Anti-HCV SVX ilə 217 xəstənin (8,1%) və SV-XŞ olan 8 xəstənin (3,7%) qan zərdabında aşkar edilmişdir. Bu nəticələr Azərbaycanda anti-HCV-yə müayinə olunan 275. min yetkin sağlam sakinlərin göstəriciləri ilə müqayisə edilmişdir. Həmin müqayisəyə əsasən, ölkə əhalisi arasında anti-HCV-nin aşkarlanmasının orta rastgəlmə tezliyi yalnız 2,0% təşkil etmişdir ¹².

Bu nəticəyə əsaslanaraq demək olar ki, SVX xəstələri arasında anti-HCV-nin aşkarlanma tezliyi eyni ərazidə yaşayan yetkin sağlam şəxslərin göstəricisindən $p < 0,01$ intervalda statistik dürüst üstün idi. Bizim diqqətimizi o fakt da cəlb etdi ki, 1994-cü və 2004-ci ildə həmin göstərici müvafiq olaraq 9,0% və 10,2% təşkil etmişdir və yuxarıda göstəriləndən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmirdi.

Bu nəticəyə əsasən ehtimal etmək olar ki, SVX xəstələrinə HCV-yə parenteral yoluxma riski yüksək olan qrup kimi yanaşmalıyıq və bu baxımdan onlar digər onkoloji xəstələrdən fərqlənmirlər

¹² Əliyev C., Məmmədov M.G., Gudratov N.O. B tipli virus hepatitin onkoloji aspektləri. Bakı: Yazıcı, 2016, s.159-165.

Tədqiqat zamanı müxtəlif klinik mərhələdə olan SVX xəstələrində anti-HCV-nin aşkarlanma tezliyi müqayisə olunmuşdur. Alınan nəticələrə əsasən I klinik mərhələdə (KM) olan xəstələrdə bu göstərici 4,5%, II KM-də 6,1% , III KM-də - 10,8%, IV KM-də isə 11,9% təşkil etmişdir. Bu zaman, ümumi III-IV KM xəstələr qrupunda anti-HCV-nin aşkarlanma tezliyi, ümumi I-II KM qrupundan yüksək idi, onların arasındakı fərq isə $p < 0,01$ intervalda statistik dürüst idi (cə.d.1).

Bundan belə nəticəyə gəlmək olar ki, xəstəliyin KM-si artdıqca SVX xəstələrin qan zərdabında anti-HCV-nin aşkarlanma tezliyi də əhəmiyyətli dərəcədə artır.

Növbəti mərhələ seropozitiv qan zərdabında IgM-anti-HCV yoxlanılması olmuşdur. Əldə edilən nəticələrə əsasən yalnız 13,8% zərdabda IgM-anti-HCV müəyyən edilmişdir, 86,1% zərdabda isə (o cümlədən HC rekovaləssentlərə məxsus olan 5,5% zərdabda) aşkar edilməmişdir (cə.d.1).

Bu nəticələr göstərir ki, SVX olan xəstələrdə infeksiya iki patogenetik formada keçə bilər: 1) reproduktiv forma (qanda IgM-anticisimlərin mövcudluğu ilə müşayiət olunur) və 2) persistent forma (IgM-anticisimlər aşkar olunmur).

Cədvəl 1

Müxtəlif klinik mərhələdə olan SVX xəstələrində anti-HCV-nin aşkarlanma tezliyi və onlarda HCV RNT İg-anti-HCV rastgəlmə tezliyi

SVX-nin klinik mərhələsi	SVX xəstələrin sayı	anti-HCV-nin aşkarlanma tezliyi		IgM-anti-HCV aşkar olunan zərdab
		Abs.	M+m %	abs., (%)
I	440	20	4,5+1,0%	1 (5,0%)
II	1054	64	6,1+0,7%	7 (10,9%)
III	743	80	10,8+1,1%	12 (15,0%)
IV	445	53	11,9+1,5%	10 (18,9%)
Ümumi	2682	217	8,1%	30 (13,8%)

Müşahidələrimiz göstərdi ki, xəstəliyin KM-si artdıqca, reproduktiv formalı infeksiya hallarının rastgəlmə tezliyi də artır. Bu zaman infeksiyanın gedişatının reproduktiv formasının orta rastgəlmə tezliyi SVX olan xəstələrdə nəzarət qrupunda olan SV-XŞ xəstələrlə müqayisədə yüksək idi.

Beləliklə, əldə olunan nəticələrə əsasən demək olar ki, SVX xəstələri HCV-yə yüksək yoluxma riski olan qrupa aiddirlər və bu risk onların stasionarda qalma müddəti uzandıqca artır. Bu qrup infeksiyanın inkişafının bir sıra patogenetik xüsusiyyətlərinə görə HCV ilə yüksək yoluxma riski olan digər qruplardan əhəmiyyətli fərqlənir.

BIOKİMYƏVİ MÜAYİNƏLƏRİN NƏTİCƏLƏRİ

Tədqiqat zamanı SVX ilə xəstələrin heç birində vizual müşahidə olunan sarılıq və ya qaraciyərin iltihabi zədələnməsinin hər hansı bir kliniki-instrumental əlamətləri qeyd olunmamışdır və bu da bütün hallarda HCV-infeksiyasının subklinik gedişatını göstərir. Eyni zamanda SVX olan xəstələrin qaraciyərinin morfoloji müayinəsinin və onların hərtərəfli kliniki-instrumental müayinəsinin nəticələri əldə edə bilmədiyimiz üçün onlarda xroniki HC-nin müasir təsnifatına əsasən nəzərdə tutulan HCV-infeksiyanın gedişatının kliniki formalarını və identifikasiya olunan variantlarını olduqca əsaslandırılmış səviyyədə müəyyən edə bilməmişik.

Eyni zamanda, biz SVX ilə xəstələrin və nəzarət qrupun HCV-yə yoluxmuş SV-XŞ ilə qadınların qan zərdabında “əsas” qaraciyər fermenti olan ALAT və BR konsentrasiyasının təyininin nəticələrini əldə etmişik. Müayinə olunan qadınların hər birində bu göstəricilər müqayisə olunmuşdur və hər bir xəstədə infeksiyanın gedişatının patogenetik (mahiyətə laborator) variantını retrospektiv müəyyən etməyə imkan yaranmışdır. Bu cür yanaşma müayinə üçün qan götürülən zaman hər bir xəstədə HCV-infeksiyanın gedişatının 4 əsas variantını ayırd etməyə imkan vermişdir. Bu variantların ayırmasının laborator meyarları cədvəl 2-də öz əksini tapıb.

Cədvəl 2

**HCV-infeksiyanın gedişatının müxtəlif patogenetik variantlarını
identifikasiya edən laborator əlamətlər**

N	İnfeksiyanın gedişatının patogenetik variantları	Viruslu RNT-nin olması	AlAT-ın aktivliyi nin yüksəlməsi	BR-nin səviyyəsinin < 50 mM/l yüksəlməsi	BR-nin səviyyəsinin > 50 mM/l yüksəlməsi
1	İnapparant	+	-	-	-
2	Hiperfermentemik	+	+	-	-
3	Bilirubinemik	+	+	+	-
4	Hiperbilirubinemik	+	+	-	+

İnfeksiyanın gedişatının inapparant variantı fenomenoloji olaraq HCV-infeksiyanın latent formasına, hiperfermentemik variant isə - onda AlAT-ın aktivliyinin artması ilə identifikasiya olunan simptom-suz formasına yaxın idi. Vizual sarılıq ilə müşahidə olunmayan bilirubinemik variant infeksiyanın sarılıqsız formasına oxşar sayıla bilər, hiperbilirubinemik variant isə patogenetik olaraq HCV-infeksiyanın gedişatının sarılıq formasına yaxındır.

Tədqiqat zamanı SVX olan xəstələrdə infeksiyanın gedişatının müxtəlif variantlarınının rastgəlmə tezliyini müəyyən edilmişdir (cədvəl 3).

Cədvəl 3

**Müxtəlif kliniki mərhələli SVX ilə xəstələrdə HCV-infeksiyanın 4
patogenetik variantınının rastgəlmə tezliyi**

SVX mərhələsi	Xəstə sayı	İnapparant variant abs., (%)	Hiperfermentemik variant abs., (%)	Bilirubinemik variant abs., (%)	Hiperbilirubinemik variant abs., (%)
I	17	3 (17,6%)	10 (58,8%)	3(17,6%)	1 (5,9%)
II	57	19 (33,3%)	34 (59,6%)	4 (7,0%)	-
III	78	46 (58,9%)	27 (34,6%)	5 (6,4%)	-
IV	53	34 (64,1%)	19 (35,8%)	-	-
Ümumi	205	102 (49,8%)	90 (43,8%)	12(5,9%)	1 (0,5%)

Cədvəl 3-dən göründüyü kimi, SVX xəstələrində infeksiya əsasən inapparant və hiperfermentemik variantlarda keçirdi və ümumi rastgəlmə tezliyi 90% təşkil etmişdir. Bu variantlarda qaraciyərin minimal “travması” qeyd edilirdi.

Xəstəliyin KM-si artdıqca bir tərəfdən infeksiyanın inapparant variantının rastgəlmə tezliyi yüksəlir, digər tərəfdən isə hiperfermentemik və bilirubinemik variantların rastgəlmə tezliyi gözə çarpan dərəcədə azalır. Fikrimizcə, SVX olan xəstələrdə HCV-infeksiyasının bu cür özünə məxsus olan kliniki-patogenetik xüsusiyyətlərinin olması, yoluxmuş hepatositlərin immun-şərtlənən lizisi ilə əlaqəlidir. Belə ki, SVX-nin KM-si artdıqca immundepressiya da artır, hepatositlərin sitolizinin intensivliyi isə - azalır. Bütün sadalananlar infeksiyanın inapparant variantının rastgəlmə tezliyinin yüksəlməsi ilə özünü göstərir.

KLİNİKİ-LABORATOR MÜŞAHİDƏLƏRİN NƏTİCƏLƏRİNİN TƏHLİLİ

Tədqiqat işində kliniki materialların retrospektiv və prospektiv təhlili aparılmışdır.

SVX olan xəstələrdə HCV-infeksiyasının mühüm klinik əhəmiyyətinin müxtəlif təzahürlərini göstərən materialların retrospektiv təhlili aparılmışdır. Həmin materiallar MOM-un əməkdaşları tərəfindən öncə aparılan iki müstəqil kliniki-laborator müşahidələr zamanı əldə edilmişdir.

HCV-infeksiyalı SVX diaqnozu ilə 134 xəstənin tədqiqi zamanı müəyyən olunmuşdur ki, HCV ilə yoluxmuş III KM-li SVX xəstələrin 5-illik yaşama göstəricisi nəzarət qrupu (HCV-infeksiyaya yoluxmamış) ilə müqayisədə aşağıdır ($p < 0,05$). Bu müşahidə zamanı xəstələrdə QSD əlamətlərinin olmasının proqnostik əhəmiyyəti qiymətləndirilməmişdir. Buna görə müvafiq hesablamalar aparılaraq müəyyən olunmuşdur ki, QSD əlamətlərinin olması infeksiyaya yoluxmuş SVX xəstələrin yaşama göstəricisinə neqativ təsiri daha çoxdur, nəinki həmin əlamətlərin olmaması və burada $p < 0,01$ intervalda saxlanılır.

T.ü.f.d. S.E.Rəhimzadənin rəhbərliyi ilə aparılan ikinci tədqiqat subklinik SVX xəstələrində HCV-infeksiyasının cərrahi əməliyyat-

dan sonra yaranan ağırlaşmaların xarakterinə olan təsirinə həsr olunmuşdur. HCV-infeksiya ilə xəstələrin nəticələrinin təhlili zamanı onları müstəqil bir qrupa ayırdıq və həmin qrupda 2 yarımqrup və kontrol qrup yaratdıq: bunlar bir-birindən QSD əlamətlərinin olub-olmaması ilə fərqləndirildilər.

Birinci yarımqrupa QSD laborator əlamətləri olan 10 xəstə, ikinci yarımqrupa isə QSD laborator əlamətləri olmayan 12 xəstə daxil edilmişdir. Üçüncü yarımqrupa isə (kontrol) HCV-infeksiyası olmayan SVX xəstələri daxil edilmişdir. Mastektomiyadan sonra qeydə alınan ağırlaşmaların təhlili zamanı (qanıtirmənin həcmi, limforeyanın müddəti və orta dərəcəli immunodepressiyanın inkişafı) belə nəticəyə gəldik ki, QSD əlamətlərin olması ağırlaşmalarının rastgəlmə tezliyini yüksəldir. Belə ki, bu xəstələrdə qısa və uzun müddətli limforeya 60% və 20% hallarda, qan itirmənin orta həcmi isə 370 ml təşkil etmişdir. QSD əlamətləri olmayan xəstələrdə isə ağırlaşmaların rastgəlmə tezliyi yoluxmamış xəstələrdən (nəzarət qrupu) praktiki olaraq fərqlənmirdi. Bu xəstələrdə qan itirmənin orta həcmi 290 ml və 280 ml idi, qısa və uzun müddətli limforeya isə müvafiq olaraq 33,3%, 8,3% və 35% , 10% olmuşdur.

Nəzərə alsaq ki, yuxarıda təqdim edilən materialların bir hissəsi artıq dərc olunub, tədqiqat işimizin nəticələri bölməsində biz bunları əks etdirmədik və yalnız HCV-infeksiyanın ehtimal olunan kliniki əhəmiyyəti barədə öz şəxsi fikrimizi formalaşdıranda nəzərə aldıq.

Bundan əlavə tədqiqat işimizdə HCV-infeksiyasının SVX xəstələrində şişəleyhinə müalicənin, o cümlədən, KT-nın icrası imkanlarını məhdudlaşdıran amil olduğu haqqda məsələnin öyrənilməsinə həsr olunmuş prospektiv kliniki-laborator müşahidənin nəticələri ümumiləşdirilmiş və təhlil edilmişdir.

Bunun üçün Milli Onkologiya Mərkəzində 2008-2014-cü illərdə AR standart proqramı ilə (doksorubisin və paklitaksel) KT alan HCV-infeksiyalı III KM-li SVX xəstələrin müşahidəsi zamanı bu infeksiyanın KT-nın əlavə toksiki effektlərinin rastgəlmə tezliyinə və bürüzə verməsinə təsiri qiymətləndirilmişdir. Bunun üçün III tədqiqat qrupu yaradılmışdır. I qrupa HCV-infeksiyanın gedişatının hiperfermentemik variantı olan 50 SVX xəstəsi, II qrupa isə infeksiyanın

inapparant variantı olan 50 xəstə daxil edilmişdir. Nəzarət qrupuna isə (III qrup) infeksiyaya yoluxmamış SVX ilə 50 xəstə daxil edilmişdir. SVX olan xəstələrdə KT-nın yan təsirlərinin rastgəlmə tezliyi cədvəl 4-də əks olunub.

Cədvəldən göründüyü kimi, infeksiyanın inapparant formalı gedişatı xəstələrdə praktiki olaraq KT-nın əksər toksiki təzahürlərinin rastgəlmə tezliyinə və bürüzə verməsinə təsir etmir. Eyni zamanda, SVX xəstələrində infeksiya hiperfermentemik formada olduqda KT-nın ürəkbulanma, diareya, stomatit, eləcə də qanda AlAT-ın və AsAT-ın və BR-nin səviyyəsinin yüksəlməsi kimi yan təsirlərinin rastgəlmə tezliyi çoxalır.

Cədvəl 4

Kimyaterapiya alan SVX xəstələrində yan təsirlərinin yaranma tezliyi

Yan təsirlər	İnapparant	Hiperfermentemik.	Kontrol
Hiporeksiya	-	2,0%	-
Ürəkbulanma	2,0%	10,0%	2,0%
Qusma	-	2,0%	-
Diareya	10,0%	30,0%	14,0%
Stomatit	16,0%	34,0%	18,0%
BR yüksəlməsi	2,0%	8,0%	1,0%
AlAT yüksəlməsi	12,0%	32,0%	11,0%
AsAT yüksəlməsi	8,0%	18,0%	6,0%
Hiperkreatinemiya	2,0%	10,0%	3,0%
Proteinuriya	2,0%	4,0%	1,0%

Əldə edilən nəticələrə əsaslanaraq demək olar ki, HCV-infeksiyalı xəstələrdə KT-nın toksiki təzahürlərinin inkişaf riskinin yüksəlməsinə səbəb olan vacib amil – onlarda QSD-nin laborator əlamətlərin olmasıdır.

Bütün bunları nəzərə alaraq demək olar ki, SVX xəstələrində HCV-infeksiyanın aşkar edilməsi faktına müalicəyə əks-göstəriş və ya hətta KT-nın istifadə imkanlarının məhdudlaşdırmasına göstəriş kimi yanaşmaq lazım deyil. SVX xəstələrində HCV-infeksiya (daha dəqiq desək HCV-ya anticisimlərin) aşkar edilən zaman onlar həkim tərəfindən xüsusi kliniki kontingentə ayrılmalıdırlar. Çünki bu xəstələrdə QSD əlamətlərin və viremiyanın olub-olmamasını müəyyən et-

məyə imkan verən daha hərtərəfli laborator müayinələrin icrasına ehtiyac duyulur.

SUBKLİNİK HCV-İNFEKSİYALI XƏSTƏLƏRİN MÜALİCƏ TAKTİKASI

HCV-infeksiyalı SVX xəstələrin ümumi müalicə strategiyası digər xəstələrdən fərqlənməməsinə baxmayaraq, bu xəstələrin şişəleyhinə müalicə taktikası müəyyən xüsusiyyətlərə malikdir və xəstələrin dərin laborator müayinəsinin nəticələrindən əsaslanaraq differensiasiyalı qurulmalıdır.

Belə yanaşmanı təmin etmək üçün müşahidələrimizin nəticələrinə əsasən, seropozitiv (anti-HCV ilə) müayinə olunan subklinik HCV-infeksiyalı SVX ilə xəstələrin arasında 3 fərqli kateqoriya ayırd etdik: 1) qanda CHV RNT və QSD əlamətləri olmayan; 2) qanda CHV RNT olan, lakin QSD əlamətləri olmayan; 3) qanda həm CHV RNT, həm də QSD əlamətləri olan.

Belə xəstələr arasında hepatitin kliniki-instrumental əlamətləri olan (bizim müşahidədə buraya infeksiyanın hiperfermentemik forması olan xəstələri aid edirdik) infeksiyanın manifest forması da var idi – onları 4-cü kateqoriyaya ayırdıq. Bu kateqoriyalar cədvəl 5-də təqdim edilib. Cədvəldə həmçinin bizim tərəfimizdən müəyyən olunan hər bir kateqoriyanın rastgəlmə tezliyi qeyd olunur.

Cədvəl 5

Müalicə algoritminin istifadəsi zamanı nəzərə alınan HCV-infeksiyalı SVX xəstələrin kliniki kateqoriyaları

Kliniki kateqoriyalar	<i>anti-HCV</i>	<i>HCV RNT</i>	QSD əlamətləri	Klinik əlamətlər	Rastgəlmə tezliyi (%)
1-ci kateqoriya	+	-	-	-	5%
2-ci kateqoriya	+	+	-	-	45%
3-cü kateqoriya	+	+	+	-	44%
4-cü kateqoriya	+	+	+	+	>1%

Subklinik formalı HCV-infeksiyalı xəstələrdə müalicənin təyini məsələsi differensiasiyalı yanaşmanı tələb edir və qanın müəyinə nəticələrindən asılıdır. Aydındır ki, infeksiyadan faktiki olaraq azad olan 1-ci kateqoriyalı xəstələr heç bir məhdudiyəti olmayan şişəleyhinə müalicə ala bilərlər. Terapiyanın yan təsir riskini yüksəldən QSD əlamətləri olmayan 2-ci kateqoriyalı xəstələr də qaraciyərin funksiyasının daha dəqiq, hərtərəfli monitorinqi şəraitində lazım olan müalicəni ala bilərlər. 1-ci və 2-ci kateqoriyalı xəstələr ümumilikdə bütün seropozitiv pasiyentlərin yarısını təşkil edir.

3-cü kateqoriyaya daxil olan xəstələrə müalicə təyin edilən zaman nəzərə almaq lazımdır ki, QSD müalicə zamanı yaranan yan təsirlərin inkişaf riskini yüksəldir və KT-nın icrası üçün əks-göstəriş sayılmalıdır. QSD əlamətlərinin və ən əsası bilirubinin konsentrasiyası artdıqca, bu əks-göstərişin əhəmiyyəti də yüksəlir.

Nəhayət, hepatitin aydın kliniki-instrumental simptomları olan (o cümlədən QSD əlamətləri) 4-cü kateqoriyalı xəstələrdə hətta birbaşa şişəleyhinə müalicəyə göstəriş olduqda belə qaraciyər çatışmazlığının inkişafının real təhlükəsinə görə orqanın funksiyasının tam bərpasına qədər müalicə təxirə salınmalıdır.

SVX XƏSTƏLƏRİN VİRUSƏLEYHİNƏ TERAPİYASININ VASİTƏLƏRİ VƏ TAKTİKASI

HCV-infeksiyalı SVX xəstələrində QSD aradan qaldırmaqla KT-nın yan təsirini azaltmaq olacaq və nəticədə HCV-infeksiyalı xəstələrin müalicə imkanlarını genişləndirmək mümkün olacaq. Bu xəstələrdə QSD-nın səbəbi HCV-infeksiyası olduğu üçün hesab etdik ki, onkoloji xəstələrdə infeksiyanın təsirinin qarşısını almaq üçün virusəleyhinə müalicəni (VƏM) istifadə etmək məqsədəuyğun olardı.

Son zamanlar onkologiyada da xroniki hepatit C-nin (XCH) müalicəsində interferon preparatları (İFN) geniş istifadə edildiyi üçün biz, ilk növbədə, İFN və PEQ-İFN preparatlarının əks təsiri haqqında məlumatları təhlil etmişik. Bunun üçün 2009-2015-ci illərdə AR SN MOM-da İFN inyeksiya formasında virusəleyhinə müalicə alan 27 HCV-infeksiyalı SVX xəstələrin müalicə nəticələri təhlil olunmuşdur. Aydın oldu ki, “erkən” toksiki effektlər xəstələrin yarısında,

“gecikmiş” toksiki effektlər isə - 10%-dan az olmayaraq xəstədə müşahidə olunmuşdur. Bu zaman İFN-nin təbii və peqilə formalı preparatlarını alan xəstələr arasında əhəmiyyətli fərq olmamışdır.

Son illər (2015-ci ildən başlayaraq) onkoloji xəstələrə XHC-nin müalicəsi üçün bilavasitə virus əleyhinə təsiri olan preparatlar həb şəklində təyin olunur və buna üstünlük verilir. Tədqiqat işimizdə həmin preparatlarla virusəleyhinə müalicənin effektivliyinin qiymətləndirilməsi məqsədilə kliniki-laborator müşahidə aparılmışdır. Bunun üçün 2016-2018-ci illər ərzində, öncə MOM-da şişəleyhinə müalicə alan, sonra isə 12 həftə ərzində “sofosbuvir” və “daklatasvir” preparatların istifadə etməklə virusəleyhinə müalicə almış 27 SVX xəstəsinin müşahidəsi aparılmışdır (cədv. 6).

Cədvəl 6

HCV-infeksiyalı SVX xəstələrdə interferon və PEQ-interferonla müalicədən sonra yaranan yan təsirin “gec” əlamətlərinin rastgəlmə tezliyi

<i>Yan təsirin “gec” əlamətləri</i>	<i>Rastgəlmə tezliyi</i>	
	a-İFN (n=19)	PEQ-İFN (n=8)
Anemiya	5,3%	-
Leykositopeniya	15,8%	12,5%
Trombositopeniya	10,5%	12,5%
Hiporeksiya	5,3%	2,5%
Depressiya əlamətləri	2,0%	2,5%

Virusəleyhinə müalicə başa çatan zaman heç bir xəstədə viremisiya müşahidə olmamışdır, yəni tam terapevtik effekt əldə edilmişdir. Belə ki, pasiyentlərin heç birində preparatların əks təsirinə hər hansı bir kliniki əhəmiyyətli əlamətləri qeyd edilməmişdir.

SVX xəstələrində XHC-nin müalicəsinə bu cür yanaşma nəinki maksimal terapevtik effekti əldə etməyə, həm də əks təsirlərin təzahürlərinin müşahidə olunmamasına imkan verir. Bundan belə bir nəticə çıxarmaq olar ki, onkoloji xəstələrdə XHC-nin müalicəsi üçün müasir preparatların istifadəsi İFN preparatları daxil olan proqramlarla müqayisədə daha effektivdir.

Beləliklə, VƏM göstərişi olan SVX xəstələrində XHC-nin müalicəsi zamanı daha çox effektivliyə malik və xəstələr tərəfindən

daha rahat qəbul olunan virusəleyhinə həb preparatlarına üstünlük verilməlidir.

SVX-nin inapparent formalı HCV-infeksiyası əhəmiyyətli mənfəətçi rol oynamadığı üçün bu xəstələrə VƏM-in dərhal aparılmasına ehtiyac yoxdur. Bu cür xəstələrdə VƏM həm şişəleyhinə müalicənin başa çatmasına qədər təxirə salına bilər, həm də həkimin qərarı ilə eyni vaxtda aparıla bilər. Bu zaman hepatotrop preparatların tətbiqi məsələsi hər fərdi hal üçün ayrıca qəbul olunmalıdır.

Nəticələr

1. Onkoloji klinikada müalicə alan SVX xəstələrin qanının seroloji müayinə nəticələrinin bir hissəsində HCV-infeksiyasına yoluxma faktı bir daha təsdiqləndi. Bu xəstələrdə sağlam qadınlarla müqayisədə HCV-yə qarşı anticisimlərin (anti-HCV) aşkarlanma tezliyi bir neçə dəfə yüksəkdir [7,28].
2. SVX xəstələrində klinik mərhələ artdıqca anti-HCV aşkarlama tezliyi də artır və bu xəstələrdə HCV-infeksiyanın inkişafı subklinik gedişat formasının tam üstünlüyü ilə səciyyələnir. Bu fakt SVX xəstələrini onkoloji klinikada müalicə alan müddətdə yüksək yoluxma riski olan müstəqil bir qrup hesab etməyə imkan verir [16].
3. HCV-ya seropozitiv olan SVX xəstələr qrupu həm çox nadir reproduktiv, həm də tez-tez persistent HCV-infeksiyanın rastgəlmə tezliyi olan şəxslərdən ibarətdir. Bundan əlavə, bu qrup infeksiyanın variantlarının gedişatına görə heterogen idi. Subklinik olaraq bu infeksiya 4 patogenetik variantlarda keçir və 90% hallarda qanda bilirubin konsentrasiyasının yüksəlməsi ilə müşayiət olmayan inapparent və hiperfermentemik variantlar üstünlük təşkil edir [2, 23].
4. SVX xəstələrində subklinik gedişatlı HCV- infeksiyasının spesifik klinik əhəmiyyəti var. Belə ki, onun mövcudluğu III klinik mərhələdə olan SVX xəstələrin 5 illik sağ qalma göstəricisinin azalması, cərrahi əməliyyatların bəzi ağırlaşmalarının tezliyinin artması ilə, kimyaterapiya zamanı müşahidə olunan əks təsirlər ilə və şüa terapiyadan sonra yaranan şüa reaksiyası ilə birbaşa əlaqəlidir. [34]
5. CHV-infeksiyalı SVX olan xəstələrə şişəleyhinə müalicənin aparılma qaydası nəinki qaraciyər fermentlərin aktivliyini, hətta qanda

bilirubin konsentrasiyasının nəzərə almaqla diferensial yanaşma tələb edir [17, 26, 29, 31].

6. Virus əleyhinə müalicə üçün göstərişləri olan HCV-infeksiyalı SVX xəstələrə həm alfa-interferon preparatları, həm də həb formada birbaşa təsir göstərən antiviral preparatlar təyin edilə bilər. Bu zaman müalicənin daha çox effektivliyi, yəni təsirlərin daha az olması ilə səciyələndirən və xəstələr tərəfindən daha rahat qəbul olunan birbaşa təsir göstərən antiviral preparatlara üstünlük vermək olar [6,20, 27].

Praktiki tövsiyələr

1. Onkoloji stasionarda olan xəstələr və burada işləyən tibbi personal üçün HCV-infeksiyalı SVX xəstələrin epidemioloji təhlükə yaratdığını və eləcə də həmin infeksiyanın SVX-nin bilavasitə və uzunmüddətli müalicə nəticələrinə və kimyaterapiyanın toksiki təzahürlərinə olan neqativ təsirini nəzərə alsaq, bu cür xəstələrin vaxtında aşkarlanması və xüsusi kliniki kontingentinə ayrılması (qaraciyər disfunksiyasının (yəni virus hepatiti) kliniki əlamətlərindən asılı olmaqla) vacib kliniki məsələ hesab olunur.

2. Stasionara qəbul olunan zaman SVX ilə xəstələrə qanda anti-HCV aşkarlanması məqsədilə seroloji müayinə aparılmalıdır. Seropozitiv xəstələrdə qanda qaraciyər fermentlərinin (ALAT, AsAT və s.) aktivliyini və bilirubin konsentrasiyasının təyini üçün biokimyəvi analiz, HCV RNT aşkarlanması üçün isə virusoloji (molekulyar-genetik) müayinə mütləq şəkildə aparılmalıdır.

3. Hər bir xəstəyə müalicə zamanı maksimal şəkildə individual yanaşma təmin etmək üçün qeyd olunan laborator müayinələrin nəticələrindən asılı olaraq HCV-na seropozitiv SVX xəstələr 4 kliniki kateqoriyalardan birinə ayırılmalıdır:

I kateqoriyaya - qaraciyər disfunksiyası kliniki əlamətləri olmayan, qanda yalnız anti-HCV aşkarlanan və qanın biokimyəvi göstəriciləri normada olan xəstələr aid edilir.

II kateqoriyaya - kliniki əlamətləri və QSD əlamətləri olmayan, ancaq qanda həm anti-HCV, həm də HCV RNT aşkarlanan xəstələr aid edilir

III kateqoriyaya- kliniki əlamətləri olmayan, ancaq qanda həm anti-HCV, HCV RNT aşkarlanan, həm də QSD əlamətləri olan xəstələr aid edilir.

IV kateqoriyaya – QSD və kliniki əlamətləri olan, qanda anti-HCV, HCV RNT aşkar olunan xəstələr aid edilir

4. HCV-infeksiyalı SVX ilə xəstələrin həm şişəleyhinə müalicə, həm də VƏM taktikası, bir tərəfdən, planlanan müalicənin effektivliyinin perspektivinə, digər tərəfdən isə müalicənin əlavə effektlərinin və onun ağırlaşmalarının inkişaf riskinin dərəcəsinin qiymətləndirməsinə əsaslanan fərdləşdirmə prinsipi ilə qurulmalıdır.

I kateqoriyalı xəstələr HCV-infeksiyadan azad şəxslər hesab olunur və onlara VƏM icra etmək ehtiyac yoxdur. Bu xəstələr, infeksiya ilə əlaqəli hər hansı bir məhdudiyətsiz şişəleyhinə müalicə ala bilər və onlara VƏM-nin icrasına ehtiyac yoxdur.

QSD-nin laborator əlamətləri olmayan II kateqoriya xəstələrinə şişəleyhinə müalicə tam həcmdə, lakin qara ciyərin vəziyyətinin müntəzəm aparılan monitorinqi şərti ilə icra edilə bilər. Göstəriş olan zaman bu xəstələrə VƏM də aparmaq olar.

QSD-nin laborator əlamətləri olan III kateqoriya xəstələri müalicənin əlavə effektlərinin yüksək inkişaf riski ilə fərqlənilir və buna görə onların müalicəsi xüsusi situasiyada aparıla bilər - gözlənilən müalicəvi effektin əldə edilməsi şansı və ehtimal edilən ağırlaşmaların risk səviyyəsi müqayisə olunandan sonra. Müalicə qaraciyərin vəziyyətinin yalnız daimi dəqiq hərtərəfli monitorinqi şərti ilə aparılır. Göstərişlər varsa bu xəstələrə VƏM də aparmaq olar.

IV kateqoriyalı - hepatitin kliniki-instrumental əlamətləri olan xəstələridə ciddi qaraciyər çatışmazlığı inkişaf riski olduğuna görə şişəleyhinə müalicənin icrası əks-göstərişdir. Həmin xəstələrin müalicə məsələsinin həlli qaraciyərin funksiyalarının bərpasının dəqiq kliniki-laborator və laborator əlamətlərinin əmələ gəlməsinə qədər təxirə salınmalıdır. Bu xəstələrə VƏM də aparmaq olar.

Dissertasiya mövzusunə aid çap olunmuş elmi işlərin siyahısı

1. Рагимзаде, С.Э. Серологические маркеры инфицирования вирусом гепатита С среди женщин, больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане / С.Э.Рагимзаде, А.А.Рагимов, Т.Н.Мамедова // Биомедицина, -2014. N.3, -с.16-18
2. Зейналов, Р.С. Клинико-патогенетические варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы. / Р.С.Зейналов, М.К.Мамедов, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова. // Биомедицина, -2014. N.4, -с.15-17
3. Мамедова, Т.Н. Формы и варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы разных клинических стадий. / Т.Н.Мамедова, С.Э.Рагимзаде, М.К.Мамедов //Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, -2015. N.1, -s.29-42
4. Мамедов, М.К. Негативное влияние хронической субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на эволюцию рака молочной железы и перспективы его лекарственного ослабления. / М.К.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, Р.С.Зейналов, Т.Н.Мамедова // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, 2015. N.2. -s.75-79
5. Рагимзаде, С.Э. О хирургическом аспекте клинического значения инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы. / С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова // Биомедицина, 2016, N.3, с.24-25
6. Мамедов, М.К. Характеристика побочного действия препаратов интерферона при лечении гепатита С у больных раком молочной железы. / М.К.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, С.Э.Рагимзаде., Т.Н.Мамедова // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, -2016. N.4, -s.36-38
7. Мамедов, М.К. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С у больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане. / М.К.Мамедов, А.А.Рагимов, Т.Н.Мамедова // Медицинские новости (Минск), - 2016. N.1, - с.70-72
8. Мамедов, М.К., Рагимзаде, С.Э., Мамедова, Т.Н. О возможности применения пероральных противовирусных препаратов

- для лечения гепатита С у больных раком молочной железы. / Ümummilli liderin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, -Bakı, -2016, -s.68-69
9. Мамедова, Т.Н., Джавадзаде, С.Н., Мамедов, М.К. Больные раком молочной железы, как ныне существующая группа лиц с высоким риском парентерального инфицирования вирусом гепатита С. / V.Y.Axundovun 100 illik yubiliyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, -Bakı, -2016, -s.137
 10. Рагимзаде, С.Э. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, способный ограничивать возможности хирургического лечения больных раком молочной железы. / С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2017. N.1, -s.107-110.
 11. Мамедова, Т.Н. Влияние инфекции, вызванной вирусом гепатита С на побочные эффекты химиотерапии больных раком молочной железы. / Т.Н.Мамедова, Р.С.Зейналов, С.Р.Гиясбейли, М.К.Мамедов // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, -2017. N.3, -s.30-33.
 12. Исаев, И.Г. О влиянии субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, на лучевые реакции у больных раком молочной железы. / И.Г.Исаев, С.А.Алиева, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова // Биомедицина, -2017 N.3, -s.17-20
 13. Алиев, Д.А. Субклиническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, ограничивающий возможности консервативного противоопухолевого лечения больных раком молочной железы. / Д.А.Алиев, М.К.Мамедов, И.Г.Исаев, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова. // Azərbaycan Tibb Jurnalı, -2017. N.4, -s.10-15
 14. Алиев, Д.А. Хронический вирусный гепатит С с позиций современной клинической онкологии. / Д.А.Алиев, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова, Ю.А.Ахмедов // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, -2017. N.4, -s.3-8
 15. Мамедов, М.К. О механизмах реализации негативного влияния хронической субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на течение и прогноз рака молочной

- железы. / М.К.Мамедов, С.Э Рагимзаде., Т.Н.Мамедова // Медицинские новости (Минск), -2017. N.9, -с.50-52
16. Мамедов, М.К. Специфические маркеры инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане. / М.К.Мамедов, Т.Н.Мамедова, С.Э.Рагимзаде, А.А.Рагимов // Медицинские новости Грузии, -2017. N.9, -с.55-58.
 17. Алиев, Д.А. Возможности противоопухолевого лечения больных раком грудной железы, инфицированных вирусом гепатита С. / Д.А.Алиев, М.К.Мамедов, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова // Семейная медицина, (Киев), -2017. N.6, -с.29-33
 18. Мамедова, Т.Н., Рагимзаде, С.Э. Патогенетические особенности развития инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железщы. / Milli Dirçəliş gününə həsr olunmuş Milli Onkologiya Mərkəzinin gənc alim və mütəxəssislərin elmi-praktiki konfransının tezləri. -Баку, -2017. s.22
 19. Мамедов, М.К., Мамедова, Т.Н., Рагимзаде С.Э. Больные раком молочной железы, как группа лиц с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С./Мат-лы 11-го съезда всероссийского общ-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов "Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения". - Москва, -16-17 ноября 2017. Под ред. А.Ю.Поповой. СПб: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л.Пастера, -2017, -с.309
 20. Мамедова, Т.Н. Результаты применения таргетных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С у онкологических больных. / Т.Н.Мамедова, С.Э.Рагимзаде, А.А.Рагимов, и др. //Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, -2018. N.2, -s.24-26;
 21. Мамедова, Т.Н. Вирусологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты изучения вирусного гепатита С у больных раком молочной железы. / Т.Н.Мамедова, М.К. Мамедов //Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2018, N1,- s.74-77
 22. Мамедова, Т.Н. Клинико-патофизиологические, иммунологические и терапевтические аспекты изучения вирусного ге-

- патита С у больных раком молочной железы. / Мамедова Т.Н., М.К.Мамедов // *Azərbaycan Onkologiya Jurnalı*, -2018. N.2, -s 17-21
23. Мамедов, М.К. Особенности развития и клиническо-патогенетические варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком молочной железы. / М.К.Мамедов, Т.Н.Мамедова, С.Э. Рагимзаде // *Здоровье женщины (Киев)*, -2018. N.1, -с.34-36
24. Мамедова, Т.Н., Рагимзаде, С.Э., Ахмедов, Ю.А., Мамедов, М.К. Эпидемиологическое значение инфекций, вызванных вирусом гепатита В и вирусом гепатита С у больных раком молочной железы и лимфомами. / *Milli Dirçəliş gününə həsr olunmuş Milli Onkologiya Mərkəzinin gənc alim və mütəxəssislərin elmi-praktiki konfransının tezisləri*. -Баку, -2018, -s.29
25. Ахмедов, Ю.А. Клинические аспекты изучения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у онкологических больных. / Ю.А.Ахмедов, Т.Н.Мамедова, М.К.Мамедов // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, -2019. N.1, -с.46-47
26. Мамедова, Т.Н. Об алгоритме противоопухолевого лечения больных раком молочной железы и инфекцией, вызванной вирусом гепатита С. // *Azərbaycan Onkologiya Jurnalı*, -2019. N.1, - s.90-92;
- 27.Мамедова, Т.Н. Противовирусная терапия в лечении больных раком молочной железы и инфекцией, вызванной вирусом гепатита С и алгоритм ее применения./ Т.Н.Мамедова, М.К. Мамедов // *Биомедицина*, - 2019. N.1, -с.9-15
28. Мамедова, Т.Н. Вирусный гепатит С у больных раком молочной железы: вирусологические и эпидемиологические аспекты.//*Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, -2019. N.2, - с.41-46
29. Алиев, Д.А. Возможность оптимизации тактики лечения онкологических больных, инфицированных вирусом гепатита С. / Д.А.Алиев, М.К.Мамедов, С.Э.Рагимзаде, Т.Н. Мамедова // *Врач аспирант*, - 2019. N.6, -с.31-39
30. Мамедов, М.К. Перспективы исследования онкологических

- аспектов инфекции, вызванной вирусом гепатита С. / М.К.Мамедов, Т.Н Мамедова, Ю.А.Ахмедов // Российский онкологический Ж., -2019. N.4, - с.38-44
31. Məmmədova, T.N. Süd vəzisi xərçəngi olan xəstələrdə C virus hepatiti: Terapevtik aspektləri / T.N.Məmmədova, M.Q.Məmmədov // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2019. N.2, -s.21-24
32. Мамедова, Т.Н. Вирусный гепатит С у больных раком молочной железы: патогенетические и клинические аспекты. // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, -2019. N.3, -s.72-75
33. Мамедова, Т.Н. Общая стратегия лечения больных раком молочной железы, инфицированных вирусом гепатита С./ Milli Dirçəliş gününə həsr olunmuş Milli Onkologiya Mərkəzinin gənc alim və mütəxəssislərin elmi-praktiki konfransının tezisləri. -Баку, -2019, - s.15
34. Мамедова, Т.Н. Субклиническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, ограничивающий возможности лечения больных раком молочной железы. / Т.Н.Мамедова, М.К.Мамедов // Медицинский Ж.(Минск), -2020. N.1, - с.87-94
35. Metodik Tövsiyə: Əliyev, С.Ə., İsayev, İ.H., Məmmədov, M.Q., Qiyasbəyli, S.R., Rəhim-zadə, S.E., Zeynalov, R.S., Xələfova, T.N., Rəhimov, A.A., Məmmədova, T.N. Əhmədov, Y.A. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С в онкологической клинике: стратегия и тактика диагностики и лечения инфицированных больных". Metodik Tövsiyə, Bakı, 2020. 53 s.

İxtisarlarnın siyahısı:

SVX-süd vəzisi xərçəngi

HC-hepatit C

HCV – hepatit C virusu

HBV – hepatit B virusu

KT-kimyaterapiya

ŞT-şüa terapiyası

BŞ-bədxassəli şiş

XHC-xroniki hepatit C

İFN-alfa-interferon

İFM-immunofərment metod

VƏM-virusəleyhinə müalicə

AlAT – alanin-aminotransferaza

AsAT – aspartat-aminotransferaza

Dissertasiyanın müdafiəsi 17 dekabr 2021-ci il saat 14⁰⁰ da Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdindəki FD 1.02 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1122, Bakı şəh., H.Zərdabi küç., 79 B

Dissertasiya ilə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları aak.gov.az rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat 12 noyabr 2021-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 05.11.2021

Kağızın formatı: 60x84^{1/6}

Həcm: 36 327

Tiraj: 30 nüsxə