

*AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA  
VƏ HƏMMƏRZ ELMLƏR JURNALI*  
AZERBAIJAN JOURNAL OF ONCOLOGY  
AND RELATED SCIENCES



Cild  
Volume  
Tom

11

2004

№ 1

BAKI-BAKU-BAKY

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

ONKOLOJİ ELMİ MƏRKƏZ

ONKOLOQLARIN ELMİ CƏMIYYƏTİ

# AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA VƏ HƏMMƏRZ ELMLƏR JURNALI

\*

AZERBAIJAN JOURNAL OF ONCOLOGY AND RELATED SCIENCES

\*

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ ЖУРНАЛ ОНКОЛОГИИ И СМЕЖНЫХ НАУК

\*

Yarım illik Elmi-praktiki jurnal	Полугодовой Научно-практический журнал	Semi-annual Scientific-practical Journal
1994-cü ildə yaradılıb	Основан в 1994 г.	Established in 1994
Təsisçi: Azərbaycan Respublikası Onkoloji elmi mərkəz	Учредитель: Национальный центр онкологии Азербайджанской Республики	Founder: National center of oncology of Azerbaijan Republic

**Cild**

**Volume 11**

**2004**

**No. 1**

**Том**

**BAKİ-BAKU-BAKY**

© All rights reserved

<b>BAŞ REDAKTOR</b> Əliyev Camil	<b>EDITOR-IN-CHIEF</b> Aliyev Jamil	<b>ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР</b> Алиев Д.А.
<b>Baş redaktorun müavini</b> Məmmədov Murad	<b>Deputy of editor-in-chief</b> Mamedov Murad	<b>Заместитель главного редактора</b> Мамедов М.К.
<b>Məs'ul katib</b> Baxşəliyeva Nazifə	<b>Responsible secretary</b> Bakhshaliyeva Nazifa	<b>Ответственный секретарь</b> Бахшалиева Н.А.
<b>REDAKSIYA HEYYƏTİ</b>	<b>EDITORIAL BOARD</b>	<b>РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ</b>
Rəhimov Rəhim Əli-zadə Vaqif Cəfərov Rəsim İsayev İsa Mərdanlı Fuad Kərimov Əflatun Zeynalov Rəsim	Rahimov Rahim Ali-zadch Vagif Jafarov Rasim Isayev Isa Mardanly Fuad Kerimov Aflatun Zeynalov Rasim	Рагимов Р.Н. Али-заде В.А. Джафаров Р.Д. Исаев И.Г. Марданлы Ф.А. Керимов А.Х. Зейналов Р.С.
<b>Texniki redaktor</b> Həsənova Natalya	<b>Technical editor</b> Hasanova Natalya	<b>Технический редактор</b> Гасанова Н.Н.

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ -  
ТЕНДЕНЦИЯ ИЛИ НЕОБХОДИМОСТЬ?

Д.А.Алиев, И.Н.Мусаев, Р.С.Зейналов  
Онкологический научный центр, г.Баку

*"Величина, которая может быть измерена,  
делает измеремым то, что нельзя измерить"*  
Галилео Галилей

Изучение качества жизни является сравнительно новой областью клинических исследований. Данный термин впервые появился в Index Medicus в 1977 г. и в настоящее время широко используется в медицине большинства зарубежных стран [7].

Универсального определения качества жизни не существует. По мере развития человеческого общества отношение к этому понятию изменялось и будет изменяться в будущем. Каждое следующее поколение, выдвигая свои требования к жизни, само определяет критерии ее "нормальности" и "качественности". Тем не менее, Всемирной организацией здравоохранения была проделана большая исследовательская работа по выработке основополагающих критериев качества жизни человека на ближайшие 100 лет. По определению ВОЗ, качество жизни, связанное со здоровьем, - это не просто отсутствие болезни, а сочетание физического, психического и социального благополучия [8]. В соответствии с этим, выделяют три основные сферы человеческой жизнедеятельности для проведения оценки качества жизни:

- ♦ физическая сфера, отражающая такие факторы, как боль, способность к движению, выполнение повседневных задач и т. д.
- ♦ психическая сфера, отражающая чувственное восприятие, счастье, самоуважение, тревогу и т. д.
- ♦ социальная сфера, отражающая взаимодействие с другими людьми в социальной сфере, дружбу, степень одиночества и т. д.

Кроме того, дополнительно выделяют три второстепенные сферы жизнедеятельности человека:

- уровень самостоятельности (работоспособность, зависимость от лекарств и лечения)
- окружающая среда (благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации и т. д.)
- духовность (религия, личные убеждения)

Существуют некоторые различия в оценке качества жизни в Европе и США. В Европе под этим термином подразумевают интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования [4]. В то же время, американские исследователи определяют качество жизни как физическое, эмоциональное, социальное, финансовое и духовное благополучие [8].

Резко возросший в последние годы интерес к изучению качества жизни в медицине объясняется многими факторами:

- ♦ повышенным вниманием к отдаленным результатам лечения. В настоящее время терапевтические возможности современных лечебных воздействий неуклонно возрастают, что находит отражение в улучшении непосредственных результатов. В то же время, реального улучшения отдаленных результатов при целом ряде хронических заболеваний и, в том числе при онкологической патологии, не наблюдается. В этой связи, при изучении конечных результатов лечения пациентов хроническими заболеваниями критерий качества жизни приобретает ключевое значение [2,16].

- ♦ растущей долей хронических заболеваний, при которых целью терапии, как правило, является улучшение функции, а не излечение.

- ♦ невозможностью проведения сравнительного анализа между стоимостью и эффективностью различных методов лечения без использования таких критериев, как качество жизни. Одни только количественные "биологические" параметры эффективности проводимой терапии (5-летняя безрецидивная выживаемость, частота объективных эффектов, продолжительность ремиссии и др.) при анализе

соотношения материальных затрат на лечение и полученным эффектом не дают необходимой информации. Например, в тех случаях, когда при использовании двух различных по своей стоимости методов лечения достигается равноценный или почти равноценный эффект, качество жизни становится весьма информативным, а порой, и решающим критерием. Это обусловлено тем, что понятие качество жизни включает в себя и материальное благополучие пациента [3].

♦ необходимостью определения приоритетов в развитии конкретных областей современного здравоохранения и здравоохранения будущего. Критерий качества жизни, при этом, позволит проводить более достоверный анализ результатов решения поставленных здравоохранительских задач [1].

В онкологии оценка качества жизни больных играет особо важную роль. Примерно половина всех исследований после 1980 г. по оценке качества жизни связана с анализом различных методов лечения онкологических больных. С 1990 по 1995 гг. в разных странах проведено 156 многоцентровых рандомизированных исследований, в которых, наряду с традиционными параметрами, оценивалось и качество жизни пациентов онкологическими заболеваниями [6,11,13]. Эти исследования были выполнены в 30 странах, главным образом, в Северной Америке и Европе. Небольшая часть подобных работ проведена в странах Азии и в Австралии. По результатам упомянутых исследований в периодической литературе опубликовано 980 статей [9]. В странах СНГ, и в том числе в Азербайджане, число работ, посвященных изучению качества жизни больных хроническими заболеваниями, и в частности, онкологической патологией, крайне мало. Это свидетельствует о недостаточном внимании исследователей к важнейшей проблеме здравоохранения.

В настоящее время во всех многоцентровых рандомизированных исследованиях в области онкологии при оценке эффективности лечения, наряду с традиционными клиническими критериями (непосредственный эффект лечения, 5-летняя безрецидивная выживаемость и др.), изучение качества жизни является обязательным условием. Свидетельством этого является резолюция, принятая в 1990 г. на конференции Национального Института Рака США и Американского Общества Клинической Онкологии: качество жизни - второй по значимости критерий оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным, чем первичный "опухолевый ответ".

В рандомизированных исследованиях качество жизни может быть дополнительным или основным критерием оценки эффективности терапии в зависимости от целей, задач и результатов протокола. Качество жизни оказывается основным критерием в том случае, когда не выявлены достоверные различия в выживаемости между группами больных, включенных в протокол рандомизированного исследования. В этом случае именно на основании данных о качестве жизни может быть сделан выбор оптимальной программы лечения больных.

Одним из классических примеров выбора оптимальной стратегии терапии на основании данных исследования качества жизни является лечение больных саркомами мягких тканей [10,15]. Естественно предположить, что данный показатель у больных, которым проведено хирургическое вмешательство с сохранением конечности с последующей лучевой терапией, лучше, чем у больных после ампутации конечности. Однако, многоцентровые рандомизированные исследования по лечению больных саркомами мягких тканей нижних конечностей, проведенные в США в 80-е годы, показали, что качество жизни в группе больных, которым проведена ампутация, не хуже, чем у больных, у которых была удалена опухоль и в дальнейшем проведено облучение. Кроме того, выявлены достоверно значимые различия между группами, свидетельствующие о том, что у больных после ампутации наблюдались менее выраженные нарушения в сексуальной и эмоциональной сфере. Полученные результаты побудили исследователей к изучению роли и объема хирургического вмешательства, значению химио- и симптоматической терапии в лечении сарком мягких тканей. В дальнейшем это привело к формированию новых подходов в лечении больных саркомами мягких тканей.

Итогом активной работы международных исследовательских групп на протяжении последних десятилетий стал консенсус, касающийся стандартизованного сбора мнений пациентов о своем здоровье, как мониторинга результатов деятельности органов здравоохранения. Это привело к созданию многочисленных инструментов для оценки качества жизни. В настоящее время существует более 400 таких инструментов (шкалы и опросники), которые можно разделить на две большие группы:

- общие, направленные на оценку здоровья населения, в целом, независимо от патологии
- специальные - для конкретных заболеваний.

Преимущество общих инструментов состоит в том, что их валидность установлена для различ-

ных нозологий, что позволяет проводить сравнительную оценку влияния разнообразных медицинских программ на качество жизни как отдельных субъектов, так и всей популяции. Недостатком таких инструментов является их неадекватная чувствительность к изменениям состояния здоровья пациентов в рамках отдельно взятого заболевания. Поэтому общие инструменты целесообразно применять для оценки тактики здравоохранения, в целом, и при проведении эпидемиологических исследований.

Специальные инструменты сфокусированы на конкретной нозологии и ее лечении. Они позволяют уловить изменения в качестве жизни пациентов, происходящие за относительно короткий промежуток времени (обычно 2-4 недели). Специальные инструменты применяются для оценки эффективности конкретного метода ведения данного заболевания и, чаще всего, их используют при клинических испытаниях различных фармакологических препаратов.

Среди общих и специальных инструментов оценки качества жизни наиболее общеприняты и распространены опросники, представляющие собой список вопросов, на которые пациент в короткий промежуток времени должен дать соответствующий ответ.

Как правило, опросники охватывают состояние всех основных сфер жизнедеятельности пациента. Однако, выведение единого цифрового показателя при анализе опросников является очень сложным процессом, требующим дополнительного привлечения современных компьютерных технологий. Каждый ответ пациента подвергается расшифровке с последующим переводом в числовое значение, которое затем вводится в формулу, разработанную специально для каждого опросника. В конечном итоге при обработке каждого опросника должно быть получено число, соответствующее состоянию качества жизни пациента. А изменение данного показателя в процессе лечения является тем сам критерием, по которому оценивается влияние вида и метода терапии на качество жизни больных.

Разработка методов изучения качества жизни, в частности - опросников, представляет собой трудоемкий процесс, отнимающий много лет. Так, например, короткая форма 36 (SF36) разрабатывалась в течение 10 лет. В связи с многогранностью и сложностью этого процесса в США и европейских странах созданы специализированные центры, занимающиеся разработкой и адаптацией таких опросников.

В настоящее время с целью изучения качества жизни при проведении исследований в области онкологии имеется большое количество опросников. Однако, только два из них являются наиболее распространенными: европейский опросник EORTC QLQ - C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organisation for Research and Treatment) и американский опросник FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy - General).

EORTC QLQ-C30 используется в многоцентровых рандомизированных исследованиях в Европе, Канаде, а также в ряде протоколов в США. Этот опросник разработан Группой Оценки качества жизни при Европейской Организации по Исследованию и Лечению Рака (EORTC Study Group on Quality of Life) [5,14]. Теоретическая концепция, которая положена в основу данного опросника, состоит в том, что качество жизни является многомерной интегрированной характеристикой жизни человека. У человека с таким тяжелым заболеванием, как злокачественная опухоль, некоторые параметры качества жизни приобретают определяющее значение, их можно идентифицировать и измерить. На основании оценки качества жизни, проведенной самим больным, можно получить интегрально-цифровую характеристику состояния здоровья пациента.

Методологическая основа, на которой базируется опросник EORTC QLQ-C30, включает следующие положения:

1. специфичность;
2. многомерность (то есть наличие нескольких шкал, характеризующих качество жизни);
3. возможность заполнения опросника самим больным;
4. применимость к различным культурам.

Первым опросником, отвечающим данным критериям, явился EORTC QLQ-C36, который был разработан в 1987 г. и относился к опросникам первого поколения. Он включал в себя 36 вопросов, позволяющих оценить состояние здоровья больного по физическому, психологическому и социальному параметрам, общему качеству жизни и симптомам, связанным с болезнью и лечением. В результате усовершенствования и дополнения данного опросника был разработан опросник второго поколения - EORTC QLQ-C30. Он уже апробирован во многих международных клинических исследованиях, которые показали его применимость для различных этнических культур. Кроме того, он отвечает критериям надежности, обоснованности и реализуемости, которые необходимы для опросников, применя-

МЫХ В ОНКОЛОГИИ.

Опросник EORTC QLQ-C30 может применяться с целью оценки качества жизни больных независимо от типа онкологического заболевания. Он включает 30 вопросов и состоит из 5 функциональных шкал (физическое, ролевое, когнитивное, эмоциональное и социальное благополучие), 3 шкал симптоматики (слабость, тошнота/рвота и боль), шкалы общего качества жизни и одиночных пунктов.

В основу американского опросника FACT-G положена концепция и методология, являющаяся основой EORTC QLQ-C30. Современная четвертая версия FACT-G включает 27 вопросов, позволяющих оценить качество жизни по 4 шкалам: физическое, социальное (включая семейное), эмоциональное и функциональное благополучие.

Оба опросника являются модульными, то есть в основу каждого положен модульный подход, согласно которому, имеется базовый опросник (EORTC QLQ - C30 и FACT-G). К базовому опроснику может быть добавлен модуль - несколько дополнительных вопросов, специфичных для, того или иного, вида и локализации опухоли, или программы лечения. Как для FACT-G, так и для EORTC QLQ - C30 разработано большое количество модулей. Базовые опросники, так же, как и многие модули, переведены на различные языки, в том числе и на русский.

Включение оценки качества жизни в онкологические исследования является важным элементом, позволяющим улучшить их достоверность [12]. Данный метод прост, надежен и высоко информативен. Однако, полученные результаты относительно качества жизни могут быть использованы только в том случае, если соблюдены следующие условия: правильная постановка задачи исследования, выбор адекватного опросника, корректный выбор времени проведения опроса.

Таким образом, резюмируя вышесказанное, нужно отметить, что оценка качества жизни больного является надежным, информативным и экономичным методом, позволяющим охарактеризовать состояние здоровья пациента как на групповом, так и индивидуальном уровне. В онкологических исследованиях определение качества жизни является важным критерием определения эффективности лечения и имеет прогностическое значение. В настоящее время в развитых странах ни один лекарственный препарат или метод лечения не проходят клинические испытания без изучения качества жизни больных. Кроме того, оценка качества жизни может помочь врачу индивидуализировать симптоматическую терапию и получить важную для прогноза заболевания информацию. Данные о качестве жизни могут стать основой, на которой будут разработаны реабилитационные программы для онкологических больных.

Авторы сожалеют, что в отечественной литературе, практически, отсутствуют исследования по изучению качества жизни онкологических больных. Мы надеемся, что в будущем изучению этой проблемы в Азербайджане будет оказано более пристальное внимание, и исследователи получат адаптированные для местных условий современные инструменты оценки качества жизни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Елинов И.Н., Комяков И.П., Лазо В.В. Пути повышения качества жизни онкологических больных /Пособие для врачей онкологов и научных сотрудников/. СПб, 1996.
2. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухомое Ю.А. - Онкология, 2000, т.2, с.25-28.
3. Комарова В.П. - Мат-лы VI Росс. онкол. конф., 2001.
4. Aaronson N, et al. - Int.J.Ment. Health, 1994, v.23, p.75-96.
5. Aaronson N, Ahmedzai S., Bergman B. et al. - J.Nat. Cancer Inst., 1993, v.85, p.365-375.
6. Aaronson N., Meyerowitz B., Bard M. et al. - Cancer, 1991, v.67, p.839-843.
7. Cella D. - J.Palliative Care, 1992, v.8, p.8.
8. Cella D. - Oncology, 1996, v.11, p.233-46.
9. Curbow B. et al. - Quality Life Res., 1997, v.6, p.684.
10. Hicks L. et al. - Arch. Phys. Med. Rehabil., 1985, v.66, p.543.
11. Motch C., Begall K. - Quality Life Res., 1997, v.6, p.692.
12. Osoba D. - Quality Life Res., 1992, v.1, p.211-218.
13. Osoba D., Zee B., Pater J. et al. - J. Clin. Oncol., 1997, v.15, p.116-123.
14. Sprangers M. et al. - Quality Life Res., 1993, v.2, p.287-295.
15. Sugarbaker P., Barofsky L., Rosenberg S. et al. - Surgery, 1982, v.91, p.17-23.
16. Tannock I. - New Engl.J.Med., 1987, v.317, p.1534-1535.

#### SUMMARY

#### STUDY OF QUALITY OF LIFE AT ONCOLOGICAL PATIENTS - TENDENCY OR NECESSITY?

*J. Aliev, I. Musayev, R. Zeynalov*

In this article considered the concept of quality of life, methods of an assessment and necessity of use in oncology.

\*\*\*

## ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Д.А.Алиев, Р.С.Зейналов*  
*Онкологический научный центр, г.Баку*

Рак молочной железы (РМЖ) уникален по своей чувствительности к гормональным воздействиям. Развитие эндокринной терапии в последние два десятилетия позволило добиться значительного прогресса в лечении РМЖ. В частности, в течение последних 15 лет в США и ряде стран Европы отмечается значительное снижение смертности от РМЖ [1]. Большинство исследователей связывают этот процесс с ранним выявлением заболевания и широким внедрением в клиническую практику эффективных препаратов для адъювантной гормональной терапии операбельных форм РМЖ [5]. В первую очередь, к ним относятся ингибиторы ароматазы, новые антиэстрогены и регуляторы рецепторов эстрогенов.

Убедительные доказательства значения и эффективности гормонотерапии в адъювантном лечении операбельного РМЖ приведены в общем обзоре Оксфордской группы за 1998 г. Основываясь на мета-анализе информации о 37000 больных из 55 онкологических центров, было показано, что 5-летнее адъювантное лечение тамоксифеном сокращает частоту рецидивирования на 47%, а смертность - на 26%. В исследованиях с 1-, 2- и 5-летним адъювантным применением тамоксифена наблюдалось пропорциональное сокращение рецидивирования заболевания на 21%, 29% и 47%, соответственно. В те же сроки адъювантный прием тамоксифена приводил к пропорциональному сокращению смертности на 12%, 17% и 26%, соответственно [5]. Следует отметить, что эти благоприятные эффекты наблюдались независимо от возраста и менопаузального статуса больных.

Несмотря на огромное разнообразие методов гормонотерапии (хирургические, лучевые, лекарственные), имеющихся в настоящее время в арсенале онкологов, все они основаны на одной идее - идее эстрогензависимости РМЖ, и среди них можно выделить два основных направления:

- методы, направленные на прекращение или торможение продукции эстрогенов в организме больной РМЖ;
- методы, включающие использование препаратов, конкурирующих с эстрогенами за контроль над опухолевой клеткой.

Роль эстрогенов в индукции РМЖ. Эстрогены тесно связаны с развитием значительной части случаев РМЖ [44]. Патогенетическая роль эндогенных эстрогенов в развитии и прогрессировании РМЖ в настоящее время не вызывает сомнений. Имеется много свидетельств вовлечения эстрогенов в индукцию РМЖ, но точные механизмы продолжают находиться на стадии изучения. Результаты многочисленных экспериментальных исследований (на животных и культуре тканей) достаточно убедительно доказывают, что эстрогены являются факторами роста для клеток РМЖ. Введение экзогенных эстрогенов вызывает опухоли молочной железы у грызунов, а кастрация и антиэстрогены, наоборот, способны ослабить канцерогенный эффект ДМБА и НММ [25,31]. Интересен тот факт, что спонтанное развитие РМЖ у грызунов значительно ограничивается введением им ингибитора ароматазы фаздрозола, который в дозе 1,25 мг/кг оказывается весьма эффективным [27]. В культуре тканей MCF-7 (клеточная линия, выделенная из плеврального выпота больной РМЖ) также регистрируется стимулирующий эффект эстрогенов. В частности, добавление физиологической концентрации эстрадиола значительно повышает пролиферативную активность клеток этой линии. Все это вместе взятое подтверждает важность эстрогенов как фактора, вовлеченного в процесс индукции опухоли молочной железы у животных.

Сведения, позволяющие прийти к аналогичному выводу, имеются и в отношении женщин. Так, например, раннее наступление менархе и поздняя менопауза, приводят к длительной эстрогенной экспозиции и, тем самым, повышают риск развития РМЖ. Доказательством высокой степени значимости длительной эстрогенной экспозиции в развитии РМЖ у женщин являются результаты целого ряда эпидемиологических исследований. Эти исследования позволили установить, что повышение, в среднем, на 20% уровня эстрадиола в крови у женщин в менопаузе является существенным фактором риска развития у них РМЖ. Как правило, РМЖ у этих женщин развивался через 5-7 лет после определения повышенного уровня эстрадиола в крови [9,21,28,66,71]. Ожирение как фактор риска также объ-



является избыточной эстрогенной продукцией в жировой ткани [42]. Присутствие в жировой ткани фермента ароматазы обеспечивает конверсию андрогенов в эстрогены и, тем самым, приводит к длительной эстрогенной экспозиции [38].

Данные об использовании эстрогензаместительной терапии (ЭЗТ) в менопаузе являются важным дополнительным источником информации, подтверждающим роль эстрогенов в индукции РМЖ. Результаты более чем 50 рандомизированных исследований и 6 мета-анализов показали, что при длительности ЭЗТ свыше 5 лет риск развития РМЖ возрастает, примерно, на 30% [19]. Недавно проведенные исследования установили, что включение прогестина в схему ЭЗТ повышает риск развития РМЖ еще в большей степени [18, 42, 55, 60].

"Опасная" роль прогестина подтверждается данными об их способности стимулировать клеточное размножение в ткани молочной железы, свидетельством чего является повышение уровня маркеров Ki 67 и PCNA [30]. О том же говорит сведения, полученные при исследовании маммографической плотности ткани молочной железы у женщин, получавших ЭЗТ в комбинации с прогестинами [26, 39, 52]. У этих пациенток плотность молочной железы увеличивается за счет паренхиматозной (железистой) ткани и ее возрастание (на 16,4-23,5%) отмечается, преимущественно, у женщин, принимавших эстрогены и прогестин. Прием только "чистых" эстрогенов повышает плотность молочной железы, примерно, на 3,5% [26]. Таким образом, прежняя точка зрения об антипролиферативном влиянии прогестина на молочную железу, очевидно, нуждается в пересмотре.

Важным свидетельством роли эстрогенов в модификации риска развития РМЖ являются данные о том, что снижение продукции эстрогенов сопровождается снижением заболеваемости [24, 67]. В одном из исследований оценивалась частота развития РМЖ у женщин, которые подверглись билиатеральной овариэктомии в возрасте до 35 лет. Группой сравнения служили женщины, подвергшиеся односторонней овариэктомии в том же возрасте. Спустя 20 лет от начала наблюдения частота РМЖ в группе с билиатеральной овариэктомией оказалась на 75% ниже, чем в группе с односторонним удалением яичников. В другом исследовании было показано, что длительность прослеживания и время проведения двусторонней овариэктомии - критические факторы, позволяющие говорить о роли эстрогенов в патогенезе РМЖ [24,67]. Хотя все эти наблюдения, нередко, представляются как дискуссионные, есть все основания полагать, что фактор, продуцируемый в яичниках (скорее, всего эстрадиол), действительно имеет отношение к канцерогенезу в ткани молочной железы.

Источники эстрогенов. В силу изложенного, очень важно определить те источники, благодаря которым опухолевая ткань снабжается эстрогенами. При сохраненном менструальном цикле они синтезируются, главным образом, яичниками, хотя в отдельные периоды цикла также имеет место внеяичниковая продукция эстрогенов [35]. После менопаузы яичники прекращают продуцировать эстрогены, но, при этом, они производят относительно большие количества андрогенов, которые вместе с андрогенами надпочечникового генеза служат в качестве предшественников для синтеза эстрогенов под влиянием фермента ароматазы в периферических тканях [8,34]. Эти ткани включают в себя жировую, мышечную, кожу, печень, а у больных раком молочной железы - и саму опухоль [37, 48, 51, 61].

Основными детерминантами процесса образования эстрадиола являются фермент ароматаза и ее субстраты - тестостерон и андростендион. Главными этапами в цепи метаболизма эстрогенов в организме являются: исходное превращение холестерина в прегненолон и прогестерон и, соответственно, синтез из них дегидроэпандростерона или андростендиона. Завершается синтез эстрогенов уникальной реакцией ароматизации андростендиона и тестостерона с образованием эстрона и эстрадиола, соответственно [65]. При этом, ароматизация андростендиона и тестостерона катализируется микросомальным ферментным комплексом - ароматазой. Предполагается, что процесс ароматизации включает минимум три окислительные реакции и все они зависят от цитохрома P-450.

Ароматаза является ключевым и конечным ферментом в биосинтезе эстрогенов и кодируется одним геном семейства цитохромов P-450, обозначаемым как CYP19 [2]. Исследования в области молекулярной генетики позволили выяснить, что экспрессия ароматазы регулируется при участии альтернативных промоторов, характеризующихся различной тканевой специфичностью. В частности, описан плацентарный промотор, промоторы, характерные для жировой ткани, нормальной ткани молочной железы, кожи и др. [3, 13].

С возрастом активность ароматазы в периферических тканях, нередко, увеличивается и коррелирует с возрастными изменениями гормонального статуса женщины [2,4,13,15]. Необходимо отметить, что возрастное усиление синтеза эстрогенов в периферических тканях можно рассматривать как ком-

пенсаторный процесс, позволяющий организму в какой-то степени избежать таких осложнений дефицита эстрогенов, как остеопороз, патология сердечно-сосудистой системы, нарушения липидного обмена и др. [2, 15].

Доказательства возможности синтеза эстрогенов в опухоли и жировой ткани молочной железы. Возможность синтеза эстрогенов в опухоли и жировой ткани молочной железы имеет особое значение для понимания механизма индукции РМЖ. В настоящее время имеется достаточно доказательств того, что эстрогены могут синтезироваться как в опухолях, так и в жировой ткани молочной железы. Эти данные получены на основании инкубации гомогенатов опухолей с мечеными андрогенами, а также из аналогичных исследований, проводившихся с микросомальными фракциями или культурами фибробластов, выделенными из жировой ткани молочной железы [47,48,51,62,63]. Активность ароматазы в этом материале довольно низка, но не уступает таковой в других периферических тканях [7, 48]. Дополнительные расчеты показали, что потенциал этой системы в отношении продукции эстрогенов находится на пикомолярном уровне [45].

Доказательства того, что синтез эстрогенов может реализоваться *in situ*, получены также в исследованиях, в которых проводилась инфузия меченых андрогенов и затем изучалась радиоактивность эстрогенных фракций, экстрагированных из ткани молочной железы. Оказалось, что в большинстве случаев полученные данные превосходили те, которые могли бы быть получены, если бы эстрогены попадали в молочную железу путем захвата из общей циркуляции [32, 50]. Кроме того, концентрации эстрогенов в венозной крови, оттекающей от молочной железы, была выше, чем в общей циркуляции или в артериальной крови [68].

Представляется весьма интересным, что хотя уровень эстрадиола в крови значительно снижается в менопаузе, в ткани молочной железы этого не происходит [69, 70]. Предположительно это может быть объяснено или захватом эстрогенов из общей циркуляции против тканевого градиента, или их локальным биосинтезом [32, 46, 50]. По данным ряда авторов, роль того и другого, механизма в разных опухолях может варьировать. В меньшей части опухолей (примерно в 15% случаев) эндогенный биосинтез эстрогенов не происходит. Однако, в большинстве наблюдений этот процесс имеет место и в 40% новообразований и он превалирует.

Несколько экспериментальных исследований также указывает на важность и масштабы эстрогенообразования *in situ* в ткани молочной железы. Эти исследования, основанные на определении активности ароматазы и экспрессии ее мРНК с применением иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов, убедительно показали, что эстрогены, образуемые локально в молочной железе, обладают биологическим эффектом.

Значение ароматазы в ткани молочной железы. На протяжении последних лет группа исследователей, используя радиометрический метод и метод прямой изоляции продукта реакции для определения активности ароматазы, показали присутствие этого фермента в ткани РМЖ [11, 36, 49]. Иммуногистохимические исследования позволили определить, что ароматаза в молочной железе может способствовать аутокринной или паракринной регуляции роста опухоли [10, 22, 56].

Существует определенная противоречивость в отношении того, локализуется ли ароматаза в эпителиальных или в окружающих их стромальных клетках. Стромальные клетки, изолированные из опухолей молочной железы, характеризуются высокой активностью ароматазы, которая может стимулироваться (с 10000-кратным увеличением) комбинацией дексаметазона, форболового эфира и цАМФ [59]. При этом, активность ароматазы выше в тех участках опухоли, где выше доля стромальных клеток [14,56], что в совокупности указывает как на важность присутствия ароматазы в ткани РМЖ, так и на значимость стромального компонента.

Факторы, регулирующие периферическую ароматизацию и локальный биосинтез эстрогенов, изучены недостаточно. Интересные данные в этом плане были получены в экспериментах, в которых использовались клеточные линии - "дериваты" опухолей молочной железы и маммарной жировой ткани. Установлено, что соединения, действующие через систему цАМФ, простагландин E2, сигнальную систему JAK-STAT, могут стимулировать активность ароматазы. К числу индукторов этого фермента относятся также интерлейкин-6 и фактор некроза опухолей-альфа [16, 40, 48, 54, 64, 73]. Экстракты опухолей, содержащие ростовые факторы и цитокины, индуцируют активность ароматазы в культурах фибробластов, полученных из жировой ткани молочной железы [46]. Установлено также, что активность ароматазы наиболее высока в материале из того квадранта, в котором локализуется опухоль.

Свидетельства в пользу существования системы локального контроля эстрогенообразования по-

лучены и при анализе мРНК транскриптов. Так, хотя и признается, что на уровне белковой молекулы "разновидностей" ароматазы выявить не удастся, обнаружены ее множественные РНК транскрипты, которые отличаются природой 1-го (нетранслируемого) экзона и характеризуются тканеспецифичностью [29, 43]. В этом отношении выявлены определенные различия как между отдельными опухолями молочной железы, так и между опухолями и нормальной тканью, причиной чего может быть процесс переключения (switching) промоторов [16, 61].

Дополнительные доказательства роли ароматазы в локальном синтезе эстрогенов получены в исследованиях, проведенных на бестимусных ("голых") мышах. В частности, на этой модели изучался вопрос о сравнительной важности захвата эстрогенов опухолью из крови и их локального биосинтеза [72]. Клетки MCF-7, подвергнутые трансфекции с участком ДНК, содержащим ген ароматазы, трансплантировали на один бок кастрированных "голых" мышей. На другую сторону туловища животных трансплантировали те же клетки, но не подвергнутые трансфекции. Введение андростендиона не усиливало роста последних (так как в них не было ароматазы), но существенно стимулировало рост опухолевых клеток, содержащих ароматазу, подтверждая, тем самым, ее биологическое значение. Ингибитор ароматазы 4-гидроксиандростендион блокировал рост опухолевой ткани только с той стороны, куда был трансплантирован материал, содержащий ароматазу, и способный к эстрогенообразованию (что подтверждалось и определенным внутритканевым содержанием эстрадиола) [72]. Необходимо отметить, что введение андростендиона больше влияло на внутритканевое содержание эстрадиола, чем подсадка животным пилуль с эстрогеном. Это также подтверждает более важную значимость локального синтеза эстрогенов, по сравнению с их захватом из циркуляции.

Если гипотеза о том, что внутритканевое образование эстрогенов более важно для роста опухолевой ткани, чем захват этих гормонов из общей циркуляции, верна, то локальное эстрогенообразование следует рассматривать как важнейший детерминирующий фактор эстроген-индуцированного канцерогенеза. Не исключено также, что сама концентрация эстрадиола в ткани молочной железы является более важным фактором развития опухолей этого органа, чем содержание эстрадиола в крови. В то же время, необходимо отметить, что содержание эстрадиола в крови также обладает определенной предсказательной силой [9, 17, 21, 28, 66, 71].

Механизм эстрогениндуцированного канцерогенеза. Изложенное заставляет задуматься о том, как эстрадиол вызывает опухоли молочной железы. Существуют две основные теории, связывающие эстрогены с канцерогенезом в молочной железе: концепция усиленной пролиферации и концепция образования стабильных и нестабильных аддуктов ДНК под влиянием метаболитов эстрогенов.

Усиленная клеточная пролиферация, индуцированная эндогенными или экзогенными эстрогенами, сопровождается пропорциональным увеличением числа мутаций [53]. В этих условиях время, необходимое для репарации повреждений, становится более ограниченным. Помимо этого, одноцепочечная ДНК, возникающая в процессе клеточного деления, более чувствительна к повреждениям, чем двухцепочечная. В современных взглядах на механизм образования эстрогениндуцированных опухолей эта точка зрения является наиболее распространенной. В то же время, существует и другая концепция, в которой основное значение возникновению и поддержанию опухолевого роста приписывается образованию генотоксических метаболитов эстрогенов.

В соответствии с этой концепцией считается, что эстрадиол превращается в 4-ОН-эстрадиол и затем - в эстроген-хиноны. Последние связываются с гуанином и под влиянием фермента гликозидазы вычлняются из ДНК. При этом, образуются конъюгаты N-7-гуанин хинона или N3-аденин хинона. Оставшийся после этих преобразований сегмент ДНК может в процессе репликации подвергаться точечным мутациям (G/T или A/T). В дополнение хиноны могут под влиянием хинонредуктазы вновь восстановиться с образованием 4-гидроксиэстрадиола. Последний в сочетании с 3,4-эстрадиол хиноном может принимать участие в специальном редокс-цикле, в процессе которого происходит образование свободных радикалов и, как следствие - повреждение ДНК. Важно подчеркнуть, что оба эти механизма (усиленная клеточная пролиферация и генотоксический эффект метаболитов эстрадиола) могут действовать в синергической или аддитивной манере.

Критика второй (генотоксической) концепции сводится к тому, что концентрации генотоксических метаболитов эстрогенов должна быть недостаточной для индукции биологически значимых эффектов. Однако, необходимо отметить, что эта критика основана на определении уровня эстрадиола в плазме, а не в ткани молочной железы. В то же время, при возможности синтеза эстрадиола непосредственно в молочной железе, его концентрация там может быть значительно выше, чем в крови. В

частности, это подтверждается тем, что содержание эстрадиола в молочной железе у женщин, находящихся в менопаузе, и у женщины с сохраненным менструальным циклом находится на одинаковом уровне, при том, что концентрация эстрадиола в крови у последних в 10-50 раз выше [41, 69].

Исходя из изложенного, логично предположить, что гиперэкспрессия ароматазы и последующий синтез эстрогенов непосредственно в молочной железе может быть причиной развития новообразований органа. В случаях гиперэкспрессии ароматазы внутриканевая концентрация эстрадиола должна быть достаточной для его трансформации в биологически значимое количество метаболитов с генотоксическими свойствами. В конечном итоге это может способствовать развитию опухолей молочной железы и поддержанию их роста [45].

Имеются некоторые косвенные свидетельства в пользу справедливости такого предположения. Во-первых, активность ароматазы в жировой ткани больных РМЖ, нередко, выше, чем у больных с изменениями доброкачественной природы [45]. Далее, активность и экспрессия гена ароматазы выше в тех квадрантах молочной железы, в которых локализуется сама опухоль [14, 45]. При этом, однако, не ясно, предшествуют ли эти сдвиги развитию новообразования или являются его следствием и результатом воздействия факторов, продуцируемых самой опухолью.

Таким образом, активность ароматазы может быть обнаружена при исследовании *in vitro* и *in vivo* в большинстве опухолей молочной железы и в жировой ткани этого органа. Вклад этой активности в итоговый показатель внутриканевого содержания эстрогенов варьирует, но, в большинстве случаев, является его главным источником, способным поддерживать рост гормонозависимых опухолей. Факторы, регулирующие активность ароматазы в молочной железе, окончательно не установлены. Среди них весьма вероятно участие ростовых факторов и цитокинов, действующих в ауто- и паракринной манере.

Ингибиторы ароматазы. Процесс внутриканевой продукции эстрогенов в молочной железе чувствителен к влиянию ингибиторов ароматазы, в особенности к их новой генерации, эффективно подавляющих активность фермента и накопление эстрогенов в ткани [57, 58]. В результате это может быть ведущей причиной противоопухолевых эффектов ингибиторов ароматазы. Особенности механизма эстрогениндуцированного канцерогенеза дают основания для широкого использования ингибиторов ароматазы с целью предупреждения и лечения РМЖ. Хотя, естественно, для подтверждения эффективности ингибиторов ароматазы и их преимуществ, по сравнению с другими методами гормонотерапии (антиэстрогены, прогестины), при лечении РМЖ необходимы дополнительные экспериментальные и клинические исследования.

Препараты группы ингибиторов ароматазы классифицируются на суицидные и конкурентные, стероидные и нестероидные, селективные и неселективные (таблица 1).

Суицидные ингибиторы (инактиваторы) связываются с ароматазой необратимо, тогда как конкурентные (ингибиторы) временно блокируют активную часть фермента. Все суицидные ингибиторы ароматазы имеют стероидную природу, конкурентные - могут быть как стероидными, так и нестероидными и имидазольными производными. В целом, стероидные ингибиторы более специфичны, но имеют стероидные агонистические побочные эффекты.

Селективные ингибиторы ароматазы блокируют только конверсию андростендиона в эстрон и тестостерона - в эстрадиол. Препараты неселективной группы дополнительно блокируют синтез альдостерона, кортизола и андростендиона, то есть, по сути, вызывают химическую адреналэктомию.

Первым представителем ингибиторов ароматазы является аминоглютетимид. Аминоглютетимид

**Таблица 1. Классификация ингибиторов ароматазы**

	ИНАКТИВАТОРЫ (суицидные)	ИНГИБИТОРЫ (конкурентные)
	Стероидные	Нестероидные
Первое поколение	4-гидроксиандростендион (лентарон, форместан)	Аминоглютетимид (маммомит, ориметен)
Второе поколение	Пломестан	Роглетимид Фарозол Воропи
Третье поколение	Экземестан(Аромазин®)	Летрозол(Фемара®) Анастрозол(Аримидекс®)

мид - это производное глутетимида и первоначально (около 20 лет назад) использовался в качестве противосудорожного препарата в детской практике. Однако, у детей были зарегистрированы случаи развития надпочечниковой недостаточности, что послужило причиной отказа от его использования. Позже была установлена его способность подавлять синтез кортикостероидов, и с 70-х гг. прошлого столетия он применяется в онкологии.

Появление аминоглютетимида, вызывающего лекарственную адреналэктомию, значительно расширило возможности гормонотерапии РМЖ и позволило отказаться от хирургического удаления надпочечников.

Механизм действия аминоглютетимида заключается в блокировании нескольких цитохромов P-450, имеющих ключевое значение для стероидогенеза в надпочечниках. В результате действия препарата подавляется конверсия холестерина в предниолон и далее - в андростендион, что блокирует весь стероидогенез в надпочечниках и жировой ткани. При диссеминированном РМЖ эффективность аминоглютетимида равна, в среднем, 31% с колебаниями от 16% до 43% и продолжительностью ремиссии 11-14 месяцев (применялся как препарат 3-й линии после антиэстрогенов и прогестинов) [6].

Аминоглютетимид обладает целым рядом побочных эффектов, лимитирующих его использование и отодвигавших до последнего времени группу ингибиторов ароматазы на третье место по очередности использования (после антиэстрогенов и прогестинов). Наиболее клинически значимыми побочными проявлениями аминоглютетимида являются увеличение массы тела, развитие лекарственного синдрома Иценко-Кушинга, тошнота и рвота, сонливость, головокружения, кожная сыпь, общая слабость, судороги в мышцах ног, потливость, ощущения приливов, отеки и др. Побочные реакции при использовании аминоглютетимида наблюдаются, как правило, в начале терапии и носят транзиторный характер. Небольшие дозы препарата (500 мг/сут) являются эффективными и обладают меньшей токсичностью. Одним из существенных недостатков, затрудняющих использование препарата и являющихся следствием его неселективности, является также необходимость заместительной кортикостероидной терапии. В настоящее время аминоглютетимид из-за токсичности и, главное, из-за необходимости дополнительной терапии кортикостероидами, практически, не применяется.

В отличие от аминоглютетимида, ингибиторы последнего поколения ингибируют только конверсию андростендиона в эстрон и тестостерона - в эстрадиол. Они не оказывают влияния на синтез в надпочечниках альдостерона и кортизола и поэтому не требуют заместительной терапии, как аминоглютетимид.

4-гидроксиандростендион (4-ОНА) (лентарон, форместан) является наиболее изученным стероидным ингибитором первого поколения, необратимо блокирующим ароматазу и обладающим высокой степенью селективности. Это аналог андростендиона, являющегося субстратом ароматазы. Потенциальные возможности 4-ОНА, примерно, в 60 раз превосходят таковые у аминоглютетимида. 4-ОНА на 85% ингибирует процесс ароматизации в периферических тканях, снижая продукцию эстрадиола на 65%. Препарат вводится внутримышечно в дозе 250 мг два раза в неделю или 1000 мг 1 раз в неделю. Эффективность его сравнима с таковой у тамоксифена (33% и 57%, соответственно) [6]. При этом, побочные реакции (ощущения приливов, сонливость, сыпь, транзиторная лейкопения, отечность лица), в основном, носят умеренный характер.

Фарозол является нестероидным селективным ингибитором ароматазы второго поколения, который эффективно блокирует фермент, не влияя существенным образом на содержание адренокортикотропного гормона, альдостерона, гормонов щитовидной железы, и очень незначительно снижает продукцию кортизола. Ощутимое снижение концентрации эстрадиола наступает спустя 1 месяц от начала лечения. При использовании препарата в суточной дозе 2 мг у постменопаузальных больных с диссеминированным РМЖ частота объективных эффектов наблюдается в 16-25% случаев, а время до прогрессирования заболевания составляет - 391 день. Сравнительное рандомизированное исследование показало равную эффективность фарозола и тамоксифена при проведении гормонотерапии 1 линии у постменопаузальных больных диссеминированным РМЖ [23]. Фарозол хорошо переносится больными. При его приеме могут наблюдаться умеренные побочные проявления: тошнота, общая слабость, отсутствие аппетита, ощущение приливов [8].

Наиболее эффективными и перспективными, с клинической точки зрения, являются два представителя ингибиторов ароматазы третьего поколения - анастрозол (аримидекс) и летрозол (фемара), которые уже сегодня широко используются в повседневной практике.

Анастрозол (аримидекс) является нестероидным селективным ингибитором ароматазы третьего

поколения. Препарат быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в крови достигается спустя 2 часа после приема натощак. Метаболизируется анастрозол медленно и, следовательно, имеет сравнительно большой период полувыведения (40-50 ч). Выводится, в основном, с мочой и в меньших количествах - с желчью.

Анастрозол обладает хорошей переносимостью и редко приводит к возникновению ощущения "приливов" и сухости слизистой оболочки влагалища. Препарат может вызывать нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, астению, сонливость, головные боли. Случаи отмены лечения из-за побочных эффектов не превышают 3%.

Известны результаты двух рандомизированных исследований, в которых анастрозол сравнивался с тамоксифеном при проведении 1 линии гормонотерапии диссеминированного РМЖ [12]. Результаты лечения анастрозолом оказались выше, по сравнению с тамоксифеном: частота объективных эффектов составила 59% и 46%, время до прогрессирования заболевания - 11 и 5,7 месяцев. Побочные эффекты в обеих группах были незначительными, а в группе анастрозола встречались значительно реже.

Сравнение эффективности и токсичности анастрозола и мегестрола ацетата при проведении гормонотерапии 2-ой линии (после прогрессирования на тамоксифене) показало, что анастрозол в дозе 1 мг/день обеспечивал достоверно большую продолжительность жизни, по сравнению с мегестролом ацетатом (26,7 и 22,5 месяцев, соответственно) [33].

Летрозол (фемара) является синтетическим производным бензидрилтриазола и относится к нестероидным ингибиторам. Препарат полностью блокирует цитохром P-450 ароматазы и, согласно полученным данным, обладает большей селективностью, по сравнению с аминоглотетимидом, форместаном, флорозолом и анастрозолом.

Способность летрозола ингибировать ароматазу опухолевой ткани приводит к угнетению продукции эстрогенов в опухолевых клетках, где их концентрация в 10-20 раз превышает таковую в плазме.

Рекомендуемая суточная доза летрозола составляет 2,5 мг. Согласно результатам рандомизированных исследований, при использовании этой дозы в качестве гормонотерапии 2-ой линии частота объективных эффектов у постменопаузальных больных диссеминированным РМЖ, получавших ранее антиэстрогены, составляет 24-31%. Это превышает аналогичные показатели при применении аминоглотетимида (12,4%), мегестрола ацетата (16%) и анастрозола (16,7%). Кроме того, летрозол обеспечивает у этих больных большую, по сравнению с другими ингибиторами ароматазы, продолжительность ремиссии и выживаемость [20]. Препарат хорошо переносится и вызывает меньшее число побочных реакций, по сравнению с мегестролом ацетатом и аминоглотетимидом.

Завершившиеся в настоящее время клинические испытания III фазы подтвердили также, что летрозол эффективнее, по сравнению с тамоксифеном, при проведении гормонотерапии 1-ой линии у постменопаузальных больных диссеминированным РМЖ с положительными или неизвестными рецепторами.

Таким образом, новые ингибиторы ароматазы (летрозол и анастрозол) сегодня оттеснили позиции прогестивнов во 2-ой линии гормонотерапии диссеминированного РМЖ, благодаря своей большей эффективности и меньшей токсичности. Не исключено, что в ближайшем будущем летрозол и анастрозол, вытеснив антиэстрогены, станут препаратами 1-ой линии гормонотерапии диссеминированного РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баум М. - Мат-лы VII Российского онкологического конгресса, 2003, с.10-11; 2. Берштейн Л.М. Внеяичниковая продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии), СПб.: Наука, 1998, 172 с.; 3. Берштейн Л.М., Ларионов А.А., Поли Р. и др. - *Вопр. онкол.*, 1999, т.45, № 5, с.504-510; 4. Гумешков Е.Г., Самородникова Л.А., Царлипа Е.В. - *Вопр. онкол.*, 1999, т.45, №2, с.147-152; 5. Семязов В.Ф. - *Вопр. онкол.*, 2001, т.47, №2, с.195-199; 6. Степаня М.Б. - *Практ. онкол.*, 2000, №2, с.12-18; 7. Abul-Hajj Y., Iverson R., Kiang D. - *Steroids*, 1979, v.33, p.205-222; 8. Baird D., Uno A., Melby J. - *J. Endocrinol.*, 1969, v.45, p.135-136; 9. Berrino F., Muti P., Micheli A. et al. - *J. Nat. Cancer Instit.*, 1996, v.88, p.291-296; 10. Bernstein L., Larionov A., Kyshtobayeva A. et al. - *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1996, v.122, p.495-498; 11. Bezvoda W., Mansoor N., Dansey R. - *Oncology*, 1987, v.44, p.345-349; 12. Bonnetere J. et al. - *Eur. J. Cancer*, 1999, v.35, p.313; 13. Bulun S., Noble L., Takayama K. et al. - *Steroid Biochem. Biol.*, 1997, v.61, p.133-139; 14. Bulun S., Sharda G., Rink J. - *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, v.81, p.1273-1277; 15. Bulun S., Zhitoun K., Sasano H. et al. - *Semin. Reprod. Endocrinol.*, 1999, v.17, p.349-358; 16. Chen S., Zhou D., Okubo T. et al. - *Endocrine Related Cancer*, 1999, v.6, p.149-156; 17. Coen P., Kulin H., Ballantine T. - *New. Engl. J. Med.*, 1991, v.324, p.317-322; 18. Colditz G., Rosne B. - *Am. J. Epidemiol.*, 1998, v.147, p.45-48; 19. *Lancet*, 1997, v.350, p.1047-1059; 20. Domberousky P., Smith I., Falkson G. et al. - *J. Clin. Oncol.*, 1998, v.16, №2, p.4-53-461; 21. Dorgan J., Longcope C., Stephenson H. et al. - *Environ. Health Perspect.*, 1997, v.105, p.583-585; 22. Estaban J., Warsi Z., Hanis M. et al. - *Amer. J. Pathol.*, 1992, v.140, p.337-343; 23. Falkson G., Raats J., Falkson H. - *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1992, v.43, p.161-165; 24. Feinleib M. - *J. Nat. Cancer Inst.*, 1968, v.41, p.315-329; 25. Furth J. - *Cancer - a Comprehensive Treatise. Etiology: Chemical and Physical Carcinogenesis*, edn. 2, New York: Plenum Press, 1981, p.89-

134; 26. Greendale G., Reboussin B., Sie A. et al. - *Ann. Int. Med.*, 1999, v.130, p.262-269; 27. Gunson D., Steele R., Chau R. - *Brit. J. Cancer*, 1995, v.72, p.72-75; 28. Hankinson S., Willett W., Manson J. et al. - *J. Nat. Cancer Inst.*, 1998, v.90, p.1292-1299; 29. Harada N., Utsumi T., Takagi Y. - *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1993, v.90, p.11312-11316; 30. Hofseth L., Raafat A., Osuch J. et al. - *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, v.84, p.4559-4565; 31. Hollingsworth A., Lerner M., Lightfoot S. et al. - *Breast Cancer Res. Treat.*, 1998, v.47, p.63-70; 32. James V., Reed M., Adams E. et al. - *Proc. Royal Soc., Edinburgh*, 1989, v.95, p.185-193; 33. Jonat W., Howell A., Blomqvist C. et al. - *Eur. J. Cancer*, 1996, v.32, p.404-412; 34. Judd H., Judd G., Lucas W., Yen S. - *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, v.39, p.1020-1024; 35. Kirschner M., Schneider G., Ertel N. et al. - *Cancer Res.*, 1982, v.42, p.3281-3285; 36. Lipton A., Santen R., Santner S. - *Cancer*, 1992, v.70, p.51-1955; 37. Longcope C. - *Cancer Res.*, 1982, v.42, p.3307-3311; 38. Longcope C., Baker R., Johnston C. - *Metabol.*, 1986, v.35, p.235-237; 39. Lundstrom E., Wilczek B., von Palffy Z. - *Cancer*, 1999, v.77, p.221-227; 40. Macdiarmid F., Wang D., Duncan L. et al. - *Mol. Cell Endocrinol.*, 1995, v.106, p.17-21; 41. Magnusson C., Baron J., Persson I. et al. - *Int. J. Cancer*, 1998, v.76, p.29-34; 42. Magnusson C., Baron J., Correia N. et al. - *Int. J. Cancer*, 1998, v.81, p.339-344; 43. Means G., Kilgore M., Mahendroo M. et al. - *Mol. Endocrinol.*, 1991, v.5, p.2005-2013; 44. Miller W. *Estrogen and Breast Cancer*. Ed. W.R. Miller, R. Landes, Texas, 1996, p.1-24; 45. Miller W. *Steroid metabolism in breast cancer*. Blackwell Scientific Publications, 1986, p.156-172; 46. Miller W. - *Endocrine Related Cancer*, 1997, v.4, p.307-311; 47. Miller W., Anderson T., Jack W. - *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 1990, v.37, p.1055-1059; 48. Miller W., Mullen P., Sourdaine P. et al. - *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1997, v.61, p.193-202; 49. Miller W., O'Neill J. - *Steroids*, 1987, v.50, p.345-349; 50. Miller W., Telford J., Love C. et al. - *Breast*, 1998, v.7, p.273-276; 51. Perel E., Killinger D. - *J. Steroid Biochem.*, 1979, v.10, p.623-627; 52. Persson I., Thurfjell E., Holmberg L. - *J. Clin. Oncol.*, 1997, v.15, p.3201-3207; 53. Preston-Martin S., Pike M., Ross R., Henderson B. - *Environ. Health Perspect.*, 1993, v.101, p.137-138; 54. Purohit A., Ghilchik M., Duncan L. et al. - *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, v.80, p.3052-3058; 55. Ross R., Paganini-Hill A., Wan P., Pike M. - *J. Nat. Cancer Inst.*, 2000, v.9, p.328-332; 56. Santen R., Martel J., Hongland F. et al. - *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, v.79, p.627-632; 57. Santen R., Petroni G. - *Ibid.*, 1999, v.84, p.1875-1881; 58. Santen R., Samojlik E., Wells S. - *Ibid.*, 1980, v.51, p.473-77; 59. Santner S., Pauley R., Tait L. et al. - *Ibid.*, 1997, v.82, p.200-208; 60. Schairer C., Lubin J., Troisi R. et al. - *JAMA*, 2000, v.283, p.485-493; 61. Schweikert H., Milewich L., Wilson J.D. - *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, v.3, p.785-795; 62. Simpson E., Mendelson C. - *Proc. Royal Soc.*, 1989, v.95, p.153-159; 63. Simpson E., Zhao Y., Agarwal V. et al. - *Rec. Progr. Horm. Res.*, 1997, v.52, p.185-213; 64. Singh A., Purohit A., Ghilchik M., Reed M. - *Endocrine Related Cancer*, 1999, v.6, p.139-147; 65. Smak M., Schwens J. - *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1977, v.45, p.1009-1012; 66. Toniolo P., Levitz M., Zeleniuch-Jacquette A. et al. - *J. Nat. Cancer Inst.*, 1995, v.87, p.190-197; 67. Trichopoulos D., MacMahon B., Cole P. - *J. Nat. Cancer Inst.*, 1972, v.48, p.605-613; 68. Van Landeghem A., Poortman J., Dimartino L. et al. - *J. Steroid Biochem.*, 1981, v.14, p.741-747; 69. Van Landeghem A., Poortman J., Nabours M., Thijssen J. - *Cancer Res.*, 1985, v.45, p.2900-2906; 70. Vermeulen A., Deslypere J., Paridaens R. et al. - *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1986, v.22, p.515-525; 71. Wysocki O., Comstock G., Helsing K., Lau H. - *Amer. J. Epidemiol.*, 1987, v.125, p.791-799; 72. Yue W., Wang J., Hamilton C. et al. - *Cancer Res.*, 1998, v.58, p.927-932; 73. Zhao Y., Nichols J., Bulun S. et al. - *J. Biol. Chem.*, 1995, v.270, p.16449-16457.

## SUMMARY

### AROMATASE INHIBITORS: NEW PROSPECTS IN THE BREAST CANCER TREATMENT

*J. Aliev, R. Zeynalov*

Aromatase plays a key role in synthesis of estrogens in adipose tissues and breast tumours. The new generation of selective aromatase inhibitors effectively suppresses activity of an enzyme and accumulation of estrogens in breast tissue. It allows to use them for prophylaxis and treatment of breast cancer.

\*\*\*

## ОПУХОЛЕВЫЕ ПРОТЕАЗЫ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

*А.И. Юсифов*

*Российский Онкологический Научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва*

Около 30% пациентов со злокачественными опухолями в момент постановки диагноза имеют клинически выявляемые метастазы. У остальных 30-40% метастазы имеются в скрытом виде и проявляются в дальнейшем. Таким образом, менее чем одна треть больных может быть теоретически вылечена только локальной терапией - число, которое могло быть более оптимистичным.

Организмы млекопитающих состоят из серии тканевых компартментов, разделенных внеклеточным матриксом. Базальная мембрана вместе с подлежащей интерстициальной стромой является главным соединительнотканым звеном, соединяющим паренхимальные компартменты органов. В ходе

превращения из *in situ* в инвазивную картину опухолевые клетки пенетрируют базальную мембрану эпителия и внедряются в подлежащую интерстициальную строму [14]. Непрерывная базальная мембрана представляет собой сеть коллагена IV типа, протеогликанов, гликопротеинов, таких, как ламинин и фибронектин, и в норме не содержит пор, достаточно больших, для того чтобы злокачественные клетки могли пройти, не повредив ее. Таким образом, инвазия в базальную мембрану должна быть активным процессом. Только перейдя в соединительнотканную строму, опухолевые клетки получают доступ к кровеносным и лимфатическим сосудам. В ходе интравазации и экстравазации опухолевые клетки также должны пенетрировать субэндотелиальную мембрану. В отдаленном органе клетки, вышедшие за пределы сосудов, должны мигрировать через периваскулярную интерстициальную строму, чтобы образовать новые колонии в паренхиме.

Наблюдения за дефектными базальными мембранами, ассоциированными с прогрессивной и инвазивной опухолью, указывают на совершенно иной, в сравнении с нормальными клетками, характер взаимодействия опухолевых клеток с базальными мембранами. Взаимодействие злокачественных клеток с базальными мембранами можно разделить на три этапа [14]. В случае циркулирующих опухолевых клеток базальная мембрана обнажается локальным удалением эндотелия, индуцированным злокачественными клетками. В дальнейшем они присоединяются к поверхности базальной мембраны. Это происходит посредством связывания белков клеточной поверхности к гликопротеинам базальной мембраны, таким, как ламинин, фибронектин и коллаген IV типа. После присоединения опухолевые клетки должны проделать отверстие в базальной мембране. Для этого они или сами выделяют протеолитические ферменты или индуцируют местные, нормальные клетки образовывать протеазы для растворения матрикса и его компонентов. Лизис внеклеточного вещества происходит в локализованной области, близкой к поверхности опухолевых клеток, где количество активных ферментов превышает количество естественных ингибиторов, находящихся в плазме и матриксе или синтезируемых окружающими клетками. Третьим этапом является переход опухолевых клеток через поры в базальной мембране, проделанные посредством местного протеолиза. Направление и конечная цель движения клеток может определяться хемоаттрактантами, выделяемыми тканями хозяина, либо веществами, выделяемыми самой опухолью. Процесс инвазии является динамичным вследствие циклического повторения вышеуказанных этапов.

**Адгезия.** Первая ступень инвазии базальной мембраны требует прикрепления к ней клеток.

**Ламинин.** Примером основного белка, необходимого для присоединения злокачественных клеток, является ламинин. Ламинин образуется путем сложного переплетения гликопротеинов и обладает способностью присоединять многие мембранные компоненты, включая коллаген IV типа, гепарансульфат, протеогликан и энтанин [18]. Ламинин играет важную роль в прикреплении, распространении клеток, митогенезе, росте нервов, морфогенезе и передвижении клеток.

**Интегрины.** Второй тип матриксных рецепторов, необходимых для связывания с компонентами внеклеточной среды, представлен интегринами - семейством гликопротеинов клеточной поверхности, связывающих протенин адгезии с микромолярной аффинностью. Предполагается, что интегринны нужны для выравнивания протенин адгезии, например фибронектина, на поверхности клеток с компонентами цитоскелета, таких, как талин и актин, изменяя, таким образом, форму клетки.

**Кадхерины.** Как известно, межклеточные взаимодействия нарушены в злокачественных опухолях. Опухолевые клетки должны разорвать свои, в норме достаточно плотные контакты, чтобы выйти из первичного места расположения и метастазировать. Несколько работ в этой области показали, что кадхериновые молекулы адгезии играют ключевую роль в этом процессе [21]. Кадхерины являются внеклеточными, кальций зависимыми молекулами клеточной адгезии. К настоящему времени идентифицировано три подтипа, названных вследствие селективного распространения и особенностям связывания в тканях: эпителиальный (E), плацентарный (P) и невральный (N).

**Протеолиз.** Процесс инвазии не является пассивным, благодаря только давлению со стороны излишне пролиферирующих клеток. Он представляет собой активный, динамический процесс, требующий синтеза и распада белка. Показано, что ингибиторы протеаз и синтеза белка, но не синтеза ДНК, способны блокировать инвазию раковых клеток в матрикс. Опухолевые клетки должны пройти через внеклеточный матрикс в ходе инвазии и должны быть способны секретировать или активировать ферменты, которые могут разрушать основные составляющие матрикса, такие, как коллаген I, IV, V типов, фибронектин и протеогликаны.

**Опухолевые протеазы.** Известно, что в состав межклеточного вещества и базальных мембран



входят структурные белки коллаген, эластин, ламинин и др. Выделяемые опухолевыми клетками, протеазы разрушают эти белки и облегчают продвижение клеток вглубь окружающей ткани. В некоторых случаях раковые клетки сами не образуют протеаз, однако, они каким-то образом привлекают к инвазивной зоне макрофаги, фибробласты, и нейтрофилы, которые выполняют за них эту функцию.

Выделение ферментов для растворения межклеточного вещества встречается не только при развитии опухолей, но и при других заболеваниях. Так, некоторые бактерии образуют гиалуронидазу, растворяющую гиалуроновую кислоту - основное межклеточное вещество соединительной ткани, для проникновения в ткани. Выявлено, что в эмбриогенезе трофобласты, инвазирующие слизистую матки, способны экспрессировать протеазы. Ангиогенез также сопровождается инвазией эндотелиоцитов. Однако, в начале 80-х гг. нашего столетия появляются работы, подтверждающие важную роль различных протеаз в прогрессировании опухоли.

В настоящее время известно несколько классов протеаз, задействованных в процессах злокачественной инвазии: металлопротеазы (коллагеназы, желатиназы и стромелизины), цистеиновые аспаргиловые протеазы (катепсины В и L и D) и сериновые протеазы (плазмин, активаторы плазминогена тканевого (t-PA) и урокиназного (u-PA) типов).

Некоторые из этих протеаз выделяются опухолевыми клетками во внеклеточное пространство (например, коллагеназа или эластаза), другие оказываются связанными с поверхностью клеток (протеазы, деградирующие фибронектин внеклеточного матрикса). Для некоторых протеаз обнаружен рецептор на поверхности клетки, и поэтому они могут находиться как в связанном с клеточной мембраной, так и в свободном состоянии (u-PA) [6].

**Металлопротеазы.** К металлопротеазам относят семейство матричных металлопротеиназ (MMP), стромелизин, матрилизин и интерсцитиальную коллагеназу. MMP ответственны за распад коллагена IV типа, который является критически важным компонентом структуры базальных мембран и поддерживает другие элементы, такие, как ламинин и прочие гликопротеины. Отсюда другое название MMP - коллагеназы IV типа.

Обнаружена положительная корреляция между активностью коллагеназ IV типа и инвазией опухолевых клеток [10]. Все активно метастазирующие опухоли человека, такие, как большинство карцином, меланомы, фибросаркомы, многие лимфомы, показывают высокие уровни активности коллагеназ, по сравнению с доброкачественными опухолями или нормой. Иммуно-гистохимические исследования с использованием анти-MMP-2 антител продемонстрировали, что низкие уровни фермента образуются нормальными, неопухолевыми, неметастатическими, например, мезэнхимальными клетками молочной железы. Доброкачественные новообразования молочной железы были ассоциированы с некоторым увеличением количества MMP-2, найденных также в области мезэнхимальных клеток. Однако с увеличением злокачественности опухолей из атипичной гиперплазии через карциному *in situ* в истинно инвазивную карциному происходит увеличение количества MMP-2, связанного уже с неопластическими эпителиальными клетками.

Показано, что стромальные клетки активно участвуют в опухолевой инвазии при раке толстой кишки, вырабатывая такие протеолитические ферменты, как MMP-1, стромелизин и u-PA. Изучая образцы тканей, исследователи обнаружили, что в двух третях случаев MMP-9 локализуется в инфильтрирующих опухоль нейтрофилах и в одной трети - в макрофагах. В данной работе применялся метод иммуноокрашивания с использованием высокоспецифических антител; методом гибридизации *in situ* была найдена экспрессия мРНК для MMP-1. Клетки, производящие эту мРНК, были отнесены к макрофагам, окружающим инвазивный эпителий. Ни в нейтрофилах, ни в раковых клетках не было обнаружено мРНК для MMP-1. Это указывает на то, что раковые клетки не образуют MMP-1 или образуют его неизмеримо мало. Наличие MMP-1 в нейтрофилах и отсутствие мРНК для него свидетельствует о синтезе MMP-1 до того, как они инфильтрировали опухоль. В предыдущих исследованиях было показано, что синтез MMP-1 имеет место в циркулирующих нейтрофилах и терминально дифференцированных клетках костного мозга. Экспрессия мРНК для MMP-9 найдена также в других типах опухолей, таких, как рак кожи, легкого и желудка [2].

**Стромелизин.** Используя метод Northern blotting, Catherine Wolf и соавт. обнаружили мРНК для стромелизина во всех инвазивных протоковых и дольковых карциномах рака молочной железы, но не в нормальной ткани. Было найдено, что 83% дольковых и 97% протоковых карцином экспрессируют стромелизин-3 [23]. Для сравнения в контроле только в одном случае из 21 был обнаружен значимый уровень этого фермента. Стромелизин-3 выявлен также в карциномах *in situ*, более того, частота

экспрессии его гена хорошо коррелирует с известным риском превратиться в инвазивную форму. Транскрипты гена стромелизина-3 обнаруживаются в фибробластоподобных, но не в неопластических клетках. Однако, его экспрессия в карциномах *in situ* часто ограничена стромой, непосредственно окружающей опухоль.

Работа Daniele Muller и соавт. при опухолях головы и шеи показала, что стромелизин-3 экспрессируется в большей части первичных новообразований (102 из 107) и в большинстве метастатических лимфоузлов (19 из 21) [15]. Так же, как и в предыдущем случае, в нормальной ткани образование этой протеазы незначительно. В этом смысле стромелизин-3 идентичен стромелизину-2 и коллагеназе-1, которые также образуются при этих опухолях.

**Цистеиновые протеазы.** Увеличивается очевидность роли цистеиновых протеаз - катепсинов В, L и D в развитии рака и метастазировании. Катепсин В - лизосомальная кислая гидролаза, обладающая широким спектром эндопептидазной активности против таких субстратов, как миозин, актин, протеогликаны, фибронектин и нехелатные участки коллагена IV типа. Активность катепсина В была обнаружена как в мембранной фракции, так и в культивируемой среде опухолевых клеток. Однако, катепсин В, выделенный из злокачественных клеток, похоже, отличается от фермента, найденного в лизосомах нормальных клеток. Известна также роль катепсина В в активации системы плазминогена.

**Катепсин D.** Среди протеаз, влияющих на инвазию и метастазирование клеток рака, значительное место занимает катепсин D. Известно, что его образование индуцируется эстрогенами и факторами роста в эстроген-положительных клетках, но он может иногда спонтанно синтезироваться в эстроген-отрицательных клетках. Измеряя количество катепсина D при раке молочной железы, Frederic Srygals и соавт. показали, что оно не зависит от других параметров, таких, как возраст больного, размер опухоли, гистологический вариант и стадия, плоидность клеток, рецепторов эстрогенов и андрогенов, состояния лимфатических узлов [20]. Это говорит о катепсине D как о независимом факторе. Десятичный логарифм концентрации катепсина D оказался вторым по значимости прогностическим фактором после статуса лимфатических узлов. Данная протеаза может иметь прогностическое значение, что показал анализ корреляции безметастатической и общей выживаемости с уровнем его экспрессии.

**Сериновые протеазы.** Известна способность злокачественных клеток образовывать высокие уровни активаторов плазминогена. Более того, онкогенная трансформация клеток была ассоциирована с увеличением внеклеточного выделения активаторов плазминогена. Активаторы плазминогена урокиназа (u-PA) и тканевый активатор плазминогена (t-PA) представляют собой продукты независимых генов, выделяющихся как проферменты. Плазминоген является единственным, хорошо изученным субстратом для указанных ферментов. Исследователи многих лабораторий показали, что активатор плазминогена может быть выделен из многих опухолей человека и представляет собой, преимущественно u-PA. Лабораторные работы показали подверженность внеклеточного матрикса плазминзависимой деградации. Очевидность этого фермента играть важную роль в инвазии была также продемонстрирована на моделях *in vitro* [16].

**Активаторы и ингибиторы активаторов плазминогена.** За последнее время все большее количество публикаций свидетельствует о существенной роли плазминогена и регулирующих его действие веществ в развитии опухолевого процесса, а точнее инвазии и метастазировании.

В клетках млекопитающих было найдено два типа активаторов плазминогена (РА): активатор плазминогена урокиназного (u-PA) с молекулярной массой 50.000 и тканевого (t-PA) типа с Mr 70.000. По представленным в литературе данным, u-PA имеет важное значение в процессах деградации межклеточного вещества соединительной ткани как в нормальном организме, так и в опухоли, в то время как t-PA участвует в тромбо- и фибринолизе.

Активаторы плазминогена превращают внеклеточный плазминоген в активную протеазу плазмина, которая, прямо или косвенно, способствует деградации многих компонентов межклеточного вещества. Активатор плазминогена урокиназного типа u-PA - один из двух активаторов со схожими каталитическими свойствами. u-PA синтезируются многими типами клеток на различных стадиях клеточного цикла; его синтез находится под контролем медиаторов гормонального типа, природа которых зависит от типа u-PA продуцирующих клеток. Предполагается, что u-PA играет центральную роль в регуляции межклеточного протеолиза в различных физиологических и патологических процессах, включающих деструкцию ткани и миграцию клеток, таких, как инволюция органов, воспалительные реакции, инвазивный рост трофобласта и опухолевых клеток. Недавно было доказано, что u-PA образуется в форме неактивного проэнзима, клетки имеют специфический участок связывания и могут

синтезировать различные высокоаффинные ингибиторы. Таким образом, активация про-u-PA, занятость рецепторов u-PA и PA-ингибиторы, в конечном счете, могут регулировать локализацию и степень активации плазминогена.

**Рецептор u-PA.** Некоторые типы клеток обладают специфическими высокоаффинными участками для связывания u-PA, расположенными на цитоплазматической мембране. Такие клетки, как моноциты периферической крови, моноцитоподобные U-937, фибробласты, клетки фибросаркомы, имеют по 105 таких рецепторов на клетку. Для связывания с рецептором не требуется каталитической способности u-PA и одноцепочечная u-PA присоединяется к рецептору почти с таким же средством, как и двухцепочечная. Участок u-PA, связывающийся с рецептором, расположен на аминоконце А-цепи и имеет длину 135 остатков. Этот терминальный фрагмент образует два структурных домена: район "фактор роста", имеющий гомологию к EGF, и другой, связывающий рецептор с таким же средством, как и интактный u-PA. Связанный фермент приобретает способность активировать плазминоген. Присоединение как одно-, так и двухцепочечного u-PA к рецептору ведет к опосредованному через плазмин, перидельта-протеолизису в культуре моноцитов. Таким образом, наличие u-PA рецептора дает возможность клеткам расщеплять плазминоген на своей поверхности. Пока не ясно, катализирует ли эту реакцию одноцепочечный фермент, или же он сначала разрезается в двухцепочечную форму.

**Ингибиторы PA.** На сегодняшний день было идентифицировано два специфических PA-ингибитора. Один из них - PAI типа I - образуется эндотелиальными и некоторыми неопластическими клетками, а также был найден в тромбоцитах и плазме крови. Другой тип - PAI-2, первоначально полученный из экстрактов плаценты, образуется еще и в культуре моноцитов-макрофагов [5]. Эти ингибиторы представляют собой белки с M=50.000, различающиеся по иммунологическим и некоторым физиологическим характеристикам, например, по активации денатурирующими агентами. Недавние исследования белка и кДНК, показали, что оба ингибитора принадлежат к группе ингибиторов сериновых протеаз - серпинов. PAI-1 является аргсерпином, поскольку имеет аргинин в активном центре. Третий ингибитор PA - это протеаза нексин, образуемый фибробластами, который, в отличие от PA специфических ингибиторов, также инактивирует плазмин, тромбин и другие сходные с трипсином сериновые протеазы.

**Регуляция активности связанного с поверхностью клеток и свободного u-PA.** Резюмируя литературные данные о клеточной биологии u-PA, можно сделать следующие выводы: а) продукт гена u-PA представляет собой одноцепочечный прозисим, мало или неактивный, выделяющийся в такой форме, по меньшей мере, в нескольких типах клеток; б) внеклеточный про-u-PA может связываться с поверхностью клеток с высокой аффинностью к рецептору; в) про-u-PA, в отличие от двухцепочечного и активного u-PA, не ингибируется PA.

На основе этих данных можно построить модель, возможно, упрощенную, в которой u-PA, связанный с рецептором, является активным элементом тканевой деструкции и миграции клеток. Внеклеточный u-PA, взаимодействуя с мембранным рецептором, включает локальный протеолиз. Вероятно, присоединение к рецептору превращает фермент в более подверженную форму для других факторов (плазмин, самого u-PA, других неизвестных компонентов активации), или напрямую аллостерически активирует одноцепочечную u-PA. Более того, связанный с рецептором u-PA может быть защищен от действия некоторых ингибиторов, в отличие от свободного u-PA, который быстро инактивируется ингибиторами PA.

В любом случае, становится ясным, что связывание u-PA с мембранным рецептором ведет к непосредственно активации плазминогена в непосредственной близости от клеточной поверхности.

**Клиническое значение сериновых протеаз. Активатор плазминогена урокиназного типа (u-PA).** В первом предварительном исследовании, опубликованном M.J. Duffy и соавт. в 1988 г. и включающем 52 наблюдения больных раком молочной железы, было показано, что высокие уровни ферментативной активности u-PA в первичной опухоли связаны с уменьшением безрецидивного интервала. Это была, практически, единственная работа, в которой оценивалась ферментативная активность u-PA, так как дальнейшие исследования, основанные на иммуноферментном анализе, базировались на оценке количества соответствующего антигена в экстрактах опухолевых тканей [1]. Первое исследование количества антигена u-PA показало, что у 50 больных раком молочной железы без метастазов в лимфоузлы и 54 больных с метастазами u-PA является независимым фактором прогноза низкой безрецидивной выживаемости. В частности, работа J.A. Foekens и соавт. (1995), включающая 671 случай больных раком молочной железы, была проведена для подтверждения прогностического эффекта u-PA и уточнения

значимости этого явления на большом числе клинических наблюдений. При этом, было замечено, что уровни u-PA не имели статистически достоверной связи с возрастом, менопаузой, поражаемостью лимфоузлов, размером или степенью дифференцировки опухоли. Результаты исследования показали, что с увеличением уровня u-PA продолжительность общей выживаемости уменьшается. При этом, наибольший скачок количества u-PA, соответствующий продолжительности среднего времени образования метастаза (рецидива), оказался на уровне 1,15 нг/мл белка. Поэтому этот уровень u-PA был взят в качестве отправной точки для определения u-PA-положительных и u-PA-отрицательных больных. Кривые Каплана-Мейера 5-летней безрецидивной и общей выживаемости демонстрируют повышенную степень риска для u-PA-положительных пациентов. Мультивариантный анализ, проведенный в этих исследованиях, показал, что u-PA-положительность после внесения соответствующих поправок на такие классические факторы, как рецепторы стероидных гормонов и статус лимфоузлов, связана с повышенным уровнем рецидивов и смертности [22]. В данной работе независимый прогностический эффект u-PA на 5-летнюю безрецидивную и безметастатическую выживаемость был оценен для 639 больных с использованием Коке мультивариантного анализа, включающего рецепторы стероидных гормонов и такие клинические параметры, как возраст, менопауза, размер опухоли, поражаемость и число пораженных лимфоузлов. Среди клинических параметров размер опухоли ( $P < 0,0001$ ) и статус лимфатических узлов ( $P < 0,0001$ ) были связаны с уровнем рецидива. Возраст и менопауза также коррелируют с рецидивом заболевания. Однако, эффект возраста имеет место преимущественно у пременопаузальных больных, то есть у молодых пременопаузальных безрецидивная выживаемость меньше, чем у более старших преперименопаузальных, в то время как у постменопаузальных пациентов возраст не связан с уровнем рецидива. В мультивариантном анализе на общую выживаемость размер опухоли ( $p < 0,0001$ ), число пораженных лимфоузлов ( $p < 0,0001$ ), пременопаузальный возраст отрицательно ( $p < 0,02$ ), постменопаузальный положительно ( $p < 0,005$ ) ассоциировался с уровнем смертности. Статус рецепторов эстрогенов и андрогенов, взятых вместе, оказался сильнее в анализе на показатели общей выживаемости, чем безрецидивной. В обоих случаях u-PA имел значительную прогностическую ценность как для рецидива ( $p < 0,0001$ , относительный уровень равен 2), так и для смерти ( $p < 0,001$ , относительный уровень 1,68) [9]. В дальнейшем многочисленные работы при различных опухолях подтвердили более агрессивный характер опухолей с высоким содержанием u-PA [7].

Таким образом, на основе вышеизложенных фактов можно предположить, что u-PA является маркером, характеризующим метастатические возможности опухоли для рака молочной железы. Высокие уровни рецидивов у u-PA-положительных больных находятся в согласии с этой концепцией. Однако, указанные метастатические способности, похоже, не отражаются на поражаемости лимфатических узлов (33% u-PA-положительных не имеют метастазы в лимфоузлах, против 31% имеющих). Поражение лимфоузлов часто является первым признаком системного заболевания. Это подразумевает наличие двух путей метастазирования: посредством лимфатической системы (не имеющей отношения к u-PA), а также напрямую, посредством кровеносных сосудов (связанный с u-PA).

Другим интересным наблюдением оказался более сильный, хотя и незначительный, эффект адъювантной терапии среди u-PA-положительных, чем среди u-PA-отрицательных больных. Данное наблюдение, возможно, предполагает наличие еще одной роли u-PA - "чувствительности к адъювантной терапии". Высокие уровни u-PA приводят к уменьшению безрецидивной выживаемости больных с опухолями, положительными по рецепторам стероидных гормонов. Этот факт позволяет предположить, что экспрессия u-PA может нивелировать эффект РЭ в потенциально гормоночувствительной группе больных. В связи с этим, теоретически можно предположить, что анализ u-PA мог бы помочь в выявлении гормонорезистентной подгруппы среди рецептор-положительных больных (составляющей, как известно, 30-50% всех РЭ<sup>+</sup> и/или РП<sup>+</sup> больных) [1].

**Активатор плазминогена тканевого типа (t-PA).** Для изучения прогностического значения t-PA количество этого фермента рассмотрено в тканях опухолей 865 больных раком молочной железы с применением иммуноферментного анализа ELISA [11]. При этом, также измерялось количество комплекса t-PA-PAI-1 в ультрацентрифугатах цитозольной фракции, взятой для рутинного анализа стероидов. Была найдена статистически значимая корреляция между количеством t-PA и уровнем этого фермента в гранулах ультрацентрифугата. Коке унивариантный и мультивариантный анализ показал, что повышение уровня общего t-PA, определенного в гранулах, но не в цитозолях, связано с увеличенной безрецидивной и общей выживаемостью. В противоположность этому, высокие уровни комплексов, измеренных в цитозолях, ассоциируются с плохой общей и безрецидивной выживаемостью.

**Ингибитор PA типа 1 (PAI-1).** При исследованиях рака молочной железы было обнаружено, что уровни PAI-1 коррелируют с процентом рецидивов и показателем смертности. Среди других цитозольных параметров относительное число метастазов связано с урокиназами u-PA и t-PA, катепсином D. С другой стороны, количество PAI-1 находится в обратном соотношении с P21, РссА и pS2 протеином, которые являются белками, связанными с благоприятным прогнозом. В мультивариантном анализе 5-летней выживаемости, используя оптимальную точку среза между PAI-1 положительным и PAI-1 отрицательным, были найдены PAI-1 и u-PA - среди цитозольных факторов и размер опухоли, статус лимфатических узлов, пременопаузный возраст - среди клинических. У пациентов с отрицательным статусом лимфатических узлов только PAI-1 положительно и пременопаузный возраст отрицательно коррелировали с рецидивом заболевания. При наличии метастазов в лимфатических узлах PAI-1, u-PA и размер опухоли были положительно связаны с рецидивом.

По сравнению с другими параметрами, как клиническими, так и цитозольными, в работе J.A.Foekens и соавт. PAI-1 оказался наиболее сильным параметром ( $p < 0,0001$ ) для предсказания рецидива заболевания. За этим фактором следовал u-PA ( $p < 0,03$ ).

Согласно исследованиям Grondal-Hansen и соавт., у больных раком молочной железы с метастазами в лимфатических узлах PAI-1 является наиболее сильным прогностическим фактором у постменопаузных больных, а u-PA - у пременопаузных [12]. Согласно исследованиям Janicke и соавт., u-PA имеет более важное значение в мультивариантном анализе для показателя безрецидивной выживаемости [13].

По меньшей мере, странным оказалось обнаружение того, что высокие уровни PAI-1 связаны с плохим прогнозом, хотя он оказывает ингибирующий эффект на связанный и свободный u-PA. Для объяснения этого факта были выдвинуты различные теории. В карциномах толстой кишки мРНК для PAI-1 была обнаружена в эндотелиальных клетках опухолевой стромы, что предполагает защитную роль PAI-1 для ткани опухоли в процессе деградациии [17]. С другой стороны, иммуногистохимическими анализами при раке молочной железы Reilly и соавт. показали, что PAI-1, в основном, локализуется в гнездах эпителиальных опухолевых клеток, стенках сосудов и нормальном эпителии стромы [19]. Существует еще одна теория, по-своему, объясняющая феномен связи PAI-1 с плохим прогнозом. Полагают, что высокий уровень PAI-1 может иметь большое значение для реимплантации циркулирующих клеток, так как формирование новой стромы метастатического узла требует блокады u-PA зависимого протеолиза [13].

Работа John A.Foekens показала, что среди шести цитозольных параметров PAI-1 является наиболее значимым для прогноза рецидива. Это особенно очевидно у пациентов с отрицательным статусом лимфатических узлов. Предполагается, что измерение PAI-1 в цитозольных фракциях, приготовленных из замороженных образцов тканей, может оказать помощь врачу при выборе больных с высоким риском. Знания PAI-1 статуса опухоли может быть полезным в улучшении стратегии адьювантного лечения, особенно у больных с непораженными лимфатическими узлами, а также в развитии новых методов лечения [9]. Работы, посвященные изучению связи вышеуказанных веществ со степенью злокачественности опухолей, проводились в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. Впервые были исследованы концентрации активаторов плазминогена и их ингибитора PAI-1 в цитозолях опухолей костей. Было показано, что концентрации PAI-1 и u-PA коррелируют с размером опухоли при остеосаркомах ( $P < 0,01$ ), хондросаркомах и гигантоклеточной опухоли и с метастатическим потенциалом остеосарком ( $P < 0,05$ ).

**Ингибитор PA типа 2 (PAI-2).** Вопрос о прогностическом значении PAI-2 остается открытым вследствие несоответствия результатов разных лабораторий. При этом, С.Вouchet и соавт. отмечают благоприятную прогностическую ценность повышенного уровня PAI-2, что согласуется с теоретическими представлениями о том, что ингибирование u-PA должно снижать метастатический потенциал опухоли, и свидетельствует о том, что истинным ингибитором u-PA является PAI-2 [1]. Однако, обнаруженное прогностическое значение PAI-2 не было подтверждено в исследовании John A. Foekens, включающем 1012 больных [9]. Авторы выявили достоверное увеличение безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости при высоких уровнях PAI-2 только у больных с повышенным содержанием u-PA в первичной опухоли. С другой стороны, более поздние исследования Duggan С. и соавт. показали, что уровни PAI-2 были значительно выше в карциномах молочной железы, чем в доброкачественных опухолях. В первичных опухолях количество PAI-2 слабо коррелировало с концентрацией u-PA и PAI-1, но не с t-PA или с рецептором u-PA. мРНК для PAI-2 была найдена в 28,6% случаев пер-

вичного рака молочной железы. В отличие от уровня белка, мРНК для PAI-2 не коррелировала с мРНК для u-PA и PAI-1. При использовании оптимальной точки среза больные с низким уровнем PAI-2 имели худший прогноз, чем больные с высоким уровнем PAI-2 [8].

Экспериментальным доказательством ингибирующей роли PAI-2 может послужить работа Baker M. и соавт., в которой использовалась меченная субэндотелиальная мембрана для определения значения u-PA и PAI-2 в деградации матрикса клетками рака толстой кишки. При этом, добавление PAI-2 к субстрату ингибировало как связанный с клеточной поверхностью, так и свободный, очищенный u-PA человека [3,4].

Таким образом, определение компонентов системы активации плазминогена может помочь клиницисту в оценке прогноза и коррекции стратегии адьювантного лечения. С другой стороны, воздействие на опухолевые клетки на разных этапах инвазии и метастазирования может привести к появлению качественно нового этапа в терапии злокачественных новообразований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Герштейн Е.С., Н.Е.Купчинский. - Вестник РОНЦ, 1999, т.2, с.52-59;
2. Allgayer H., Babic R., Bianca C.M. - *Oncology*, 1998, v.55, p.152-160;
3. Baker M., Bleakley P., Woodrow G., Doe W. - *Cancer Res.*, 1990, v.50, p.4676-84;
4. Bouchet C., Spyrtos F., Martin P. et al. - *Br. J. Cancer*, 1994, v.69, p.398-405;
5. Castellote J., Grau E., Linde M. et al. - *Thromb. Haemost.*, 1990, v.63, p.67-71;
6. Dear A. and Medcalf R. - *Eur. J. Biochem.*, 1998, v.252, p.185-193;
7. Duffy M., O'Grady P., Devaney D. et al. - *Cancer*, 1988, v.62, p.531-533;
8. Duggan C., Kennedy S., Kramer M.D. et al. - *Br. J. Cancer*, 1997, v.76, p.622-7;
9. Fockens J., Buesseker F., Peters H. et al. - *Cancer Res.*, 1995, v.55, p.1423-1427;
10. Garbisa S., Possatti R., Muschel R. et al. - *Cancer Res.*, 1987, v.47, p.1523;
11. Grebenshikov N., Sweep F., Geurts A. et al. - *Int. J. Cancer*, 1999, v.17, p.598-606;
12. Gronsdahl-Hansen J., Peters H., Wim L., van Putten et al. - *Clinical Cancer Res.*, 1995, v.1, p.1079-1087;
13. Jansicke F., Shmitt M., Pache L. et al. - *Breast Cancer Res. Treat.*, 1993, v.24, p.195-208;
14. Liotta L. - *Cancer Res.*, 1986, v.46, p.1;
15. Muller D., Wolf C., Abecassis J. et al. - *Cancer Res.*, 1993, v.53, p.165-9;
16. Praus M., Wauterickx K., Collen D. et al. - *Gene Ther.*, 1999, v.6, p.227-36;
17. Pyke C., Kristensen P., Ralfkier E. et al. - *Cancer Res.*, 1991, v.51, p.4067-4071;
18. Rao C., Margulies I., Tralka S. et al. - *J. Biol. Chem.*, 1982, v.257, p.9740;
19. Reilly D., Christensen L., Duch M. et al. - *Int. J. Cancer*, 1992, v.50, p.208-214;
20. Spyrtos F., Broillet J. - *Lancet*, 1989, v.8672, p.1115-1121;
21. Takeichi M. - *Ann. Rev. Biochem.*, 1990, v.59, p.237;
22. Wim L., Van Putten, Jan G.M. Klijn et al. - *Breast Cancer. Advances in Biology and therapeutics*, 1996.
23. Wolf C., Rouyer N., Lutz Y. et al. - *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1993, v.90, p.1843-1847.

#### SUMMARY

#### TUMOR PROTEASES AND METASTASING

*A. Yustfov*

In this review we discussed the proteolytic ability of tumor with connection to its metastatic potential and the clinical significance of evaluating the protease activity.

\*\*\*

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ  
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
(IIb - III СТАДИЙ)**

*Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров, Ю.Ю.Алиев, Т.А.Наджафов, С.Э.Рахимова, И.К.Казымов,  
М.М.Мамедов, Ф.Ш.Али-заде  
Онкологический научный центр, г.Баку*

Рак молочной железы (РМЖ) более двух десятилетий продолжает прочно занимать первое место среди всех онкологических заболеваний в странах Европы, Северной Америки, а также в нашей стране [2, 4, 8, 11, 16, 20]. РМЖ также является основной причиной смертности женщин в возрасте от 40 до 60 лет [1, 5, 9, 12, 13, 15, 18].

Несмотря на доступность этого органа для визуального и пальпаторного исследований, возникающие в нем опухоли часто обнаруживаются со значительным опозданием. От 30 до 40% больных РМЖ при установлении диагноза имеют местнораспространенный процесс [3, 5, 11, 14]. Лечение этой группы больных до сих пор остается трудной задачей, так как оно в меньшей степени связано с решением хирургической проблемы; представляет собой пока еще твердо не установленные сочетания, комбинации и комплексы хирургических, лучевых, химио-гормональных и, в последние 20 лет, еще и иммунологических воздействий. Если при I стадии заболевания хирургического воздействия было бы достаточно, то при местнораспространенных процессах, то есть при IIb-III стадиях, к сожалению, требуется включение в лечебную программу не только радикального оперативного вмешательства, но и других видов адьювантного и неадьювантного методов лечения, имеющихся в арсенале клинической онкологии [3, 6, 7, 10, 11, 14, 17, 19, 21, 22]. Пересматривается вопрос о терапии местно-распространенных форм РМЖ IIb-III стадий, рекомендуется шире использовать в комплексе лечебных мероприятий новые лекарственные препараты и виды лучевой и гормонотерапии в различных вариантах, способствующие улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения [2, 4, 8, 9, 18, 22].

Благодаря усовершенствованию адьювантных или неадьювантных методов стало возможным уменьшение объема хирургических, калечащих операций от Урбана-Холдина, Холстеда-Мейера до Пейти-Дайссена, Сканлона, Маддена, вплоть до радикальных резекций. Согласно литературе, применение экономных операций с добавлением современных методов полихимио- или лучевой терапии позволяет не только улучшить отдаленные результаты лечения, но и качество жизни больных, избавляет их от калечащих операций и инвалидности, способствует быстрейшему выздоровлению, возвращению в семью, общество и общественно-полезному труду.

Более 40 лет в онкологической практике применяются лучевые и химио-гормоно-терапевтические методы воздействия. Однако, за последние двадцать лет в этой области медицины произошли революционные изменения. Начато использование  $\gamma$ -терапевтических установок, пучков электронов,  $\beta$ -тронов и других энергоносителей. А с целью лекарственной терапии синтезировали новые химио-терапевтические соединения (антрациклины, платиновые и таксоловые соединения).

Применение дополнительных методов лечения в пред- и послеоперационном периоде позволяет снизить степень злокачественности первичной опухоли за счет элиминации низкодифференцированных элементов, уменьшить число циркулирующих в крови раковых клеток, лишает возможности имплантации девитализированных опухолевых клеток в отдаленных органах и зоне операции.

Эффективность радикального лечения РМЖ оценивается продолжительностью жизни пациентов и длительностью безрецидивного и безметастатического периода. Сведения по этому вопросу, имеющиеся в литературе, довольно разноречивы и трудно сопоставимы. Так, в целом, показатели 5-летней выживаемости при РМЖ IIb стадии, по данным различных авторов, составляют от 60 до 85%, а при III стадии - от 30 до 65% [1, 5, 11, 15, 16, 21, 25].

Многочисленными исследованиями установлено, что на отдаленные результаты лечения РМЖ существенное влияние оказывает целый ряд факторов, к которым, в первую очередь, необходимо отнести: возраст, состояние овариальной функции, стадия заболевания, число и уровень доказанных ме-

тастатических лимфоузлов, метод лечения и др.

Наиболее важным из перечисленных факторов, значительно ухудшающим прогноз при РМЖ, является распространенность процесса.

Так, если у больных РМЖ I стадии 5-летняя выживаемость составляет 72-100%, то при III, как указывалось выше - снижается до 31,5-50,2%.

Наличие доказанных метастазов в лимфатических узлах ухудшает прогноз в 2-5 раз.

Как указывает Л.Д.Островцева (1983), выживаемость больных после радикальной терапии по поводу РМЖ без регионарных метастазов в ее наблюдениях составила 89,3%. При наличии одного метастатического лимфоузла 5-летняя выживаемость снижается до 64,8%, при наличии 2-х - до 62,4%, при наличии 3- до 55,5%, а при 6 - до 33,8% и меньше.

Данные А.П.Баженовой с соавт. (1985) также свидетельствуют о хорошем прогнозе больных, леченных при отсутствии метастатического поражения у них регионарных лимфоузлов на момент лечения. 5-летняя выживаемость упомянутой группы больных составила 77,6%, тогда как выживаемость больных с поражением регионарных лимфатических узлов опухолевым процессом не превышала 47,4%.

Кроме того, отмечена зависимость выживаемости от величины первичной опухоли к моменту лечения: чем больше размер опухоли, тем хуже прогноз [5, 9, 16, 21, 23]. Разноречивые взгляды существуют относительно зависимости выживаемости от локализации первичного очага опухоли в молочной железе. При изучении данного вопроса Д.А.Алиев с соавт. (1996) пришли к следующим выводам: при расположении опухоли в наружных квадрантах при IIб-III стадии РМЖ 5 лет прожили 50,7% больных, во внутренних квадрантах и центральном расположении - 33,3%. При тотальном поражении молочной железы опухолью более 5 лет прожили только 20% больных.

Говоря о более благоприятном прогнозе при локализации опухоли в латеральных квадрантах молочной железы, В.С.Дациеню (1979), Veronesi et al. (1979) и Baldi et al. (1989), придерживаются такого же мнения. Другие авторы отрицают эту закономерность и считают, что локализация опухоли может оказать влияние лишь на объем хирургического вмешательства [3, 4, 8, 11, 18, 22].

Особое внимание автор уделяет вопросам лечения больных РМЖ, отдаленные результаты которого необходимо рассматривать с учетом характера применяемых лечебных мероприятий.

Клиническая онкология располагает большим арсеналом лечебных средств, что порождает многообразие форм и методов лечения РМЖ.

Немало работ посвящено изучению вопроса зависимости выживаемости больных от применяемого метода лечения.

Для выбора рационального метода лечения, согласно данным ряда авторов, основным клиническим критерием следует считать степень распространения опухолевого процесса [1, 5, 6, 9, 21, 25]. Так, при I стадии заболевания целесообразным является только хирургическое лечение. На более поздних стадиях предлагается применение различных видов комбинированного и комплексного методов лечения. Об этом свидетельствуют результаты многочисленных клинических наблюдений [5, 8, 9, 11, 16, 20, 24]. Однако, такой подход к терапии РМЖ IIб-III стадии вовсе не означает простого суммирования всех методов лечения. Наоборот, перед клиницистами стоит задача не только по установлению рациональной последовательности всех компонентов комплексного метода и их потенцированию, но и максимальной защиты организма от побочного и стрессорного влияния примененных оперативных, лучевых воздействий и лекарственных средств. Так, до настоящего времени остается спорным вопрос о преимуществах сочетания радикальной мастэктомии с лучевым или лекарственным компонентом комплексной терапии. Не нашел также полного разрешения вопрос о целесообразности предоперационной крупнофракционной лучевой терапии при лечении РМЖ III стадии. Сведения по этим и целому ряду других проблем в литературе представлены довольно разноречивые и трудно сопоставимые. Изложенное выше побудило нас провести настоящее клиническое исследование, целью которого послужила сравнительная оценка эффективности различных вариантов комплексного лечения узловой формы РМЖ (IIб-III стадии) с использованием предоперационной лучевой или полихимиотерапии с включением при эстроген-положительных опухолях антиэстрогенной терапии тамоксифеном (по 20 мг в день, в течение 2 лет).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В настоящее исследование вошли данные о 360 больных РМЖ IIб-III стадии, находившихся на стационарном лечении в клинике Онкологического научного центра за период 1998-2002 гг. Из них 66 больных вошли в контрольную группу, в которой в предоперационном периоде им была проведена ПХТ по схеме CMF в количестве 2



курсов, и 60 больных, получавших терморидиотерапию за период 1986-1989 гг. (архивный материал).

Больные находились в возрасте от 24 до 72 лет. Наибольшее количество больных (58,2%) находилось в возрасте 40-59 лет; 38,1% больных были в активном оварально-менструальном периоде; 30,6% - в периоде менопаузы до 5 лет; 37,3% - в менопаузе более 5 лет.

По локализации опухолевого процесса в 54,3% случаев опухоль располагалась в наружных квадрантах, в 18,6% - в области внутренних квадрантов, а в 27,1% - в центральной зоне молочной железы.

При предоперационном лечении 160 больным назначали следующие схемы ПХТ: SMF - 66 женщин (41,2%), SAF - 32 больным (20%), FAS - 31 (19,4%) и AT - 31 женщинам (19,4%).

Лучевая терапия была применена в трех режимах: дистанционная гамматерапия в обычном режиме (на молочную железу 2 Гр ежедневно, 5 раз в неделю); на зоны регионарных лимфоузлов до 40 Гр. с каждого поля). Во втором режиме утром 2 Гр в течение 5 дней, I-III и V дни облучения дополнительно через 2 часа после первого сеанса и еще 2 Гр дополнительно на молочную железу. Таким образом, благодаря динамическому фракционированию режима, предоперационное лечение больных заметно ускорилось, и нагрузка на кожу уменьшалась.

В третьем режиме (архивный материал) больным проводилась терморидиотерапия в следующей последовательности: СВЧ-гипертермия + дистанционная гамматерапия (облучение спустя 3-4 часа после гипертермии).

Схемы и режимы предоперационной ПХТ.

SMF (контрольная группа):

Циклофосфан - 600 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1, 8 дни;

Метотрексат - 40 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1, 8 дни;

Фторурацил - 600 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1, 8 дни;

SAF (I группа):

Циклофосфан - 600 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1, 8 дни;

Адриабластин - 40 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1, 8 дни;

Фторурацил - 600 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1, 8 дни;

FAS (II группа):

Фторурацил - 500 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1, 8 дни;

Адриабластин - 50 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 день;

Циклофосфан - 600 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 день;

AT (III группа):

Адриабластин (доксорубин) - 50 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 день;

Такозол - 135 мг/м<sup>2</sup>, в/в, в виде 3-часовой инфузии.

Полученные результаты в исследуемых группах сравнивались с результатами контрольной группы (ПХТ по схеме SMF), а также между самими исследуемыми группами.

С целью оценки эффективности предоперационного лечения были использованы 3 критерия:

1. Степень "лечебного патоморфоза" по IV степенной классификации Г.А. Лавниковой (1976)

2. По частоте loco-регионарных рецидивов или метастазов;

3. По ожидаемым 5-летним общим и 5-летним ожидаемым безрецидивным и безметастатическим периодам выживаемости.

Для изучения последнего критерия нами была использована (составлена) "таблица дожития" ("Live table").

Степени лечебного патоморфоза (по методу Г.А. Лавниковой (1976)) в зависимости от проведенных схем ПХТ показаны в следующей таблице.

Таблица 1. Степень "лечебного патоморфоза" в зависимости от схем ПХТ по Г.А. Лавниковой (1976)

Схемы ПХТ	Число больных	Степень патоморфоза							
		I		II		III		IV	
		а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
SMF	66	31	47	17	27,7	12	18,2	6	9,1
SAF	32	6	18,8	6	18,7	19	34,4	9	28,1
FAS	31	9	29,0	6	19,4	8	25,8	8	25,8
AT	31	6	19,4	8	25,8	9	29,0	8	25,8
Всего	160	52	32,5	37	23,1	48	25	31	19,4

Из представленной таблицы следует, что наиболее выраженный патоморфоз (III-IV степени) наблюдался при ПХТ по схеме AT, что составило 54,8%.

Изучение степени лечебного патоморфоза по той же методике, в зависимости от режима лучевой терапии в предоперационном периоде, отражено в следующей таблице.

Таблица 2. Степень лучевого патоморфоза в зависимости от применяемых режимов лучевой терапии

Режимы ЛТ	n	Степень патоморфоза							
		I		II		III		IV	
		а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
Обычная фракция	68	26	38,2	16	23,5	15	22,1	11	16,2
Динамическая фракция	62	11	17,7	14	22,6	21	33,9	16	25,8
СВЧ + ЛТ	60	8	13,3	12	20	29	48,3	11	18,4
Всего	190	45	23,7	42	22,1	65	34,2	38	20

Изучение лучевого патоморфоза показало, что более глубокий патоморфоз установлен при режиме СВЧ + гипертермия + ЛТ (66,7%).

Изучение частоты loco-регионарных метастазов по годам (рецидивов) в зависимости от применяемого режима предоперационного лучевого компонента приведено в следующей таблице.

**Таблица 3. Частота локальных рецидивов метастазов (рецидивов) в зависимости от режимов ЛТ**

Режимы ЛТ	n	Частота "рецидивов", %					Всего
		1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	
ЛТ обычной фракции	68	-	2,9	4,4	1,5	-	8,8
ЛТ динамической фракции	62	-	1,6	3,2	-	-	4,8
СВЧ + ЛТ	60	-	1,2	3,0	-	-	4,2

Из представленной таблицы следует, что наибольшее число "рецидивов" наблюдается при режиме ЛТ в обычном фракционировании (8,8%), а наименьшее - при СВЧ-гипертермии + ЛТ (4,2%), который преобладает над режимом динамического фракционирования.

Изучение отдаленных 5-летних результатов (общие и безрецидивная выживаемость) представлены в таблицах 4-5.

**Таблица 4. 5-летняя выживаемость больных в зависимости от режимов ЛТ**

Режимы ЛТ	n	5-летняя выживаемость (% ± m)	
		Общая	Без рецидивов и mts
ЛТ в обычной фракции	68	48,5 ± 6,1	39,5 ± 5,3
ЛТ в динамической фракции	62	57,7 ± 5,9	44,8 ± 6,2
СВЧ + ЛТ	60	61,7 ± 6,2	49,3 ± 6,1

Из представленной таблицы следует, что наилучшие результаты 5-летней выживаемости больных в зависимости от режимов ЛТ достигнуты в режиме СВЧ-гипертермия + ЛТ (соответственно, 61,7±6,2 и 49,3±6,1).

Изучение 5-летней выживаемости больных в зависимости от схем ПХТ приведено в таблице 5.

**Таблица 5. 5-летняя выживаемость в зависимости от применявшихся схем ПХТ**

Схемы ПХТ	n	5-летняя выживаемость (% ± m)	
		Общая	Без рецидивов и mts
СМФ	66	63,6 ± 5,9	33,3 ± 5,8
САФ	32	75,0 ± 5,9	56,3 ± 8,8
ЕАС	31	74,2 ± 7,9	54,8 ± 8,8
АТ	31	77,4 ± 7,5	58,1 ± 8,7

Как видно из таблицы, наилучшие отдаленные результаты (5-летняя выживаемость) получены в результате применения схемы АТ и антрациклиновых соединений, соответственно, 77,4±7,5% и 58,1±8,7%; 74,2±7,9% и 54,8±8,8%; 75,0±5,9 и 56,3±8,9%.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Очевидно, что основным критерием эффективности лечения РМЖ являются показатели общей или, по крайней мере, безрецидивной выживаемости. При этом, применительно к РМЖ учитываются показатели 5-летней, а при еще более длительных наблюдениях - и 10-летней выживаемости. Однако, учитывая тот факт, что более 40-50% больных при обращении к онкологу уже диагностируются в местнораспространенных случаях заболевания, при которых одно только хирургическое вмешательство бывает недостаточно; с целью оптимизации и повышения эффективности лечения в данных случаях требуются дополнительные воздействия на общий организм, так как любой злокачественный процесс, в том числе и РМЖ, предусматривает болезнь всего организма, а не только локальный процесс.

В свете вышесказанного, при лечении местнораспространенных процессов РМЖ, где в процесс вовлечены аксиллярные лимфатические коллекторы, в предоперационном периоде уже десятки лет применяются различные дополнительные методы, одним из которых и является ПХТ.

В последние годы стали часто применять схемы с использованием антрациклинов платиновых или таксоловых соединений. Несмотря на существенное преимущество, наряду с заметными побочными реакциями гомеостаза и др. психологически-эмоциональных проявлений, многие ученые настаивают на проведении неoadьювантных схем ПХТ, особенно у больных в постменопаузальном периоде.

Изучение результатов предоперационного лечения больных различными режимами лучевой терапии показано, преимущественно, в динамическом фракционировании, при котором получены почти идентичные результаты. Так, если после применения лучевого лечения в режиме обычного фракционирования наиболее дистрофические изменения в опухолевых клетках (III-IV стадии) были достигнуты в 38,3% случаев, частота местных рецидивов - 5,5%, тогда как после лучевого лечения в режиме динамического фракционирования они составили 59,7% и 3,2%, соответственно. При применении СВЧ-гипертермии "лечебный патоморфоз" составил 59,7%, а частота местных рецидивов - 4,2%. Нами было выявлено, что 5-летняя общая выживаемость после лучевого лечения при обычном режиме составила только 48,5±6,1%; безрецидивная и безметастатическая выживаемость составила

39,5±5,3%, тогда как после лучевого лечения в режиме динамического фракционирования эти результаты составили 39,5±5,3% и 44,8±6,2%, соответственно; при режиме с использованием СВЧ-гипертермии и лучевого лечения - 61,7±6,2% и 49,3±6,1%, соответственно.

В заключение, необходимо констатировать тот факт, что при комплексном лечении больных местнораспространенным РМЖ (IIб-III стадии) на современном этапе наиболее эффективными оказались схемы ПХТ, применяемые в предоперационном периоде и включающие антрациклины и таксоловые соединения. Это доказано непосредственными (лечебный патоморфоз), ближайшими (частота "рецидивов") и отдаленными результатами (5-летняя общая и 5-летняя безрецидивная и безметастатическая выживаемость).

Резюмируя результаты проведенных исследований, можно широко рекомендовать наиболее перспективные режимы лучевой и полихимиотерапии в случаях соответствующего оснащения, материальных возможностей и отсутствия противопоказаний - в клинической практике онкологической сферы лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Əliyev S.Ə. və b. Süd vəzişi xərcənginin diaqnostikası və müalicəsi. Bakı: Elm, 1993, 120s.
2. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Транезников Н.Н. - Сб. ОНЦ РАМН, М., 1994.
3. Алнев Д.А. и др. - В кн.: Мат.-лы I съезда онкол. стран СНГ, М., 3-6 декабря 1996 г., с.479-480.
4. Алнев Д., Неаев И., Джафаров Р. - В кн.: Мат.-лы II съезда онкол. стран СНГ, Киев, май 2000 г., с.833.
5. Баженова А.П., Остроуцев Л.Д., Хаханашвили Г.Н. Рак молочной железы. М.: Медицина, 1985.
6. Борисов В.И. и др. - В кн.: Мат.-лы I съезда онкол. стран СНГ, М., 3-6 декабря 1996 г., с.570.
7. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н. - Этюды химиотерапии, М., 2000, с.90-98.
8. Дацико В.С. - Вопр. онкол., 1979, №4, с.54-58.
9. Демидов В.П. и др. - Рух-во для врачей. М.: Медицина, 1989, с.207-234.
10. Иванов И.В., Соколова И.Г., Федин Ю.В. - ВНИИМИ, 1984, №2, с.1-24.
11. Изотова И.А. - Автореф. докт. дисс., Обнинск, 1991.
12. Канаев С.В. и др. - Вопр. онкол., 1998, №4, с.436-439.
13. Даванкова Г.А. - Вестник АМН СССР, 1976, №6, с.13-19.
14. Летягин В.П. - Тер. архив, 1992, т.64, №10, с.33-37.
15. Остроуцев Л.Д. - Хирургия, 1983, №11, с.40-43.
16. Семитлов В.Ф. и др. - Вопр. онкол., 2000, т.46, №1, с.18-26.
17. Allen H. et al. - Adjuvant therapy for cancer. III Edn. Salmon, JONES, New York, 1981, p.453-562.
18. Alund M. et al. - Surg-ginekol. Obstet., 1977, v.144, p.235-238.
19. Baldi F. et al. - Minerva chir., 1989, v.44, №20, p.2181-2184.
20. Blomqvist C. et al. - Brit. J cancer, 1992, v.66, p.1171-1176.
21. Fieber B. et al. - J. Clin. oncol., 1997, v.15, p.2483-93.
22. Hoefler R. et al. - J.Amer. osteopat., 1990, v.90, p.47-53.
23. Mauriac L. et al. - Ann oncol., 1999, v.10, p.47-52.
24. Smith J. et al. - J. clin.oncol., 1995, v.13, p.424-429.
25. Veronezi U., Paganelli G., Viale G. et al. - J.of the Nat.Cancer Lun., 1999, v.91, p.368-373.

#### SUMMARY

##### MODERN APPROACHES TO THE COMPLEX TREATMENT OF LOCALLY-SPREAD BREAST CANCER (IIb-III stages)

*J.Aliev, R.Jafarov, Y.Aliev, T.Najafov, S.Ragimova, I.Kazimov, M.Mammadov, F.Ali-zadeh*

In the article was shown that at complex treatment of locally-spread breast cancer more effective was polychemiotherapy schemes, used in preoperative period.

\*\*\*

##### ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА В СНИЖЕНИИ ЧАСТОТЫ ПОСТОПЕРАЦИОННЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В УСЛОВИЯХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ БЛОКАДОЙ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА

(экспериментальное исследование)

*А.А.Абдуллаев*

*Онкологический научный центр, г.Баку*

Одной из ключевых структур исполнительного аппарата функциональной системы питания являются органы билиопанкреатодуоденальной зоны, продуцирующие сок, активно участвующий в пищеварении. Клиническое течение опухолей дистального отдела общего желчного протока, обтурирующих его просвет, головки поджелудочной железы, сдавливающих интра-панкреатическую часть холедоха, Фатерова соска, препятствующих свободному току желчи, как правило, завершается развитием механической желтухи [7, 8]. Наряду с опухолевым процессом, последняя, являясь дополнитель-

ным источником гипоксии, практически сводит на нет возможность как выполнения радикальной операции, так и оказания существенной помощи больному. Поэтому в этих условиях операцией выбора все еще остается внутреннее отведение желчи, заключающееся в анастомозировании висцеральных желчных структур с дигестивным органом, чаще всего, желчного пузыря с тонкой кишкой [1, 6]. Однако, при данном положении происходит нарушение дуоденального этапа пищеварения, отключение нейрогуморальной взаимозависимости между билиарной и дигестивной системами, преследующей своей целью проведение опережающей реакции и заключающейся в выбросе желчи в двенадцатиперстную кишку в момент приема больным пищи. Кроме того, оперативное формирование функционально несостоятельного закрывающего соустья выступает определяющим фактором постоянного желчеистечения - демпинга в анастомозированный дигестивный орган и ретроградным забросом - рефлюкса его содержимого в билиарную систему [2, 5]. На основе именно этих действий происходит развитие постоперационных функционально-органических нарушений, расстраивающих деятельность функциональной системы питания, а соответственно, и ухудшающих качество жизни оперированных больных [3, 4]. Поэтому проблема снижения частоты постоперационной функционально-органической патологии, особенно ее средне-тяжелой степени, до сих пор остается актуальной.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Цель экспериментального исследования заключалась в изучении функциональных возможностей классической и предложенной нами пластической паллиативно-дренирующей операции, выполненных на органах билиодигестивной зоны в условиях механической желтухи. Суть классического оперативного вмешательства заключалась в формировании обычного функционально несостоятельного желчно-пузырно-тонкокишечного и тонко-тонкокишечного соустья. При пластической операции по разработанным нами методикам создавался гофрированно-инвагинированный желчно-пузырно-тонкокишечный анастомоз и модифицированный изоконтриперистальтический тонкотонкокишечный "резервуар", роль которого заключается в замещении дуоденального пищеварения.

В опыте было задействовано 16 беспородных собак, разделенных на две группы (контрольную и основную) с одинаковым числом животных - 8. Учитывая сложность проводимого исследования, в эксперимент были включены животные в возрасте от 4 до 7 лет массой тела от 7,0 до 9,0 кг. Для выполнения опыта в условиях, максимально приближенных к клиническому и возникающих при опухолях дистальной части общего желчного протока, большого дуоденального соска, головки поджелудочной железы, т.е. при развившейся механической желтухе, ход эксперимента был разделен на 3 этапа:

- создание условий для развития механической желтухи;
- выполнение основной операции;
- проверка арефлюксных свойств гофрированно-инвагинированного желчно-пузырно-тонкокишечного анастомоза и функциональных возможностей изоконтриперистальтического тонкотонкокишечного "резервуара".

Продолжительность первого этапа составила 15 дней, второго - 30. В связи с этим, длительность эксперимента достигала 45 дней. Суть первого этапа заключалась в перевязке общего желчного протока. Операции проводились под общим эндотрахеальным наркозом, основные положения которого были заимствованы из клиники. Отобранным в эксперимент животным после введения их в состояние наркоза верхне-срединным разрезом выполнялся лапаротомия. Анатомической особенностью пищеварительной системы у собак является подвижное внутрибрюшное расположение двенадцатиперстной кишки, в мобильной брыжейке которой в форме "бабочки" развернута поджелудочная железа. Во время внутрибрюшной ревизии обращалось внимание на состояние печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, ее отростков, а также инвагинацию и приращивание железы к двенадцатиперстной кишке. Наличие изменений в печени, спаек в ее воротах, интимное сращивание отростков поджелудочной железы с кишкой, рассыханное капиллярное кровоснабжение железы, наличие атрофических и воспалительных изменений в ней являлось противопоказанием для включения животного в опыт. В случае отсутствия вышеуказанных отклонений и принятия решения о проведении операции обнажалась гепатодуоденальная связка. Рассечение брюшины, покрывающей ее, производилось от двенадцатиперстной кишки к воротам печени. Под визуальным и контактным контролем осуществляли мобилизацию элементов связки - вены, артерии и наддуоденальной части общего желчного протока. Последний проходит по нижнему латеральному краю гепатодуоденальной связки и несколько кзади. Для этого после фиксации гепатодуоденальной связки между большим и указательным пальцами левой руки артерия и вена в блоке с клетчаткой препарировали тузунгом туго смещались к верхнему латеральному краю ее. Обнажающийся при данной манипуляции общий желчный проток представляет собой плотный белесоватого цвета "шнур" диаметром до 1,0-3,0 мм. Под общий желчный проток проводились две шелковые лигатуры. Перевязка холедоха выполнялась под контролем зрения. Нижняя лигатура накладывалась в непосредственной близости от стенки двенадцатиперстной кишки и ткани поджелудочной железы. Для исключения попадания в узел желчнопузырного протока верхняя лигатура накладывалась после тщательной мобилизации проксимальной части общего желчного протока и стыка слияния желчно-пузырного и общего печеночного протоков. Рассечение общего желчного протока производилось между двух лигатур. Двумя узловыми швами восстанавливались целостность висцеральной брюшины, покрывающей гепатодуоденальную связку. Для проведения в последующем сравнительного анализа развившихся в печени изменений интраоперационная биопсия выполнялась из края левой доли ее. На рану печени накладывалась кетгутый шов. Брюшная полость ушивалась послойно наглухо. Оперированные животные до восстановления самостоятельного дыхания оставались в операционной. После экстазиции их переносили в клетку, укладывали на бок, вытаскивая язык из пасти, на мягкую подстилку. Режим кормления задействованных в опыте собак заключался в следующем: вторые постоперационные сутки - питье: вода и молоко; третьи - то же, насыщенный мясной бульон; четвертые - то же, мясной суп, каша; пятые - обычный пищевой рацион.

С первых дней опыта подопытные были малоактивны и пассивны, неохотно выходили из клетки, аппетит был снижен. Нарастание явления общей слабости и механической желтухи происходило постепенно. Динамика развития меха-

нической желтухи была зафиксирована по суткам: 2-3 сутки - потемнение цвета мочи, ахолочный (сероватый) кал; 4-5 сутки - легкое окрашивание склер и желтый цвет; 6-8 сутки - желтушный оттенок слизистой части и внутренней поверхности век; 10-12 сутки - окрашивание кожи в желтый цвет; 14 сутки - явления механической желтухи выявлялись при поверхностном осмотре, желтушный оттенок переходил в оранжевый окрас, цвет мочи был интенсивно темным.

В крови собак в норме билирубин не определяется. Выявленное на 14 постоперационные сутки повышение билирубинового состава крови отмечало наличие повышенного уровня билирубина и остаточного азота, незначительное снижение или никакую границу нормы общего белка. Показатели периферической крови, как правило, оставались в пределах нормы.

Второй этап опыта начинался на 15-16 сутки после первой операции. Лапаротомия осуществлялась параректальным доступом справа. При интраоперационной ревизии во всех случаях отмечалась резко выраженная желтушная окраска тканей внутренних органов. Печень была увеличена, темно-коричневого или темно-зеленого цвета, плотно индурат или тестоватой консистенции, края ее были тупыми. Желчный пузырь был резко расширен, напряжен, дно его выступало за край печени, цвет - насыщенно темно-зеленый, консистенция - индурат. Осмотр внеорганных собственных аденочестных протоков (правого и левого) из-за увеличения печени и отека ворот ее, а также опасности травматизации не производился. Остальные наружные желчевыводящие пути (общий печеночный, желчно-пузырный, прилежательная часть общего желчного протока) хорошо просматривались через бристину незначительно-дифференциальной смесью. Они были резко расширены до проксимально наложенной ринсы на первом этапе эксперимента лигатуры, их цвет соответствовал насыщенному желто-зеленому или белесовато-зеленому оттенку. Диаметр проксимального отдела общего желчного протока был увеличен в 4-5 раз и колебался в параметрах 5,0-9,0 мм. Практикуемая в абдоминальной хирургии быстрая интраоперационная эвакуация застойной желчи ведет к усугублению деятельности, а затем - и гибели гепатоцитов. Очевидно, именно этот факт в постоперационном периоде является причиной усугубления степени тяжести и так уже развившейся печеночной недостаточности. В связи с этим, нами в 1991 г. разработан, апробирован и внедрен в практическую деятельность отделения абдоминальной онкологии "Способ интраоперационного замедленного опорожнения желчного пузыря при механической желтухе, развившейся в связи с блоком общего желчного протока". Параллельно с опорождением желчного пузыря от застойной желчи производилась повторная интраоперационная биопсия печеночной ткани. После устранения слезы желчи и желчевыводящей системы выполнялась основная заклипированная операция. Животным контрольной группы производилось формирование обычного печеночно-желчно-пузырно-тонкокишечного соустья и тонко-тонкокишечного анастомоза по классической методике, а подопытным основной группы - тофриворанно-инвазивированного желчно-пузырно-тонкокишечного соустья и модифицированного изонтиперистальтического тонкокишечного "резервуара".

Третий этап эксперимента выполнялся у части собак основной группы спустя 30 дней после второй операции и характеризовался интраоперационным наружным дренированием иппезальным катетером "резервуара" с пережаткой обеих сторон клипкой ниже точки дренирования и интраоперационной биопсией печени. По окончании операции и застывании животного с целью изучения функциональной деятельности тофриворанно-инвазивированного соустья и изонтиперистальтического тонкокишечного "резервуара" проводилось рентгеноконтрастное исследование. Последнее осуществлялось посредством введения под давлением через оставленную иппезальную трубку жидкого водного раствора сернокислого бария. Вывод животных из эксперимента проводился согласно положению о проведении острого опыта. Вскрытие животных проводилось в секционной. При этом, подробно изучались микроскопические изменения развившиеся в зоне желчно-пузырно-тонкокишечного соустья и внепеченочных протоках. Последние локализовались в слизистой слое желчного пузыря, внутри- и внепеченочных желчных ходах.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Постоперационный период у собак, оперированных на органы билирубиновой зоны, протекает более тяжело, чем у животных, перенесших операцию только на пищеварительных органах. Это, очевидно, обусловлено совокупностью воздействия на организм животного явления механической желтухи, печеночно-почечной недостаточности и тяжести оперативного вмешательства. Первые двое суток у подопытных контрольной и основной групп протекали идентично. Эти дни характеризовались проведением противоживотной и дезинтоксикационной терапии. В контрольной группе клинические течение постоперационного периода характеризовалось как стихийное, т.е. улучшение общего состояния животных резко сменялось значительным ухудшением. Данный факт значительно осложнял постоперационное ведение подопытных и коррелировалось проведением медикаментозной терапии. В основной группе постоперационный период протекал более "мягко" и относительно ронно с постоянной тенденцией к улучшению. Ухудшение состояния подопытных наступало постепенно и не достигало своего предыдущего пика. Оно было менее выраженным и кратковременным. При этом, практически, не требовалось особо направленной коррекции. Для стабилизации состояния собак, при необходимости, в течение первых 3-7 суток выполнялось внутривенное введение гемодиализ, раствором глюкозы, витаминной, сердечных препаратов и др. Отмена медикаментозной поддержки производилась после нормализации состояния подопытных, выражающейся в углублении дыхания, активизации, восстановлении аппетита, снижении явлений механической желтухи. Однако, по ходу опыта при ухудшении состояния их, показания признаков печеночно-почечной недостаточности, интоксикации, обезвоживания вновь возобновлялось проведение декорвативной терапии. Признаки постоперационных функциональных расстройств начали определяться на третьи сутки и окончательно установились к 25 суткам после операции.

К окончанию опыта клинический симптомоз комплекс деминг-реакции выявлен у 6 животных контрольной группы, у 2 - он отсутствовал. Характерным осложнением у собак этой группы явилось развитие "перемежающейся желтухи". Уменьшение интенсивности желтушного окраса склер и слизистой части отмечено на вторые, а кожи - на третьи сутки после операции. К этому же дню было отмечено восстановление цвета каловых масс, цвет мочи оставался интенсивно насыщенным. К четвертым суткам сохранялся лишь незначительный желтушный оттенок окрашенных тканей. На шестые сутки явления механической желтухи выявлялись лишь по слабо выраженной истеричности склер. Цвет слизистой части и кожи был обычным, а мочи - светлее, чем в предыдущие дни. Ухудшение состояния собак отмечено на 7 сутки. Наряду с единичным и малозаметно вновь выявлялись желтушная окраска кожи, слизистой части и усугублявшая истеричность склер. Цвет мочи оставался светлым, а каловые массы - окрашенными. Было установлено, что данные изменения являлись следствием печеночной недостаточности. В связи с этим, в течение трех дней животным проводилась соответствующая коррегирующая и дезинтоксика-

кционная терапия. К 11 послеоперационным суткам явления желтухи у 2 подопытных сошли на нет, а у 4 - интенсивность ее снизилась, однако, полностью не исчезла. Это проявлялось в иктеричном оттенке склер и слизистой части. К 16 суткам состояние последних 4 собак стабилизировалось, несмотря на то, что явления желтухи сохранялись. На 20 послеоперационные сутки интенсивность желтухи у всех 6 животных резко возросла. Однако, состояние их продолжало оставаться относительно удовлетворительным. Снижение проявлений печеночной недостаточности после соответствующей медикаментозной терапии отмечено на 23 послеоперационные сутки. Третий приступ печеночной недостаточности у этих же подопытных наблюдался на 28 послеоперационные сутки. Причем, в умеренной форме иктеричность проявилась и у еще одной седьмой собаки с относительно спокойным послеоперационным периодом. Проявления печеночной недостаточности так же, как и ранее, были купированы лекарственной терапией. У всех 6 животных с клинической симптоматикой перемежающейся желтухи отмечалось нарушение акта дефекации, выражавшееся в обильном выделении жидкой слизи сразу после кормления. У оставшихся 2 собак нарушения акта дефекации установлено не было. То, деминг-реакция в умеренной форме выявлена у 2 животных, в выраженной - у 4 и полностью отсутствовала - у 2.

Клиническая симптоматика деминг-синдрома наблюдалась у 7 собак этой же группы. В первые 15 послеоперационных суток общая слабость, не связанная с приемом пищи, у всех животных была резко выражена. В последующем состояние их относительно стабилизировалось, однако, проявления слабости сохранились у 7. Она характеризовалась вялостью, пассивностью, отсутствием активной реакции на пищу, безразличием к проводимым над ними манипуляциям. Отрицательный тургор, обезвоживание и связанные с ними признаки алопеции у этих подопытных, несмотря на проводимые внутривенные клизмы, не поддавались коррекции и оставались неизменными. К концу эксперимента дефицит массы тела установлен у этих же 7 собак. У 3 из них дефицит не превышал половину дооперационного веса. У одного из этих животных деминг-реакция отсутствовала, а у двух - была умеренной формы. У других 4 собак имела выраженная форма деминг-реакции, а дефицит массы тела превышал половину дооперационного веса. У последнего восьмого подопытного без клинической симптоматики деминг-реакции потери массы тела установлено не было. Нарушение акта дефекации у всех собак характеризовалось выделением жидкого, или полуформенного кала различных оттенков от белого до светло-коричневого. Причем, у подопытных с деминг-реакцией этот признак был выражен, а у животных без выявленной деминг-реакции - он проявлялся спорадически. Итак, деминг-синдром был выявлен у 7 собак контрольной группы. В легкой степени он был установлен у 2 животных. Причем, у одного из них деминг-реакция отсутствовала, а у другого имела в умеренной форме. Средняя степень деминг-синдрома констатирована у 1 подопытного с умеренной формой деминг-реакции. Тяжелая степень деминг-синдрома установлена у 4 собак с выявленной выраженной формой деминг-реакции. У одного подопытного деминг-реакция и деминг-синдром отсутствовали.

Рефлексы тонкоинтестинального содержимого и желчные пути определялись у 7 собак контрольной группы. Они характеризовались возникновением вздутия или спазма 20-30 минут после кормления и питья ознобом, дрожью тела и последующим подъемом температуры тела. Развитие озноба и дрожи, связанное с приемом пищи и жидкостей, установлено в 3 случаях. Кратковременные приступы этой патологии наблюдались изредка (раз в два-три дня), чаще - после приема жидкой пищи, протекали легко и характеризовались как умеренно выраженные. У 4 собак озноб и дрожь были резко выражены, сопровождались подъемом температуры тела, возникали как после приема пищи, так и спустя несколько часов после кормления. У одного из этих подопытных приступы рефлексо-реакции развивались раз в 3-4 дня, а у 3 - эта патология проявлялась ежедневно. У последнего восьмого животного клинических проявлений рефлексо-реакции установлено не было.

Таким образом, умеренная форма рефлексо-реакции наблюдалась у 3 собак контрольной группы, а выраженная - у 4.

При макроскопическом исследовании в контрольной группе у 2 животных с умеренной формой рефлексо-реакции слизистая желчного пузыря была отечна и инфильтрирована, покрыта точечными петехиями. Слизистая внепеченочных желчных протоков была отечна, кровонезияция в нее выявлено не было. У одной собаки с умеренной формой рефлексо-реакции и у 2 с выраженной формой ее выявлены резкая отечность и воспалительная инфильтрация желчепроводящей системы, точечные кровонезияции в слизистый слой желчного пузыря и внепеченочных протоков. У оставшихся двух подопытных с выраженной формой рефлексо-реакции, наряду с вышеуказанными изменениями, наблюдались изменения и во внутрипеченочных желчных ходах. У последней восьмой собаки контрольной группы без клинических проявлений рефлексо-реакции изменения в желчном пузыре носили атрофический характер, а отечно-воспалительные изменения были выражены незначительно.

Итак, исходя из вышесказанного, рефлексо-синдром в контрольной группе отсутствовал у 1 и установлен у 7 животных. Легкая степень его в этой группе отсутствовала. Средняя степень установлена у 2 собак. В обоих случаях имела клиническая симптоматика рефлексо-реакции и макроскопически выявляемые воспалительные изменения. Тяжелая степень рефлексо-синдрома наблюдалась у 5 подопытных. У одного из них имела умеренная форма рефлексо-реакции, а у четырех - выражена. Но у всех этих пятых собак при вскрытии установлено наличие на разных уровнях воспалительно-эрозивных изменений слизистой слоя билиарной системы.

Несколько иное течение послеоперационного периода отмечено в основной группе. Снижение проявлений межклеточной желтухи у подопытных протекало так же, как и в контрольной. Повторное появление желтушности отмечено у 4 животных. Легкая иктеричность склер, кожи и слизистой части у этих животных выявлена на 10 послеоперационные сутки. У 3 из этих собак явления желтухи, а, соответственно, и печеночной недостаточности не нарастали. Состояние их было удовлетворительным. В связи с этим, им не проводилась лекарственная терапия. Проявления печеночной недостаточности к 14 суткам после операции у них полностью исчезли и в дальнейшем не повторялись. У последнего четвертого подопытного визуальные признаки печеночной недостаточности прогрессивно нарастали. На 11 послеоперационные сутки у него развились эдемы, сонливость, отвращение к пище. Желтушность склер, кожи, слизистой части продолжала усиливаться и к 12 послеоперационным суткам перешла в оранжевый оттенок. Проведенная направленная лекарственная коррекция способствовала снижению явлениям печеночной патологии и стабилизации состояния. К 16 послеоперационным суткам интенсивность желтушной окраски значительно снизилась и перешла в светло-лимонный цвет. В последующие 8 суток она оставалась неизменной. Общее состояние собаки в этот период было удовлетворительным, она нормально питалась. На 25 сутки у нее же вновь было отмечено нарастание интенсивности желтухи и прогрессивное ухудшение состояния. В связи с этим, была проведена ме-

декашестидесяти тералям. Куларование печеночной недостаточности достигнуто к 30 суткам. Обильное выделение желчи со слезью при акте дефекации установлено у 3 подопытных. У 2 из них имелась клиническая симптоматика умеренной, а у другой - резко выраженной перемежающейся желтухи.

Таким образом, демпинг-реакция выявлена у 4 собак основной группы. В 3 случаях она была умеренной формы, а в одном - выраженной. В течение первых 10 послеоперационных суток у собак основной группы наблюдалась не связанная с питанием общая слабость. В последующие дни, несмотря на улучшение и стабилизацию состояния подопытных, она сократилась у 4 собак с легкой формой демпинг-реакцией. Понижение тургора кожи, дрожь и зрительная желтуха отмечены у этих же 4 животных. Нарушение акта дефекации установлено у 3 собак, в 2 случаях имелась умеренная, а в 1 - выраженная форма демпинг-реакции. Оно характеризовалось выделением жидкого, или полуоформленного кала. К концу опыта дефицит массы тела наблюдался у всех задействованных в основной группе собак. Потери более половины массы тела отмечена у 1 животного с выраженной формой демпинг-реакции. У остальных собак этот показатель был умеренно выражен. Итак, демпинг-синдром у подопытных основной группы установлен в легкой и средней степени, соответственно, по 2 случая. У 4 животных демпинг-реакция и демпинг-синдром отсутствовали.

Клиническая симптоматика заброса интерстициального содержимого в желчные пути у собак основной группы в течение первых 10 суток отсутствовала. К окончанию эксперимента она была выявлена у 4 животных. В трех случаях рефлюкс-реакция возникла после нормексии. Причем, в одном из них она развивалась только после приема жидкой пищи. Приступ у этих трех животных развивался раз в два-три дня, протекал легко. У 2 собак через некоторое время после приступа на непродолжительное время отмечался подъем температуры тела. Состояние подопытных оставалось удовлетворительным, а рефлюкс-реакция протекала умеренно. У четвертой собаки озноб и дрожь тела развивались ежедневно независимо от кормления и сопровождалась последующим подъемом температуры тела. Приступы в связи с выраженностью рефлюкс-реакции протекали тяжело и значительно ухудшали состояние животного.

Таким образом, умеренная рефлюкс-реакция в основной группе была установлена у 3, а выраженная - у 1 подопытного. У 4 животных рефлюкс-реакция отсутствовала.

Макроскопические изменения в слизистом слое желчного пузыря и желчепротоковой системы в этой группе развились у собак с выявленной рефлюкс-реакцией и локализовались в слизистом слое желчного пузыря. Воспалительного характера патология наблюдалась у 2 подопытных с умеренной формой рефлюкс-реакции и у 1 - без клинической симптоматики данной патологии. У третьего животного с умеренной формой рефлюкс-реакции макроскопические изменения отсутствовали. У собак с выраженной формой рефлюкс-реакции были выявлены воспалительные изменения слизистой и точечные петехии на ней.

Таким образом, в основной группе рефлюкс-синдром выявлен у 4 животных. У одного из них рефлюкс-реакция отсутствовала. Однако, развившаяся в послеоперационном периоде в желчепротоковой системе воспалительные изменения позволили установить у этого подопытного рефлюкс-синдром в легкой степени. У 2 собак рефлюкс-реакция сочеталась с воспалительными изменениями в билиарной системе. В связи с этим, у них констатирована средняя степень синдрома. И, наконец, у последнего четвертого животного из-за сочетания рефлюкс-реакции и воспалительных изменений в слизистой желчного пузыря установлена тяжелая степень рефлюкс-синдрома. Рефлюкс-синдром отсутствовал у 4 собак.

В условиях механической желтухи морфологическая структура печени характеризовалась тем, что в центральных и периферических зонах печеночных долек наблюдалось скопление желчи в виде коричнево-бурых пятен "глыбок", определялись дистрофические изменения в виде вакуольной и зернистой периплазмодии, а также незначительного ожирения. Стroma печени была инфильтрирована отечной жидкостью. После основной операции в интразельной группе скопления желчи в печеночной ткани были менее выражены и носили светло-коричневый оттенок. Дистрофия в печеночных клетках была резко выражена, наблюдалась как в участках вне отложения желчи, так и при наличии ее. В преимущественном большинстве случаев преобладал некроз и распад печеночных клеток. В некоторых зонах печеночные трабекулы отсутствовали. На их месте замещалась безядерная масса детрита, среди которой находились единичные "тени" безядерных печеночных клеток и "глыбок" желчи. Изменения в звездчатых соединительных клетках носили выраженный пролиферативный характер. После основной операции у животных основной группы дистрофических изменений, некроза и распада печеночных клеток обнаружено не было. Структура печеночных трабекул не была изменена. Печеночные клетки были сохранены. В звездчатых соединительных клетках пролиферация была слабо выражена. Отек стромы печени отсутствовал.

Задачей III этапа являлось изучение адекватности "резервуара" и гофрированно-инвагинированного соустья в условиях повышенного давления. При последовательном введении через дренажную трубку под давлением контраста и доведения его объема до 80,0 мл был туго контрастирован "резервуар", отводящая и приводящая петли тонкой кишки, линия гофрированно-инвагинированного соустья. В желчном пузыре контраст отсутствовал, что указывает на адекватность гофрированно-инвагинированного желчно-пузырно-тонкокишечного соустья.

Таким образом, у собак, перенесших операцию по пластической гепатике, частота послеоперационной функционально-органической патологии, особенно ее средне-тяжелой степени, макроскопических изменений в желчепроводящей протоковой системе и морфологических в печени была значительно менее выражена, чем у животных, оперированных по классической методике, что, очевидно, объясняется адекватностью предложенного гофрированно-инвагинированного соустья.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шанцевский А.А., Ульяновский Я.Л., Гринкевич Э.В. Желчеотводящие анатомии. М.: Медицина, 1972; 2. Давыдов А.Н., Зунтов Б.М., Загвоздкин В.Н. и др. - Сб. тез. докл. I Московского Междунар. конгр. хирургов. М. 1995, с.284-285; 3. Давыдов А.Н., Чульнова Н.Н., Джумагулова Г.Ш. - В кн.: Современная компьютерная и магнитно-резонансная томография в многопрофильной клинике. М., 1997, с.179-181; 4. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Сагайдак И.В. - Мат-лы съезда онкологов стран СНГ. М., 1966, с.341; 5. Харченко В.П., Литовченко Г.А., Кунда М.А. - Вестр. онкол., 2000, т.45, № 6, с.744-747; 6. Харченко В.П., Литовченко Г.А., Хмельников Е.В. и др. - Вестр. онкол., 1999, т. 45, № 1, с.59-65; 7. O'Connor M. Mechanical biliary obstruction. - Amer. Surg., 1985, v.51, p.245-251; 8. Rode J. - Bail. Clin. Gastroenterol., 1990, v.4, p.793-813.

## SUMMARY

### POSSIBILITIES OF SURGICAL METHOD AT DECREASING OF POSTOPERATIVE FUNCTIONAL-ORGANIC FRUSTRATION FREQUENCY IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE CONDITIONS, CAUSED BY DISTAL PART OF GENERAL BILIOUS TRACT BLOCKADE

(eksperimental investigations)

*A. Abdulaev*

The aim of the investigation carried out by author was study of functional possibilities of classic and offered by author palliative-drainage surgeries executed on biliodigestive bodies at obstructive jaundice conditions.

\*\*\*

### ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ, БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНОЙ АНГИОФИБРОМОЙ НОСОГЛОТКИ

*Р.М.Рзаев*

*Центральная железнодорожная больница, г.Баку*

Накопленный большой материал по вопросу хирургического лечения больных ювенильной ангиофибромой носоглотки (ЮАН), а также результаты собственных наблюдений показывают, что оптимальным методом лечения больных с данной патологией является операция [1, 2, 3]. В наших исследованиях как основной метод лечения больных ЮАН являлся хирургический. Наряду с результатами хирургического лечения больных, не претендуя на оригинальность, мы исследовали динамику некоторых лабораторных показателей с целью выявления возможных изменений в клинико-иммунологическом статусе оперированных больных.

По данным литературы, для характеристики происходящих изменений в клинико-иммунологическом статусе у больных с данной патологией были проведены, те или иные, лабораторные исследования, в основном, на отдельных этапах их лечения. Однако, сопоставления всех многочисленных лабораторных показателей в динамике, начиная с поступления больного в стационар и кончая двухлетним периодом наблюдения за ним, с включением данных при возникновении "рецидива" опухоли нами проведены впервые.

Всего лабораторным исследованием было подвергнуто 85 больных ЮАН, у 35 из которых были "рецидивы опухоли".

Статистическая обработка результатов исследования проведена на персональном компьютере с помощью пакета программ STATGRAPHIC Plus 3.0 и Microsoft Excel 97.

Результаты этих исследований позволяют характеризовать происходящие изменения при выздоровлении больного и в случае возникновения "рецидива" опухоли. Сведения о некоторых лабораторных показателях на различных этапах наблюдения больных ЮАН, подвергавшихся хирургическому вмешательству, представлены в таблице.

Как следует из данных таблицы, количество ионов кальция в периферической крови уменьшалось в процессе предоперационной подготовки и после операции ( $p < 0,001$ ), но в дальнейшем - возвращалось к исходному уровню, который удерживался до 2-х лет, после чего снова снижался. Повышение указанного показателя было обнаружено у больных с "рецидивом" опухоли.

Фибриноген, как один из факторов свертывания крови, был подвержен ряду существенных колебаний в зависимости от клинического течения заболевания, в частности, в зависимости от частоты носового кровотечения и проводимого, при этом, симптоматического лечения. Количество его за время предоперационной подготовки возрастало ( $p < 0,001$ ). В данном случае оказывал влияние, скорее, сам характер подготовки, в том числе и психический стресс, вызванный ожиданием операции, чем наличие опухоли. После удаления опухоли на 7-14 сутки содержание фибриногена становилось ещё



большим ( $p < 0,001$ ), но к концу - дно выписки из стационара, оно снижалось до исходных данных и через полгода достигало более низкого уровня. В последующие два года наблюдали постепенное повышение, и лишь в случае клинически выявленного "рецидива" опухоли количество фибриногена в крови возрастало ( $p < 0,001$ ).

Из приведенных данных видно, что исследованные факторы свертывающей системы крови - ионы кальция и фибриноген - были подвержены колебаниям в процессе хирургического лечения больных. Причем, чаще увеличение содержания ионов кальция сопровождалось уменьшением количества фибриногена. Лишь при "рецидиве" опухоли оба фактора существенно увеличивались одновременно. Все это указывает на изменения в свертывающей системе, связанные как с лечением, так и с продолжением роста остаточной опухоли (с "рецидивом" заболевания).

Уровень гемоглобина в качестве показателя клинического благополучия оперированных больных оказался ненадежным. В послеоперационном периоде его количество снижалось по вполне понятным причинам, а затем, по мере выздоровления, наступало восстановление. В целом же, существенное повышение устанавливалось к двум годам ( $p < 0,05$ ).

Наконец, реакция замедленной чувствительности кожи на 2,4-динитрохлорбензол (ДНХБ), характеризующая состояние клеточного иммунитета, также свидетельствует об активации последнего после удаления опухоли. К моменту выписки из стационара она достигала максимума ( $p < 0,01$ ), но к 2-м годам - снова была низкой, как и до лечения. При "рецидиве" опухоли реакция на ДНХБ ухудшалась.

Таблица 1. Средние величины некоторых лабораторных показателей на различных этапах наблюдения больных ювенильной ангиофибромой носоглотки

Этапы исследования	Стат. показатели	ДНХБ	Кальций крови ммол/л	Фибриноген г/л	Гемоглобин г/л
Исходные данные	M±m P	1 0,25	2,50 0,025	3,67 0,016	106 2,0
Перед операцией	M±m P	1 0,05	2,25 0,053 < 0,001	4,37 0,222 < 0,001	103 3,4 > 0,05
После операции 7-14 суток	M±m P	1 0,58	2,25 0,052 < 0,001	4,51 0,195 < 0,001	98 1,8 < 0,01
При выписке из стационара	M±m P	3 0,42 < 0,001	2,50 0,050	3,63 0,218 > 0,05	100 1,4 < 0,05
Спустя 6 мес	M±m P	3 0,25 < 0,001	2,50 0,070	2,59 0,461 < 0,05	110 4,2 > 0,05
Спустя 1 год	M±m p	3 0,57 < 0,01	2,50 0,112	2,90 0,299 < 0,05	110 5,4 > 0,05
Спустя 2 года	M±m p	1 0,57	2,25 0,090 < 0,05	3,08 0,306 < 0,05	115 4,2 < 0,05
При "рецидиве" опухоли	M±m p	2 0,92 > 0,05	2,50 0,090	5,08 0,083 < 0,001	93 8,4 > 0,05

Примечание. Достоверность различия (p) дана для каждого показателя по отношению к исходной величине.

При анализе ряда других лабораторных показателей было выявлено, что количество лейкоцитов также подвержено динамическим изменениям, но чаще в пределах нормальных величин: в процессе предоперационной подготовки выявлен небольшой подъем ( $p < 0,001$ ). Увеличение числа лейкоцитов наступало после операции ( $p < 0,001$ ), а затем было нормальным с последующим значительным снижением ( $p < 0,001$ ) к 6 мес., после чего снова их количество увеличивалось. При "рецидиве" опухоли, как правило, количество лейкоцитов было ниже исходного уровня и ниже, чем спустя 2 года ( $p < 0,001$ ) после радикальной операции.

Количественная характеристика содержания эозинофилов в значительной мере соответствовала колебаниям всех лейкоцитов. Количество эозинофилов существенно возрастало ( $p < 0,01$ ) от момента поступления до раннего послеоперационного периода, а затем - снижалось ( $p < 0,001$ ), оставаясь на низком уровне в течение последующих этапов наблюдения. Лишь при "рецидиве" опухоли наблюдался значительный подъем ( $p < 0,01$ ).

Динамика изменений моноцитов была аналогичной. Так, от момента поступления до операции отмечали тенденцию к повышению ( $p < 0,01$ ), при выписке количество их было уже ниже исходного числа ( $p < 0,001$ ), и падение продолжалось до одного года. Лишь к двум годам появилась тенденция к повышению ( $p < 0,01$ ). При "рецидиве" опухоли число моноцитов в периферической крови вновь возрастало. В целом, динамика изменений числа моноцитов повторяет те же колебания, которым были подвергнуты эозинофилы, указывая на связь тех и других с единым процессом, происходящим в организме.

Наибольшее значение в данных исследованиях мы придавали уровню лимфоцитов в периферической крови, значительная часть которых, по данным экспериментальной онкологии, ответственна за противоопухолевую сопротивляемость. Предоперационное количество их, закономерно, уменьшалось в небольших пределах, а после хирургического вмешательства развивалась умеренная лимфопения. Ко дню выписки, хотя и наблюдался подъём, но спустя 6 мес. Количество клеток приближалось к первоначальным данным. Спустя год после операции число лимфоцитов значительно уменьшалось, а к 2-м годам - превышало исходный уровень. Если возникал "рецидив" опухоли, количество их становилось больше, чем до операции.

Таким образом, можно полагать, что относительные моноцитоз, эозинофилия и лимфоцитоз на фоне снижения общего числа лейкоцитов являются реакцией организма на продолжение роста остаточной после операции опухоли. Указанные изменения вполне объяснимы с точки зрения функционального значения этих форм лейкоцитов.

Между тем, СОЭ повышалась, начиная с предоперационного и достигала максимума после операции на 7-14 сутки ( $p < 0,001$ ). Несмотря на снижение числа СОЭ, при выписке больного из стационара оно ещё превышало исходные данные ( $p < 0,001$ ). Так, спустя 6 мес. СОЭ было равно 15 мм/час, а спустя год и в последующем - 13 мм/час, т. е. значительно ниже первоначальной цифры ( $p < 0,001$ ). При "рецидиве" опухоли СОЭ ускорялась.

При анализе иммунологических показателей на различных этапах наблюдения больных, подвергавшихся хирургическому вмешательству, было выявлено, что общее количество фракций сыворотки крови в процессе лечения и последующего наблюдения в пределах двух лет заметно не менялось. Судя по альбумино-глобулиновому коэффициенту, можно заключить, что соотношение основных белковых фракций по мере выздоровления нормализовалось, а при возобновлении роста опухоли снова возникали нарушения.

Наиболее важным представляются сдвиги в  $\alpha$ - и  $\beta$ -фракциях, с которыми блокирующий фактор, препятствующий распознаванию опухолевых клеток Т-лимфоцитами. Количество  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -глобулинов достигало максимума к 7-14 суткам после операции, далее начиналось уменьшение этих фракций, а при выписке из стационара они достигали исходного уровня. К двум годам при благополучном течении заболевания указанные фракции становились ещё меньше. Вместе с тем, был выявлен и ряд изменений во фракциях  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -глобулинов. Так,  $\alpha 1$ -глобулины уменьшались незначительно ( $p > 0,05$ ), а  $\alpha 2$ -глобулины - более значительно ( $p < 0,001$ ). При "рецидиве" опухоли эти показатели восстанавливались до исходного уровня, т.е. соответствовали уровню показателей до лечения. Между тем,  $\beta$ -глобулин до и после хирургического вмешательства вплоть до выписки больного, существенно, не менялся. В дальнейшем количество их постепенно улучшалось и после одного года различие, по сравнению с исходными исследованиями, становилось достоверным ( $p < 0,05$ ).

Иные изменения выявлены при изучении  $\gamma$ -глобулинов. Так, количество их достигало апогея перед операцией ( $p < 0,05$ ), но в последующем после выписки устанавливался прежний дооперационный уровень, который не менялся при выявлении "рецидива" опухоли.

Анализ данных белковых фракций, с точки зрения определения их значимости в результатах хирургического лечения больных ЮАН, показал, что количество  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов при выздоровлении уменьшалось, а при "рецидиве" опухоли становилось более высокой, достигая, при этом, дооперационного уровня.

Вышеуказанные изменения могут быть объяснены с иммунологических позиций подавлением при новообразовании носоглотки повышенного количества блокирующего фактора, который относится к  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинам.

Аутофлора глубоких слоев кожи, как показатель иммунной сопротивляемости организма, в целом, также была подвержена колебаниям в зависимости от этапа обследования. Однако, ожидаемого соответствия выявленных изменений и динамики колебаний других иммунных показателей в этих ис-

следованиях не выявлено. Рассматриваемый показатель особенно ухудшался как к периоду двухлетнего наблюдения, так и при "рецидиве" опухоли, однако, изменения, в целом, были статистически несущественны.

При изучении показателей фагоцитирующей системы иммунитета (являющейся самым древним механизмом защиты организма от чужеродных агентов) было выявлено, что среди параметров завершённого и незавершённого фагоцитоза наиболее показательной оказалась фагоцитарная активность лейкоцитов (ФАЛ) к стандартному штамму золотистого стафилококка № 209, которая постепенно увеличивалась к периоду двум годам ( $p < 0,001$ ). При выявлении "рецидива" опухоли ФАЛ оставалась такой же высокой.

Оценивая, в целом, полученные данные, можно констатировать, что большинство исследуемых показателей постепенно восстанавливалось после удаления опухоли, однако, к периоду двум годам среди большинства из них появилась тенденция к такому роду сдвигам, которые оказались характерными для случаев "рецидива" опухоли. Если же наступал "рецидив" опухоли, то значительные изменения лабораторных и иммунологических показателей всякий раз указывали на нарушение функций системы соединительной ткани.

Многие сдвиги настолько демонстративны, что могут служить для оценки выздоровления и медицинской реабилитации (фибриноген, проба с ДХНБ, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, СОЭ,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулины).

Таким образом, анализ клинических и лабораторных показателей, в целом, свидетельствует о том, что, несмотря на улучшение большинства лабораторных показателей, после удаления ЮАН в организме остаются нарушения, которые указывают на наличие остаточной после операции опухоли (или продолжения роста опухоли), что имеет существенное значение в динамике наблюдения больных в послеоперационном периоде. Исходя из этого, мы полагаем, что господствующая пассивная тактика при диспансерном наблюдении больных, подвергавшихся операции, когда до появления "рецидива" опухоли нет надобности в проведении лабораторных исследований, а при выявлении его эти исследования не имеют практического значения, является неоправданной. Учитывая характер сдвигов некоторых лабораторных показателей, имеющих место у больных с "рецидивом" опухоли, которые проявлялись к концу двухлетнего периода наблюдения, надо полагать, что профилактические лабораторные исследования у больных ЮАН могут быть использованы в качестве одного из вспомогательных методов при выявлении "рецидива" опухоли на раннем этапе его развития.

#### ЛИТЕРАТУРА

1.Рзаев Р.М. - В кн.: Мат-лы Росс. конф. оториноларингологии "Современные проблемы заболевания верхних дыхательных путей и уха". 19-20 ноября 2002 г., М., 2002, с.259-261; 2.Рзаев Р.М. - Вестн. оторинолар., 2003, №5, с.10-15; 3.Рзаев Р.М. - Азерб. журн. онкологии и смежных наук, Баку, 2003, т. 10, №2, с.57-61.

#### SUMMARY

#### DYNAMIC OF CLINICAL, IMMUNOLOGICAL, BIOCHEMICAL AND HEMOTOLOGICAL INDEXES AT OPERATED PATIENTS WITH JUVENILE NASOPHARYNGEAL ANGIOFIBROMA

*R.Rzayev*

The analysis of clinical and laboratory indexes proof that, despite of improvement of dynamics of the majority of laboratory indexes after removal of JNA there are in an organism infringements which specify the presence of a residual tumor after operation (or continuation of a tumor growth), that has essential value in dynamic dispensary supervision of patients in the postoperative period.

\*\*\*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОМЕТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

*Д.А.Алиев, Р.С.Зейналов, Н.Р.Дадшиева, И.Н.Мусаев, Д.А.Гасанзаде*  
*Онкологический научный центр, г. Баку*

Метастатические опухоли костей встречаются в 2-4 раза чаще, чем первичные и, в целом, по сводным статистическим данным, составляют 28-85% [3]. Столь большие колебания в данных о частоте костных метастазов, приводимых разными авторами, по-видимому, объясняются недостаточной информативностью методов диагностики этой патологии в прошлые годы и их совершенствованием в настоящее время. Практически все злокачественные опухоли могут метастазировать в кости. Однако, чаще всего в кости метастазируют рак молочной железы и предстательной железы, рак легкого, щитовидной железы и почки [8].

Современные теории, объясняющие такую высокую тропность костной ткани к образованию в ней метастазов, основаны на гипотезе "семян и почвы", предложенной Stephen Paget в 1889 г. S. Paget предположил, что рост метастазов является, по существу, подобным росту "зерна" в определенной среде ("почве"), и клинически определяемый метастаз развивается только в том случае, если зерно и почва совместимы, то есть гематогенное метастазирование является продуктом взаимодействия опухоли и организма. В настоящее время это гениальное предположение S. Paget подтверждается доказательствами того, что среда в отдельном органе оказывает влияние (позитивное или негативное) на биологическое "поведение" метастатических опухолевых клонков, включая ангиогенез и клеточную пролиферацию.

В большинстве случаев метастатическое поражение костей сопровождается усиленной костной резорбцией (остеоллиз), обусловленной нарушениями нормального механизма ремоделирования (костеобразования) кости. В норме ремоделирование, или перестройка костной ткани предполагает определенную последовательность циклических событий, при которых фаза костной резорбции обязательно предшествует фазе костеобразования. При этом, у здорового взрослого человека скорость резорбции кости, примерно, соответствует скорости образования нового матрикса и его минерализации [9]. При метастатическом поражении происходит активизация резорбтивных процессов и разрушение кости вследствие повышенной активности остеокластов, стимулированных опухолевой тканью. При этом, в костной среде наблюдается повышенная экспрессия паратормоноподобного белка (PTHrP), который как паратормон способен активизировать костный обмен. Это является следствием гиперэкспрессии трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ), который в активной форме выделяется при костной резорбции [4]. Таким образом, образуется порочный круг, когда деструкция кости, вызванная наличием опухоли, приводит к продукции активной формы TGF- $\beta$ , который, в свою очередь, взаимодействуя с опухолевыми клетками, усиливает продукцию PTHrP. При нормальных обстоятельствах увеличение активности остеокластов должно было бы повлечь за собой и увеличение активности остеобластов. Однако, по неизвестным причинам активность остеобластов не увеличивается, в результате чего происходит резорбция кости и развиваются ассоциированные с ней осложнения.

Маркерами костной резорбции могут быть повышение в сыворотке крови уровня кальция и других компонентов костного матрикса, в частности продукция коллагена I типа: N-телопептида, C-телопептида, пиридинолина и дезоксипиридинолина [1].

Клиническая картина метастазов в кости при злокачественных опухолях включает в себя болевой синдром, деформации и патологические переломы, а также гиперкальциемию. Данные клинические симптомы в значительной степени ответственны за тяжесть состояния больных, а в ряде случаев являются причиной смерти. Гиперкальциемия является важнейшим симптомокомплексом и заслуживает особого внимания. Содержание кальция в межклеточной жидкости является важной константой, так как имеет критическое значение для целого ряда функций: возбудимости и передачи сигналов по нервам; секреции клетками белков, гормонов; сократительной способности мышечных волокон; минерализации костного матрикса и многих других. Истинная частота гиперкальциемии может быть значительно выше, так как электролитный мониторинг у больных с множественными костными метастазами на практике проводится редко, а характерные для этого состояния симптомы часто расцениваются как прогрессирование основного заболевания.

В последнее десятилетие в паллиативном лечении больных с метастазами в кости, наряду с тра-

диционными методами противоопухолевой терапии, несомненные перспективы открывают бисфосфонаты, которые обладают способностью оказывать влияние не столько на метаболизм самой опухоли, сколько на костный обмен, нарушенный опухолевым процессом. Несмотря на то, что лечение ими не является собственно цитотоксическим и не направлено непосредственно против опухолевых клеток, несомненно, это один из реальных путей повышения качества жизни пациентов.

Бисфосфонаты являются мощными ингибиторами резорбции костной ткани как в норме, так и при различных патологических состояниях. В многочисленных исследованиях было показано, что бисфосфонаты значительно уменьшают частоту развития осложнений со стороны костного скелета, особенно, патологических переломов, при остеолитических поражениях костей, например, у больных mielomной болезнью, или костными метастазами рака молочной железы [5].

Бисфосфонаты являются аналогами пирофосфата. Однако, в отличие от последнего, имеющего в химической структуре P-O-P связь, все бисфосфонаты характеризуются наличием P-C-P связи. Эта структурная модификация позволяет избежать ферментного гидролиза соединения, обеспечивает биохимическую резистентность и, вместе с тем, не препятствует специфическому связыванию и депонированию бисфосфонатов в кальцифицированном костном матриксе [7].

По своим физико-химическим свойствам бисфосфонаты очень похожи на пирофосфат. Они ингибируют преципитацию фосфата кальция из раствора, задерживают агрегацию кристаллов гидроксипатита в более крупные кристаллы и предупреждают, или замедляют их растворение. Наряду с этим, все бисфосфонаты имеют высокое сродство с фосфатом кальция и поэтому накапливаются в минеральной части костного матрикса [11].

Главным эффектом бисфосфонатов является их способность ингибировать индуцированную остеокластами костную резорбцию. Исследованиями последних лет показано, что бисфосфонаты способны непосредственно снижать активность остеокластов и уменьшать их численность [14]. Механизм этого действия не совсем ясен. Согласно одной из гипотез, активность остеокластов ингибируется после захвата ими бисфосфонатов при резорбции костной ткани. Содержащие азот бисфосфонаты обладают возможностью ингибировать метаболический путь мевалоновой кислоты в остеокластах, который необходим им для ответа на такие стимулы, как повышенная экспрессия PTHrP [10]. На экспериментальной модели мышей с развитием спонтанных метастазов в кости было показано, что на фоне введения бисфосфонатов значительно уменьшалась частота развития остеолитических поражений и увеличивалась активность апоптоза остеокластов [12]. Ингибирование активности остеокластов и индукция апоптоза остеокластов представляют собой два возможных механизма, посредством которых бисфосфонаты могут тормозить колонизацию костной ткани опухолевыми клетками.

Эти данные легли в основу предположения о том, что раннее и более интенсивное применение бисфосфонатов может существенно повлиять на естественное развитие заболевания. Предварительные результаты клинических исследований свидетельствуют о том, бисфосфонаты могут замедлить прогрессирование метастазов в костях и даже предотвращать развитие метастазов в кости у больных раком молочной железы [6].

Всего за последние 30 лет в предклинических испытаниях было оценено более 300 бисфосфонатов. Наиболее важной характеристикой бисфосфонатов является степень их антирезорбтивной активности. По этому показателю различные бисфосфонаты, существенно, отличаются друг от друга: эtidронат - 1, клодронат - 10, памидронат - 100, алендронат - 1000, ибандронат - 10000 и золедроната - 100000.

До недавнего времени в клинической практике наиболее широко использовались два представителя этой группы препаратов: Бонифос (клодронат) и Аредиа (памидронат). В настоящее время считается, что препаратом выбора при лечении костных метастазов злокачественных опухолей является новый высокоэффективный представитель последнего поколения бисфосфонатов - Зомета (золедронат). Зомета - бисфосфоновая кислота, гетероциклический азотсодержащий бисфосфонат с имидазольным кольцом в боковой цепочке. Как и все бисфосфонаты, Зомета подавляет функцию зрелых остеокластов, задерживает их созревание, ингибирует их подвижность, уменьшает продукцию цитокинов, уменьшает адгезию опухолевых клеток к костному матриксу и инвазию их в кости [13].

Два крупных рандомизированных клинических исследования, в которых сравнивали Зомету с памидронатом у пациентов с костными метастазами злокачественных опухолей, продемонстрировали гораздо более высокую антирезорбтивную активность Зометы [2]. Кроме того, в отличие от других бисфосфонатов, требующих длительного введения (не менее 2-3 часов), терапия Зометой удобна для больных и медицинского персонала тем, что вводится в виде 15-минутной инфузии. Однако, имеющи-

еся в литературе данные об эффективности Зометы недостаточны и требуют дальнейшего изучения.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Целью исследования являлось сравнительное изучение эффективности бисфосфоната последнего поколения - Зометы при лечении больных с костными метастазами злокачественных опухолей.

В исследование вошли 95 больных с костными метастазами злокачественных опухолей. Из них у 45 пациентов был рак молочной железы, у 28 - рак легкого, у 13 - рак предстательной железы и у 9 - рак почки. У всех больных имелись множественные поражения костей скелета. Локализация метастазов: кости черепа - 19; шейный отдел позвоночника - 16; грудной отдел позвоночника - 55; поясничный отдел позвоночника - 57; ребра - 28; кости таза - 47; бедренная кость - 23; плечевая кость - 12; другие отделы скелета - 3.

Основным клиническим симптомом костных метастазов у больных, включенных в исследование, являлась боль. У 68 больных боль носила умеренный характер и купировалась неопиоидными анальгетиками; у 27 больных наблюдалась труднопереносимая боль, требующая назначения наркотических анальгетиков.

У 63 больных при биохимическом исследовании крови отмечалось повышение уровня сывороточного кальция. При этом, у 47 из них была умеренная гиперкальциемия (уровень кальция в сыворотке 2,9-3,5 ммоль/л) и у 16 - тяжелая гиперкальциемия (уровень кальция в сыворотке выше 3,7 ммоль/л).

Всем больным на фоне стандартного противоопухолевого лечения проводилась терапия бисфосфонатами. В зависимости от того, каким из бисфосфонатов проводилось лечение, больные были распределены на 3 группы: в первой (n=38) - больные получали Бонефос (300 мг в/в капельно в виде 3-х часовой инфузии, с 1-го по 5-й день; через 2 недели по 1600 мг внутрь на протяжении 6-12 месяцев), во второй (n=42) - Аредна (60-90 мг в/в капельно в виде 3-х часовой инфузии, 1 раз в 28 дней на протяжении 6-12 месяцев), в третьей (n=15) - проводилось лечение Зометой (4 мг в/в капельно в виде 15 мин. инфузии, 1 раз в 28 дней на протяжении 6-12 месяцев). Оценка эффективности лечения проводилась по следующим критериям: снижение интенсивности болевого синдрома и частоты наблюдаемых переломов, время до нормализации уровня кальция в сыворотке крови, влияние на качество жизни.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В таблице 1 представлены данные о сравнительной эффективности различных бисфосфонатов в лечении болевого синдрома, вызванного костными метастазами злокачественных опухолей. Из приведенных данных видно, что Зомета оказалась значительно эффективнее двух других бисфосфонатов. При ее использовании у 93,3% пациентов отмечалось полное исчезновение болевого синдрома. В двух других группах результаты были значительно хуже: в группе больных, получавших Аредна, полное исчезновение болевого синдрома наблюдалось в 76,2% случаев и в группе больных, получавших Бонефос - в 39,5% случаев.

Наблюдаемый клинический эффект (полное или частичное исчезновение болевого синдрома) отмечался в различные сроки от начала лечения. У больных, получавших Зомету, клинический эффект проявлялся в течение первого месяца лечения. В двух других группах для реализации клинического эффекта требовалось от 1 до 3 месяцев (табл. 1).

**Таблица 1. Эффективность бисфосфонатов в лечении болевого синдрома, обусловленного костными метастазами злокачественных опухолей**

Бисфосфонаты	Кол-во больных	Эффективность			Сроки проявления эффекта			
		Полное исчезновение болевого синдрома	Уменьшение болевого синдрома > 50%	Без эффекта	1 мес.	2 мес.	3 мес.	> 3 мес.
Бонефос	38	15	21 (55,3%)	2 (5,2%)	3 (8,3%)	14 (38,9%)	15 (41,7%)	4 (11,1%)
Аредна	42	32	10 (23,8%)	-	13 (30,9%)	27 (64,3%)	2 (4,8)	-
Зомета	15	14	1 (6,7%)	-	15 (100,0%)	-	-	-

В таблице 2 приведены данные о частоте наблюдавшихся переломов во время терапии бисфосфонатами. Как указывалось выше, терапия бисфосфонатами продолжалась 6-12 месяцев.

**Таблица 2. Частота наблюдавшихся переломов во время терапии бисфосфонатами костных метастазов злокачественных опухолей**

Бисфосфонаты	Кол-во больных	Частота переломов во время терапии бисфосфонатами	Время до первого перелома		
			до 3 мес.	3 - 6 мес.	> 6 мес.
Бонефос	38	8 (21,1%)	4 (50,0%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)
Аредна	42	3 (7,1%)	-	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Зомета	15	-	-	-	-

В течение всего срока в группе больных, получавших терапию Зометой, костные переломы не наблюдались. У больных, получавших Бонефос, патологические переломы костей имели место в 21,1% случаев и у больных, леченных Аредиа - в 7,1% случаев. Патологические переломы, в группах больных, получавших Бонефос и Аредиа, наблюдались в сроки от 3 до 12 месяцев.

Нами также проведен анализ влияния исследуемых бисфосфонатов на сроки нормализации уровня кальция в сыворотке крови у больных с гиперкальциемией (табл. 3).

**Таблица 3. Время до нормализации уровня кальция в сыворотке крови при терапии бисфосфонатами костных метастазов злокачественных опухолей**

Бисфосфонаты	Количество больных с гиперкальциемией	Время до нормализации уровня кальция в сыворотке крови		
		1 мес.	2 мес.	3 мес.
Бонефос	21	6 (28,6%)	8 (38,1%)	7 (33,3%)
Аредиа	28	15 (53,6%)	11 (39,3%)	2 (7,1%)
Зомета	14	14 (100,0%)	-	-

Из приведенных данных видно, что у всех больных с гиперкальциемией, получавших Зомету, уровень кальция в крови нормализовался в течение первого месяца терапии. При лечении Аредией и Бонефосом нормализация уровня сывороточного кальция достигалась в более поздние сроки.

Зомета также оказалась более эффективной и по своему влиянию на качество жизни больных с костными метастазами злокачественных опухолей. Так, при использовании данного препарата качество жизни больных улучшилось, в среднем, на 70%, а при использовании Аредии и Бонефоса - на 50% и 40%, соответственно.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало значительное преимущество Зометы над бисфосфонатами-предшественниками в лечении больных с костными метастазами злокачественных опухолей. Полученные результаты дают основания считать, что Зомета станет препаратом выбора для профилактики и лечения осложнений костных метастазов злокачественных опухолей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьева А.П. - Совр. онкол., 2001, т.3, с.37-41;
2. Berenson J. et al. - Cancer, 2001, v.91, p.1191-1200;
3. Body J., Mancini I. - Support Care Cancer, 2002, v.10, p.399-407;
4. Coleman R. et al. - The breast, 1994, v.3, p.181-185;
5. Coukell A., Makhani A. - Drugs Aging, 1998, v.12, p.149-168;
6. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease - from the laboratory to the patient. Ed.2. Canforth, England: Parthenon, 1995, p.38-56;
7. Fulfiro F. et al. - Pain, 1998, v.78, p.157-169;
8. Galasko C. - Clin. Orthop., 1986, v.210, p.14-21;
9. Holick M., Krane S., Potts J. - In: Harrison's Principles of internal medicine. 12th ed. Ed. J.Wison et al., 1991, p.1888-1902;
10. Hughes D.E. et al. - J.Bone Miner Res, 1995, v.10, p.1478-1487;
11. Plosker G., Gon K. Clodronate. - Drugs, 1994, v.47, p.945-982;
12. Rogers M. et al. - Bone Miner Res., 1996, v.11, p.1482-1491;
13. Russel L. et al. - J. Bone Miner Res., 1999, v.14, p.53-56;
14. Taube T. - Eur. J. Oncol., 1993, v.29, p.1677-1681.

#### SUMMARY

#### EFFICACY OF ZOMETETA IN THE TREATMENT OF THE PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS BONE METASTASES

*J.Aliyev, R.Zeynalov, N.Dadashova, I.Musayev, J.Gasanzade*

By authors was studied efficacy of modern bisphosphonate Zometa in the treatment of the patients with bone metastases of malignant tumors.

\*\*\*

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ КОСТНЫХ САРКОМ

Ф.А.Аббасов

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, г.Москва

В связи с успехами химиотерапии в лечении больных остеосаркомой создается впечатление, что характер метастазирования опухоли несколько изменился [6, 25]. Так, если Н.Н.Трапезников и соавт. (1976) сообщали, что солитарные метастазы возникают у 9% больных с диссеминированной формой заболевания, то Е.Е.Ковалевский (1980) отметил увеличение числа больных с солитарными метастазами до 23,6% больных [1,3,4].

При дальнейшем анализе времени генерализации и выживаемости больных прослеживаются определенные тенденции.

Прежде всего, это касается изменения характера метастазирования, связанного с локализацией метастазов. Так, стали отмечаться изолированные поражения костей скелета, регионарных лимфатических узлов, головного мозга, мягких тканей и органов брюшной полости [2].

Несмотря на агрессивное хирургическое лечение и последние достижения химиотерапии, все же у большинства больных возникают отдаленные метастазы [10, 14, 16, 18, 19, 22]. Поражение головного мозга для некоторых костных опухолей является довольно-таки редким явлением. Однако, в настоящее время стал достаточно очевидным тот факт, что частота метастазов в головной мозг при костных саркомах возросла с 3% до 6%, т.е. стала вдвое выше [5, 12, 20, 21, 24, 41, 51].

James C.L. с соавт. (1993) описал клинический случай метастатического поражения левого предсердия у больного остеосаркомой. Клиническая картина у данного больного соответствовала бактериальному эндокардиту. Аналогичный клинический случай был опубликован Torre W et al. (1999). Во время выполнения стандартной лобэктомии было выявлено прорастание метастатического узла в предсердие [26, 48].

Клинический случай метастатического поражения желудка у 37-летней больной хондросаркомой опубликовал Konishi H. с соавт. (1994). Из анамнеза: в 1984 году больная оперировалась по поводу хондросаркомы правого колена. В последующем диагностировались рецидивы и операции по поводу множественных метастазов (легкие, мозг, яичники и селезенка). В сентябре 1990 г. пациентка повторно госпитализирована по поводу анемии. При гастроэндоскопии выявлен очаг поражения, при гистологии - картина первичной опухоли. Исходя из этого, данный очаг был диагностирован как метастаз хондросаркомы [30].

Клинический случай метастатического поражения щитовидной железы у больного хондросаркомой был выявлен Vakh P.A. с соавт. (1993) [8].

Plalek V. с соавт. (1994) описал редкий случай солитарного подкожного метастаза у больного хондросаркомой спустя 7 лет после операции по поводу первичной опухоли. Дальнейшие исследования других метастазов не выявили [40].

Клинический случай солитарного метастаза в сердце у больного саркомой Юинга спустя 8 лет после лечения был опубликован Janssen D.P. с соавт. (1994). Наличие метастатического очага в сердце было подтверждено диагностической торакотомией с последующей биопсией [27].

Изолированное поражение обеих почек, почечных вен, нижней полой вены и правого предсердия без каких-либо проявлений метастатического поражения легочной ткани было опубликовано Ogose A. et al., (1999). Данный диагноз был установлен после смерти больного на основании данных аутопсии [38].

Все вышеописанные публикации еще раз являются подтверждением ранее изложенной точки зрения об изменении характера метастазирования. Данные изменения связаны не только с локализацией поражения, но и также со сроком появления и изменением процентного соотношения выявляемых метастазов.

Большинство обзорных статей, посвященных метастазированию в головной мозг при остеосаркомах, было опубликовано в середине 80-х гг. Первая статья была опубликована Sarno J.B. с соавторами в 1985 г. Авторами было описано собственное наблюдение метастаза в головной мозг при раке эндометрия и 55 случаев, опубликованных в литературе [42]. В 1988 г. Lewis A.J. представил все ранее опубликованные случаи метастазов в головной мозг, при этом, только в 50 случаях данный диагноз



был подтвержден патологоанатомически. В 44 случаях данная верификация отсутствовала [33]. Bindal R.K. с коллегами (1994) доложил о результатах лечения метастазов в головной мозг у 21 больного при различных гистологических формах сарком, леченных в M.D. Anderson Cancer Center за период с 1980 по 1992 гг. [11].

Просматривая литературные данные, Lewis A.J. (1988) удалось обнаружить только шестерых больных, у которых первичным проявлением заболевания было наличие интракраниальных метастазов. Метастазы в головной мозг обычно ассоциируют с легочными метастазами [17, 33].

Graus F. (1983) описал 16 больных с наличием поражения мозга вследствие сарком, при этом, у 9 больных диагностирована остеосаркома, у 5 - рабдомиосаркома и у 2 - саркома Юинга. Легочные метастазы были выявлены в 88% больных, имеющих неврологическую симптоматику при наличии метастазов в головной мозг. Среднее время продолжительности диагностирования между легочными и интракраниальными метастазами в данной группе больных составило 10 месяцев [23].

Остеосаркома является злокачественным образованием кости, характеризующимся наличием атипических клеток, исходящих из остеондов [4]. Хотя данная патология и является наиболее часто встречающейся у взрослых и детей, она довольно-таки редко метастазирует в центральную нервную систему [17, 22]. Giuliano A.E. с соавт. (1984) наблюдали только 2 случая метастаза в головной мозг из 111 больных остеогенной саркомой, леченных за период с 1971 по 1984 гг. [21]. Vagant T.Z. с соавт. (1988) выявили только 5 случаев метастазирования в головной мозг среди 87 больных остеогенной саркомой детского возраста против 39 случаев метастазов в легочную ткань [9].

Поражение головного мозга при саркоме Юинга встречается редко и составляет около 5%, у больных с данной патологией [50]. В литературе описано около 30 случаев поражения головного мозга, которые были гистологически верифицированы [7, 11, 15, 29, 31, 34, 35, 36, 39, 44, 45, 49]. Многие пациенты при аутопсии имеют множественное поражение паренхимы головного мозга, наряду с обширной диссеминацией метастатического процесса. Хирургическая резекция не является общепринятой практикой лечения так, как очень незначительное количество больных выживает более 1 года после хирургического вмешательства [32].

Метастазы хондросаркомы в головной мозг также являются довольно редким распространением заболевания и только 7 случаев были опубликованы в литературе [13, 20, 37, 43, 46, 47].

Weiss S.W. и Enzinger F.M. (1978) обнаружили только 2 случая метастазов в мозг среди 200 больных злокачественной фиброзной гистиоцитомой [51]. В группе больных, состоящей из 167 пациентов, опубликованной в 1980 г. Kearney с соавт., только у 3-х больных развились метастазы в головной мозг [28].

Все вышеуказанные работы показывают, что за последние десятилетия произошло значительное изменение характера метастазирования костных сарком, и, вероятно, это обстоятельство, в первую очередь, связано как с успехами в области химиотерапии, так и с изменением тактики лечения первичной опухоли.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалевский Е.Е. - Диск. канд. мед. наук, М., 1980; 2. Трапезников Н.Н. - European School of Oncology, Primary bone tumors, Moscow, 1994, июль 14-16, с.1-31; 3. Трапезников Н.Н., Еремкина Л.А., Амиралимов А.Т. и др. Опухоли костей, М., 1976, с.77-122; 4. Чиссов В.И. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. М., 1989, с.451-474; 5. Aronson S, Garcia J, Aronson B. - Cancer, 1964, v.17, p.558-563; 6. Bacci G, Avella M, Piaci P. et al. - Tumori, 1988, v.74, p.421-427; 7. Baid B., Tattvar R., De S. et al. - Indian J. Pediatr., 1992, v.59, p.125-129; 8. Bakx P., Van den Ingh H., Baggen R. et al. - Eur. J. Surg., 1993, v.159, p.643-644; 9. Baram T., van Tassel P., Jaffe N. - J. Neurooncol., 1988, v.6, p.47-52; 10. Bevilacqua R., Rodatko A., Hajdu S., Brennan M. - Arch. Surg., 1991, v.126, p.328-334; 11. Bindal R., Sawaya R., Leavens M. et al. - Neurosurgery, 1994, v.35, p.185-191; 12. Bryant B., Witshaw E. - Eur J Cancer, 1980, v.16, p.1503-1507; 13. Clark J., Maloney A. - Arch Pathol., 1974, v.98, p.69; 14. Cohen I. - Isr. J. Med. Sci., 1993, v.29, p.748-53; 15. Colak A., Berker M., Ozcan O. et al. - Acta Neurochir., 1991, v.113, p.48-51; 16. Dahlin D., Coventry M. - Am. J. Surg. Pathol., 1977, v.1, p.61-72; 17. Danzinger J., Wallace S., Handel S.F. et al. - Cancer, 1979, v.43, p.707-710; 18. Donohue J., Collin C., Friedrich C. et al. - Cancer, 1988, v.62, p.184-193; 19. Gadd M., Casper S., Woodruff J. et al. - Ann. Surg., 1993, v.218, p.705-712; 20. Gerasovitch F., Luna M., Gottfried J. - Cancer, 1975, v.36, p.1843-1851; 21. Giuliano A. - Cancer, 1984, v.54, №10, p.2160-2164; 22. Glasser D., Lane J., Havos A. et al. - Cancer, 1992, v.69, p.698-708; 23. Graus F., Walker R., Allen J. - J. Pediatr., 1983, v.103, p.558-561; 24. Ho K. - Neurosurgery, 1979, v.5, p.44-48; 25. Jaffe N., Smith E., Abeison H.T. et al. - J. Clin. Oncol., 1983, v.1, p.251-254; 26. James C., Byard R., Knight W. et al. - Pathology, 1993, v.25, p.190-192; 27. Janssen D., Van de Kaa C., Noyez I. et al. - Eur. J. Cardiothorac. Surg., 1994, v.8, p.51-53; 28. Kearney M., Soule E., Ivins J. - Cancer, 1980, v.45, p.167; 29. Kies M., Kennedy P. - Ann. Intern. Med., 1978, v.89, p.226-227; 30. Konishi H., Isetani K., Satoh T. et al. - J. Gastroenterol., 1994, v.29, p.495-500; 31. Kulick S., Moses R. - Mt. Sinai J. Med., 1970, v.37, p.40-59; 32. Kuo M., Lin S., Tu Y. - Child's Nerv. Syst., 1993, v.9, p.428-430; 33. Lewis A. - Cancer, 1988, v.61, p.593-601; 34. Mariani M., Stefani N., Petroni L. et

al. - Acta. Neurol. Belg., 1990, v.90, p.149-156; 35.Mehta Y., Hendrickson F. - Cancer, 1974, v.33, p.859-62; 36.Mineura K., Yasuda T., Suda Y. et al. - Comput. Med. Imag. Graph., 1989, v.13, p.185-190; 37.Niedeggen A., Weis J., Mertens R. et al. - Neurosurg. Rev., 1990, v.13, p.247-252; 38.Ogose A., Morita T., Emura I. et al. - Jpn. J. Clin. Oncol., 1999, v.29, p.395-398; 39.Olivi A., Donehower R., Mann R. et al. - Surg. Neurol., 1991, v.35, p.239-243; 40.Pisalek B., Thomas M., Nilles M. et al. - Hautarzt., 1994, v.45, p.722-724; 41.Pomer J., Chernak N. - Adv. Neurol., 1978, v.19, p.579-592; 42.Sarno J., Wiener L., Waxman M. et al. - Med. Ped. Oncol., 1985, v.13, p.280-292; 43.Sebring L., Nussbaum E., Hall W. - Proceeding of the Annual Meeting of American Association of Neurological Surgeons, San Francisco, 1992, p.127; 44.Simpson R., Bruner J., Leavens M. - Surg. Neurol., 1989, v.31, p.234-238; 45.Sonntag V., Stein B. - Neurosurgery, 1978, v.2, p.55-57; 46.Talerman A. - J. Pathol. Bact., 1967, v.93, p.348-350; 47.Templeton P., Gellad F., Wood C. - J. Comput. Assist. Tomogr., 1985, v.9, p.829-830; 48.Torre W., Rabago G., Barba J. et al. - Thorac. Cardiovasc. Surg., 1999, v.47, p.125-127; 49.Trigg M., Glaubiger D., Nesbit M. - Cancer, 1982, v.49, p.2404-2409; 50.Trigg M., Makuch R., Glaubiger D. - Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1985, v.11, p.699-702; 51.Weiss S., Enzinger F. - Cancer, 1978, v.41, p.2250-2266.

## SUMMARY

### FEATURES OF BONE SARCOMAS METASTASYS

*F.Abbasov*

The literature review carried out by author allows to him make a conclusion, that for the last decade there were a significant changes in bone sarcomas metastasys what connected with successes in chemotherapy and with tactic of a primary tumor treatment.

\*\*\*

### РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ, ИММУНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 29 СЛУЧАЕВ

*Ш.Ш. Османов*

*Российский Онкологический Научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва*

Как следует из названия, характерным для этой лимфомы являются крупные анаплазированные клетки. Однако, благодаря выраженному полиморфизму клеточных элементов, наличию реактивного клеточного компонента морфологический субстрат анапластической крупно-клеточной лимфомы (АКЛ) крайне гетерогенен. В последнее десятилетие появились сообщения о разнообразных морфологических проявлениях этой лимфомы: классический вариант, саркоматондный, ходжкиноподобный, лимфоцитарный и другие [1, 4, 5, 6, 7, 8]. В то же время, четкие морфологические критерии такой градации отсутствуют.

Наличие, в той или иной, степени выраженного реактивного компонента, наряду с возможным присутствием многоядерных опухолевых клеток, в частности, напоминающих клетки Рид-Штернберга, требует разграничения анапластической крупноклеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина. Перспективным в этом плане представляется иммуногистохимическое исследование протеина p80, возникающего в результате хромосомной аберрации t(2,5) (p23, q35). Имеются сообщения о высоком уровне экспрессии этого белка в клетках при анапластической крупно-клеточной лимфоме и отсутствие экспрессии в опухолевых элементах при лимфоме Ходжкина [5]. Однако, эти данные получены на небольшом количестве наблюдений и не позволяют в полном объеме судить о дифференциально-диагностической значимости этого "теста".

Чрезвычайное сходство гистологической картины анапластической крупноклеточной лимфомы и гистиоцитарной саркомы требует поиска надежных и четких критериев их дифференциальной диагностики [2]. Последние могут быть получены при сравнительном изучении ультраструктуры опухолевых клеток лимфоидной и гистиоцитарной природы. В ряде публикаций отмечаются особенности ультраструктуры клеток анапластической крупноклеточной лимфомы, однако, детальное сравнительное изучение гистиоцитарной саркомы и опухолевых элементов анапластической крупноклеточной лимфомы, различных ее морфологических вариантов не проводилось [3, 9].

Целью планируемого исследования явилась разработка морфо-функциональных критериев диагностики редких вариантов анапластической крупноклеточной лимфомы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Работа выполнена на текущем биопсийном, операционном и архивном материале ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период с 1990 по 2002 гг. Материалом для исследования первичной системной АКЛ послужили 18 биоптатов лимфатических узлов, 4 образцов мягких тканей. Первичная кожная АКЛ диагностирована у 7 больных, во всех случаях исследовали фрагменты кожи.

Материал обрабатывали с применением гистологического и иммуногистохимического методов.

**Гистологическое исследование.** Для гистологического исследования кусочки ткани фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН 7.0), а также использовались архивные парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 3-4 микрометра окрашивали гематоксилином и эозином. На светооптическом уровне определяли характер роста (диффузный, нодулярный, дискретный, синусный), цитологические признаки (размер и форма опухолевых клеток) особенности структуры ядра и реактивный компонент (гистиоциты, плазмоциты, мелкие лимфоциты). При помощи гистохимической окраски по Брассе оценивали тринкториальные свойства цитоплазмы.

Фигуры митозов подсчитывали в 10 случайных полях зрения микроскопа (п.з.м.) при увеличении 400 в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Подсчет митозов проводили только в тех участках опухоли, где опухолевые клетки росли диффузно, а также отсутствовали дистрофические изменения и очаги некроза. Митотическую активность оценивали с указанием медианы, среднего количества и стандартного отклонения.

В иммуногистохимическом исследовании использовали широкую панель первичных антител. Для определения Т-антигенной структуры - CD3, CD4, CD7, CD8 серия ICO (Медбиоспектр, Россия), CD45RO (Novocastra, Великобритания), для определения В-антигенной структуры - CD19, CD20 ("Сорбент", Россия), CD79a (Novocastra, Великобритания). Для дифференциальной диагностики были использованы общий лейкоцитарный антиген-CD45 (DAKO, USA), CD30 (Novocastra, Великобритания), CD15 (Novocastra, Великобритания), p80 (Aplastic Lymphoma Kinase: NCL-ALK, Novocastra, Великобритания), S-100 протеин (DAKO, USA), CD68 (DAKO, USA), CD1a (DAKO, USA), ЭМА (Novocastra, Великобритания), панцитокератин (Novocastra, Великобритания), HMB45 (Novocastra, Великобритания).

Во всех случаях первичной системной и кожной АКЛ нами была проведена ИГХ реакция на антиген p80.

Все данные заносились в разработанный нами кодификатор и проводился статистический анализ. Для сравнительной оценки различных групп использовали параметрические (Т-тест, критерий Стюдента) и непараметрические (медианный тест, Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса) тесты. Достоверным считали различия при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** На светооптическом уровне мы выделили 5 редких вариантов первичной системной АКЛ: мономорфный, мелкоклеточный, лимфоцитарный, богатый лейкоцитами (нейтрофилами или эозинофилами), а также первичную кожную АКЛ.

**Мономорфный вариант АКЛ.** Мономорфный вариант был представлен 10 больными на материале 9 лимфатических узлов и 1 фрагмента мягкой ткани. В его состав вошли больные молодого (6) и детского (4) возрастов (медиана возраста больных составила 16,0 лет). Количество мужчин преобладало над женщинами (1,5:1).

Рост опухолевых клеток, в основном, был диффузным. Также наблюдался и внутрисинусный рост опухолевых клеток. Мономорфный вариант АКЛ по цитологическим особенностям подразделялся на две группы.

В первой группе опухолевые клетки были похожи на иммунобласты. Они отличались широкой эозинофильной цитоплазмой, имели одно большое округлое, пузырьковидное ядро с крупным центрально расположенным ядрышком. Хроматин был частично конденсирован.

Опухолевые клетки второй группы имели широкий амфотильный ободок цитоплазмы и крупное округло-овальное ядро, содержащее мелкодисперсный хроматин и мелкие ядрышки.

Во всех случаях мономорфного варианта АКЛ в цитоплазме опухолевых клеток наблюдали интенсивную пиронинофильную реакцию. В обеих группах в небольшом количестве встречались многоядерные клетки с полиморфными ядрами. Среднее количество митозов в опухолевых клетках составило  $70,3 \pm 35,9$  деления.

Строма опухоли была нежная, в ней присутствовали капилляры и посткапиллярные вены. Очаги некроза и умеренные разрастания коллагеновых волокон встречались в 2 наблюдениях. Реактивный компонент, в основном, был представлен мелкими лимфоидными клетками.

Во всех случаях опухолевые клетки экспрессировали CD30. Реакция на общий лейкоцитарный антиген (ОЛА) была положительной в 6 наблюдениях (60%). Фенотип опухолевых клеток в 60% случаев был Т-клеточным, в 40% - нулевым. В 90% наблюдений опухолевые клетки экспрессировали p80. В одном p80-позитивном случае на цитоплазматической мембране опухолевых клеток выявлена экспрессия антигена CD15. В 3 случаях опухолевые клетки коэкспрессировали ЭМА и p80.

**Мелкоклеточный вариант АКЛ.** Мелкоклеточный вариант АКЛ представлен 3 случаями: 2 больных были в детском, 1 - в молодом возрасте.

Морфологически в мелкоклеточном варианте АКЛ в субстрате опухоли преобладали мелкие одноклеточные опухолевые клетки. Рост опухолевых клеток был диффузным. Во всех случаях при окраске по Брассе в опухолевых клетках цитоплазма была пиронинофильной. Ядра в 2 наблюдениях были

неправильно-округлые и в 1 наблюдении полиморфные - подковообразные, почкообразные, бобовидные.

В опухолевом инфильтрате во всех случаях в небольшом количестве встречались более крупные опухолевые клетки с округло-овальными ядрами. Гигантские клетки в опухолевом субстрате не обнаруживались.

В опухолевом субстрате присутствовали реактивные клетки: мелкие лимфоциты, гистиоциты, плазмочиты. В основном, опухолевый субстрат имел нежную строму, без разрастания грубых коллагеновых волокон.

Экспрессия ОА отмечалась во всех случаях в опухолевых клетках мелкоклеточного варианта АКЛ. Крупные и небольшое количество мелких опухолевых клеток имели положительную экспрессию CD30.

В 2 наблюдениях опухолевые клетки обладали Т-клеточным и в 1 - нулевым фенотипом. Позитивную ядерную экспрессию белка p80 в мелких и крупных опухолевых клетках наблюдали в 2 случаях. Также в этих случаях опухолевые клетки экспрессировали ЭМА. Экспрессия CD15 в опухолевых клетках не отмечена.

**Лимфогистиоцитарный вариант АКЛ.** Группа лимфогистиоцитарного варианта АКЛ была представлена 4 больными, из них 3 были дети. Доминировал мужской пол в соотношении 3:1.

При лимфогистиоцитарном варианте АКЛ в субстрате опухоли преобладали реактивные гистиоцитарные клетки. Мелкие опухолевые клетки были разбросаны по одиночке и в виде небольших очагов присутствовали среди клеток реактивного компонента. Цитоплазма опухолевых клеток во всех наблюдениях была пиронинофильной. Мелкие опухолевые клетки имели округлую (в 2 случаях) и полиморфную (в 2 случаях) форму ядер. Во всех наблюдениях ядрышки опухолевых клеток были мелкими или не визуализировались.

В опухолевом субстрате в небольшом количестве встречались опухолевые клетки крупного размера. Последние содержали одну или несколько полиморфных ядер. Опухоль имела нежную строму, без разрастания коллагена. В субстрате опухоли выявили капилляры и посткапиллярные вены. Очаги некроза не встречались.

Фенотип опухолевых клеток лимфогистиоцитарного варианта АКЛ был Т-клеточным в 2 и нулевым в 2 наблюдениях. ОА выявлялся в 3 из 4 наблюдений. Во всех исследованных случаях была положительная экспрессия антигена CD30 в крупных и некотором количестве мелких опухолевых клеток.

В 3 наблюдениях (из 4) в мелких и крупных опухолевых клетках выявлена позитивная ядерная экспрессия белка p80. Не отмечена экспрессия антигена CD15 в опухолевых клетках. ЭМА был выявлен в небольшом количестве опухолевых клеток в 2 случаях.

**Богатый нейтрофилами вариант АКЛ.** Богатый нейтрофилами вариант АКЛ также встречался редко, всего 4 наблюдения. Двое больных были в детском возрасте.

В опухолевом субстрате присутствовали в огромном количестве нейтрофилы. Крупные опухолевые клетки располагались диффузно и дискретно среди клеток реактивного компонента. Опухолевые клетки имели широкий пиронинофильный ободок цитоплазмы. Ядра опухолевых клеток были крупными. Во всех наблюдениях ядерно-цитоплазматический индекс был низким. Ядра опухолевых клеток были округло-овальными и полиморфными: бобовидными, многолопастными, почкообразными и т. д. Хроматин ядер был мелкодисперсным или конденсированным. Ядрышки были небольшими.

Опухоль, в основном, имела отечную строму, без разрастания коллагеновых волокон. Очаги некроза обнаружили в 1 наблюдении. Кроме нейтрофилов, в инфильтрате присутствовали мелкие лимфоидные клетки, гистиоцитарные клетки, плазмочиты и эозинофилы.

ОА был положительным в половине наблюдений. Фенотип опухолевых клеток был в 2 наблюдениях Т-клеточным, а в 2 других - нулевым. Во всех исследованных случаях была отмечена позитивная экспрессия антигена CD30. В 1 случае (из 4 наблюдений) в опухолевых клетках выявлена положительная ядерная экспрессия антигена p80 и положительная реакция на ЭМА. Экспрессия антигена CD15 в опухолевых клетках не отмечена.

**Богатый эозинофилами вариант АКЛ.** Только в 1 наблюдении мы поставили диагноз богатого эозинофилами (лейкоцитами) варианта АКЛ. Был исследован биопсийный материал лимфатического узла. Пациент - мужчина 18 лет.

Структура лимфатического узла была полностью стерта. Опухолевые клетки располагались дискретно и диффузно, образуя широкие поля, были крупными, имели широкую амфифильную ободок цитоплазмы. Цитоплазма была интенсивно пиронинофильная при окраске по Браше. Часто встречались клетки, напоминающие лакунарные. Опухолевые клетки содержали крупное округло-овальное или полиморфное ядро с четкой ядерной мембраной. Хроматин ядер был частично конденсированным и располагался около ядерной мембраны. Ядра выглядели пустыми. Ядрышки были мелкими и находились вблизи ядерной мембраны.

В небольшом количестве встречались полиморфные опухолевые клетки с бобовидными, многолопастными, почкообразными, подковообразными ядрами. Многоядерные опухолевые клетки можно было видеть крайне редко. Встречались единичные двуядерные клетки типа Рид-Штерберга.

Реактивный компонент опухолевого субстрата был представлен, в основном, множественными эозинофилами. Помимо последних, встречались мелкие лимфоидные клетки, гистиоциты, плазмациты и нейтрофилы. В строме опухоли наблюдались тонкие коллагеновые волокна вокруг эндотелия и постэндотелиальных венул. Также были обнаружены небольшие очаги некроза.

При иммунофенотипировании опухолевые клетки экспрессировали ОЛА и CD30. Фенотип опухолевых клеток был нулевым. Экспрессия антигена p80 и CD15 на опухолевых клетках не отмечалась.

**Первичная кожная АКЛ.** Первичную кожную АКЛ мы диагностировали в 7 случаях. Материалом для исследования послужили биопсийные фрагменты кожи туловища, нижних и верхних конечностей. Возраст больных колебался от 36 до 74 лет. Медиана возраста составила 61,0 лет. В состав больных вошли 3 мужчины и 4 женщины.

Во всех наблюдениях была поражена дерма, в 1 случае опухоль прорастала в подкожную жировую клетчатку и только в 2 - обнаружили эндермитропизм. Эндермис кожи был либо атрофичен, либо наблюдался акантоз.

Рост опухолевых клеток в большинстве случаев был диффузным. Они во всех наблюдениях имели крупные размеры. Цитоплазма, в основном, была широкой и пиронинофильной. Ядра опухолевых клеток были крупными, встречались одно- и многоядерные формы. Конфигурация ядер была как округло-овальной, так и полиморфной. Ядрышки опухолевых клеток были мелкими. Среднее количество фигур митозов опухолевых клеток составило  $50 \pm 37,1$  деления на 10 п.з.м.

В опухолевом субстрате присутствовали мелкие реактивные лимфоидные клетки, гистиоциты, нейтрофилы. Очаги некроза наблюдали в 1 случае.

Опухолевые клетки первичной кожной формы АКЛ в 4 наблюдениях имели Т-клеточный фенотип, в 3 - нулевой. ОЛА был положительным в 5 случаях. Экспрессия CD30 во всех исследованных случаях была положительной. В опухолевых клетках не отмечена экспрессия антигена p80. ЭМА экспрессировалась в 1 случае.

Таким образом, на основе светооптического и иммуногистохимического анализа опухолевых клеток и реактивного компонента определены морфологические критерии дифференцировки редких вариантов АКЛ: мономорфный, мелкоклеточный, лимфогистиоцитарный, богатый нейтрофилами, эозинофилами и первичный кожный.

Установлено, что для богатого нейтрофилами и эозинофилами варианта АКЛ, а также для первичной кожной АКЛ характерны крупные опухолевые клетки с полиморфными ядрами; мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный варианты характеризуются более мелкими опухолевыми клетками, а мономорфноклеточный - бластами с округло-овальными ядрами. Клеточный состав реактивного компонента отличается своеобразием в богатом нейтрофилами, эозинофилами (нейтрофилы и эозинофилы) и лимфогистиоцитарном (гистиоциты, напоминающие крупные плазмациты) вариантах.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1.Chan J., Buchanan R., Fletcher C. - Am. J. Surg. Pathol., 1990, v.14, p.983; 2.Egeler R., Schmitz L., Sonneveld P. et al. - Mod. and Pediatric Oncology, 1995, v.25, p.1-7; 3.Hansmann M., Fellbasen C., Bohm A. - Virchows Arch, 1991, v.418, p.427-433; 4.Kinney M., Collins R., Greer J. et al. - Am. J. Surg. Pathol., 1993, v.17, p.859-868; 5.Nakamura S., Takagi N., Kojima M. et al. - Cancer, 1991, v.68, p.118; 6.Paul J., David J., Thomas M. et al. - Am. J. Surg. Pathol., 1994, v.18, p.1183-1191; 7.Pileri S., Bocchia M., Baroni C. et al. - Br. J. Haematol., 1992, v.86, p.513; 8.Stein H., Foss H., Durkop H. et al. - Blood, 2000, v.96, №12, p.3681-3695; 9.Tourneau L.e., Audsman J., Diebold J. - Virchows Archiv A. Pathol. Anat., 1988, v.413, p.215-222.

слизистой. Эти симптомы встречаются часто при запущенных стадиях заболевания.

Картину аперистальтики и ригидности стенки желудка по малой кривизне проследить не всегда возможно, так как этот отдел желудка в норме имеет ровный и гладкий контур за счет продольной складки его. Наличие картины зернистого рельефа слизистой нельзя считать патогномичным только для эндофитного рака желудка, так как она встречается и при атрофическом гастрите.

Внутристеночно-инфильтративная форма рака желудка характеризуется обильными опухолевыми компонентами, среди которых преобладает мощное разрастание соединительно-фиброзных включений. Эти компоненты разрушают гидродинамические и мышечные системы стенки желудка и приводят к сглаженности складок рельефа слизистой, как при хроническом гастрите.

Поэтому дифференциальная диагностика между атрофическим гастритом и эндофитно растущим раком желудка рентгенологически представляет чрезвычайные трудности.

С целью дифференциальной рентгенодиагностики между атрофическим гастритом и подслизисто-инфильтрирующей (эндофитной) формой рака желудка мы провели ретроспективный анализ рентгенограмм 18 больных эндофитной формой рака желудка. Тщательный анализ 29 рентгенограмм показал, что, в отличие от атрофического гастрита, при склерозной форме рака зернистый или сглаженный рельеф носит ограниченный характер. Данная картина - ограниченный участок изменения складок - ясно определяется по большой кривизне. Это связано с тем, что большая кривизна желудка при отсутствии патологии имеет выраженную зубчатость контура, поэтому на этом фоне уплотненный, зернистый рельеф и ригидность складок легко можно отдифференцировать от нормальной складчатости большой кривизны.

На основании анализа собственного материала можно сделать следующие выводы:

1. Диагноз рака желудка, основанный на косвенных симптомах, не всегда является патогномичным только для данной локализации.
2. Необходимо в каждом конкретном случае добиваться обнаружения прямых симптомов: это возможно, в большинстве случаев, при методике исследования небольшими порциями с тщательным изучением рельефа слизистой.

\*\*\*

## UDLAQ XƏRÇƏNGİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ ELEKTRON-AKSEPTOR BİRLƏŞMƏ - KLİONLA BİRGƏ HİPERFRAKSİYALI ŞUA MÜALİCƏSİ

*I.H.İsayev, N.M.Əskərov, E.H.Quliyev, N.X.Həsənov, N.N.Həsənova*  
*Onkoloji elmi mərkəz, Bakı ş.*

Baş və boyun nahiyəsinin şişləri arasında udlağın bədxassəli törəmələri rastgəlmə tezliyinə görə qırtlaq şişlərindən sonra ikinci yerdə durur. Beynəlxalq Səhiyyə Təşkilatının məlumatına görə, dünya əhalisi arasında udlaq şişləri 2000-ci ildə 187774 nəfərdə rast gəlməmiş, 116511 nəfər isə bu xəstəlikdən ölmüşdür. Bu göstəricilər Azərbaycan Respublikası əhalisi üçün 2000 ildə, müvafiq olaraq, 42 və 40 nəfər təşkil etmişdir. Udlaq şişlərinin 50% qədərini prosesin burun-udlaqda lokalizasiyası təşkil edir [2, 3, 10]. Bu xəstələrdə birincili müayinədə 80% qədər hallarda regional limfa düyünlərində metastazlar aşkar edilir və onlardan 50% qədər xəstələrdə göstərilən metastazlar iki tərəfli olur, 15-20% xəstələrdə isə prosesin generalizasiyası təyin edilir. Ağız-udlaq şişləri olan xəstələrin 70-80% klinikaya prosesin III-IV mərhələlərində müraciət edirlər və bu xəstələrin 50-80% regional limfa düyünlərində metastazlar təyin edilir. Qırtlaq-udlaq şişlərində proses ən çox arxudvari sinusları (60-80%), arxa divanı (20-25%) və az hallarda (4-7%) arxa üzükvari nahiyəni zədələyir. Müxtəlif müəlliflərin fikrincə, 45-90% qədər hallarda ilkin müayinədə dərin vidaci, boyun, paratraxeal limfa düyünlərində metastazlar təyin edilir.

Udlaq xərçəngində bütün müalicə metodlarının, o cümlədən şua müalicəsi nəticələrinin aşağı olmasının əsas səbəbi xəstələrin klinikaya prosesin gecikmiş mərhələlərində daxil olması və göstərilən nahiyədə inkişaf edən şişlərin nisbi radiorezistentliyi [1,6,9]. Məhz bu səbəbdən, radikal şua müalicəsindən sonra burun-udlaq şişlərində 65-70% qədər xəstələrdə şişin tam rəqressiyası

слизистой. Эти симптомы встречаются часто при запущенных стадиях заболевания.

Картину аперистальтики и ригидности стенки желудка по малой кривизне проследить не всегда возможно, так как этот отдел желудка в норме имеет ровный и гладкий контур за счет продольной складки его. Наличие картины зернистого рельефа слизистой нельзя считать патогномичным только для эндофитного рака желудка, так как она встречается и при атрофическом гастрите.

Внутристеночно-инфильтративная форма рака желудка характеризуется обильными опухолевыми компонентами, среди которых преобладает мощное разрастание соединительно-фиброзных включений. Эти компоненты разрушают гидродинамические и мышечные системы стенки желудка и приводят к сглаженности складок рельефа слизистой, как при хроническом гастрите.

Поэтому дифференциальная диагностика между атрофическим гастритом и эндофитно растущим раком желудка рентгенологически представляет чрезвычайные трудности.

С целью дифференциальной рентгенодиагностики между атрофическим гастритом и подслизисто-инфильтрирующей (эндофитной) формой рака желудка мы провели ретроспективный анализ рентгенограмм 18 больных эндофитной формой рака желудка. Тщательный анализ 29 рентгенограмм показал, что, в отличие от атрофического гастрита, при склерозной форме рака зернистый или сглаженный рельеф носит ограниченный характер. Данная картина - ограниченный участок изменения складок - ясно определяется по большой кривизне. Это связано с тем, что большая кривизна желудка при отсутствии патологии имеет выраженную зубчатость контура, поэтому на этом фоне уплощенный, зернистый рельеф и ригидность складок легко можно отдифференцировать от нормальной складчатости большой кривизны.

На основании анализа собственного материала можно сделать следующие выводы:

1. Диагноз рака желудка, основанный на косвенных симптомах, не всегда является патогномичным только для данной локализации.
2. Необходимо в каждом конкретном случае добиваться обнаружения прямых симптомов: это возможно, в большинстве случаев, при методике исследования небольшими порциями с тщательным изучением рельефа слизистой.

\*\*\*

## UDLAQ XƏRÇƏNGİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ ELEKTRON-AKSEPTOR BİRLƏŞMƏ - KLİONLA BİRGƏ HİPERFRAKSİYALI ŞÜA MÜALİCƏSİ

*I.H.İsayev, N.M.Əskərov, E.H.Quliyev, N.X.Həsənov, N.N.Həsənova*  
*Onkoloji elmi mərkəz, Bakı ş.*

Baş və boyun nahiyəsinin şişləri arasında udlağın bədxassəli törəmələri rastgəlmə tezliyinə görə qırtlaq şişlərindən sonra ikinci yerdə durur. Beynəlxalq Səhiyyə Təşkilatının məlumatına görə, dünya əhalisi arasında udlaq şişləri 2000-ci ildə 187774 nəfərdə rast gəlməmiş, 116511 nəfər isə bu xəstəlikdən ölmüşdür. Bu göstəricilər Azərbaycan Respublikası əhalisi üçün 2000 ildə, müvafiq olaraq, 42 və 40 nəfər təşkil etmişdir. Udlaq şişlərinin 50% qədərini prosesin burun-udlaqda lokalizasiyası təşkil edir [2, 3, 10]. Bu xəstələrdə birincili müayinədə 80% qədər hallarda regional limfa düyünlərində metastazlar aşkar edilir və onlardan 50% qədər xəstələrdə göstərilən metastazlar iki-tərəfli olur, 15-20% xəstələrdə isə prosesin generalizasiyası təyin edilir. Ağız-udlaq şişləri olan xəstələrin 70-80% klinikaya prosesin III-IV mərhələlərində müraciət edirlər və bu xəstələrin 50-80% regional limfa düyünlərində metastazlar təyin edilir. Qırtlaq-udlaq şişlərində proses ən çox arxudvari sinusları (60-80%), arxa divanı (20-25%) və az hallarda (4-7%) arxa üzükvari nahiyəni zədələyir. Müxtəlif müəlliflərin fikrincə, 45-90% qədər hallarda ilkin müayinədə dərin vidaci, boyun, paratraxeal limfa düyünlərində metastazlar təyin edilir.

Udlaq xərçəngində bütün müalicə metodlarının, o cümlədən şüa müalicəsi nəticələrinin aşağı olmasının əsas səbəbi xəstələrin klinikaya prosesin gecikmiş mərhələlərində daxil olması və göstərilən nahiyədə inkişaf edən şişlərin nisbi radiorezistentliyi [1,6,9]. Məhz bu səbəbdən, radikal şüa müalicəsindən sonra burun-udlaq şişlərində 65-70% qədər xəstələrdə şişin tam rəqressiyası

müşahidə edilirsə, bu göstərici ağız və qırtlaq-udlaq şişlərində 25-30% yuxarı çox az hallarda rast gəlinir [8, 10, 11]. Şiş hüceyrələrinin radiorezistentliyinin əsas səbəblərindən biri onlarda hipoksik hüceyrə fraksiyalarının nisbi sayının yüksək olması ilə əlaqədardır. İonlaşdırıcı şüaların şiş toxumasına tumorolitik təsirini ətraf normal toxumaların minimum zədələnməsi şərti ilə gücləndirmək və nəticədə terapevtik intervalı genişləndirmək və radioterapiyanın nəticələrini yüksəltmək üçün hal hazırda klinik radiologiyada müxtəlif istiqamətli elmi tədqiqatlar (braxioterapiya, yerli və ümumi hipertermiya, hiperbar oksigenizasiya və digərləri) həyata keçirilir [7, 8, 12, 13, 14]. Göstərilən istiqamətlərdən biri də şüa müalicəsini hiperfraksiyalı rejimdə həyata keçirmək və elektronakseptor birləşmələrdən istifadə etməkdir.

Son illər klinisistlər gündəlik mənbə dozasını (GMD) əsasən 3-5 saat intervalla 2 fraksiyaya bölünməsi ilə aparılan - hiperfraksiyalı və ya multifraksiyalı şüa müalicəsi rejimindən istifadə edirlər. Bu müalicə metodikasının nəzəri əsası şiş və normal hüceyrələrin şüa təsirindən zədələnmələrinin bərpə olunması vaxtında olan fərqdır. Belə ki, S.P.Yarmonenko və əməkdaşlarının (1980-1982) apardığı tədqiqatların nəticələri göstərir ki, şiş hüceyrələrinin reparasiyasının həcmi və sürəti 6 saat və ondan çox vaxt çəkir. Normal hüceyrələr isə radiasiya zədələnmələrini 4-5 saat müddətində bərpə edirlər. Məhz bu səbəbdən göstərilən metodikadan istifadə etdikdə şüa reaksiya və fəsadlarının rastgəlmə tezliyi və ağırlığını dəyişməməklə CMD 10-15% yüksəltmək - yeni terapevtik intervalı genişləndirmək və müalicənin nəticələrini yaxşılaşdırmaq mümkündür.

Elektronakseptor birləşmələr 1980-ci illərdən başlayaraq hipoksiya vəziyyətində olan hüceyrələrin radiohəssaslığını yüksəltmək üçün istifadə edilməyə başlanmışdır [1, 4, 5, 6]. Eksperimental və klinik tədqiqatlarda müəyyən edilmişdir ki, bu birləşmələr, birinci növbədə, radiasion-kimyəvi mexanizmlə təsir etməklə, özlərini oksigen kimi aparırlar. Belə ki, onlar molekul hədəflərdəki (DNT) sərbəst radikallardakı elektronları özlərinə birləşdirməklə, onları reparasiya qabiliyyətindən salırlar. Elektronakseptor birləşmələrin ikinci təsiri - onların yaratdığı sitotoksik effektdir. Belə ki, hipoksiya vəziyyətində olan hüceyrələrin bu birləşmələrlə uzun-müddətli təması onların şüa təsirinə həssaslığını yüksəldir və bu zaman effekt daha yüksək şüalanma dozası olduqda özünü biruzə verir. Sitotoksik effekti eyni zamanda belə izah etmək olar ki, hipoksiya vəziyyətində elektronakseptor birləşmələr fonunda inkişaf edən bioloji bərpə prosesində daha yüksək miqdarda reaktiv birləşmələr yaranır (nitrozo-, hidroksilaminlər və digərləri). Elektronakseptor birləşmələrin üçüncü təsir mexanizmini biokimyəvi proseslərlə və əsasən SH qruplarının miqdarının azalması ilə izah etmək olar. Eyni zamanda müəyyən edilmişdir ki, bu birləşmələrin təsiri nəticəsində hüceyrələrin potensial letal zədələnmələrdən bərpə prosesi zəifləyir. Qeyd etmək lazımdır ki, klinik praktikada müxtəlif elektronakseptor birləşmələr müəyyən lokalizasiyalı bədxassəli şişlərin müalicəsində istifadə edilmişdir və bu zaman şüa müalicəsinin birbaşa və uzaq nəticələrinin yüksəlməsi aşkar edilmişdir. Məsələn, Huijgol N., Chatterjee N., Mehta A. (2003) elektronakseptor birləşmə senazoldan baş və boyun nahiyəsinin şişlərində hiperfraksiyalı şüa müalicəsində istifadə etmişlər. Müəlliflər 100% xəstədə birincili şişin tam regressiyasını müşahidə etmişlər (kontrol qrupda 44,4%).

Udlaq şişlərinin radioterapiyasında hiperfraksiyalı şüa müalicəsi fonunda elektronakseptor birləşmələrdən istifadə edilməsi və onların nəticələri bəzində məlumatlar olmadığı üçün göstərilən tədqiqat həyata keçirilmişdir və onun məqsədi udlaq xərçəngi olan xəstələrdə hiperfraksiyalı şüa müalicəsini ayrılıqda və elektronakseptor birləşmə - klonla birgə tətbiq etməklə, radioterapiyanın effektivliyini yüksəltmək olmuşdur.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Elmi-tədqiqat işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Onkoloji elmi mərkəzin şüa terapiyası şöbəsində 01.1999-12.2003 illərdə nəzarətdə olmuş udlaq xərçəngi təyin edilmiş 205 xəstələrdə aparılmış radikal proqramla şüa müalicəsi nəticələrinin təhlili nəticəsində həyata keçirilmişdir. Xəstələrin içərisində kişilər və yaşı 50 çox olan pasientlər (205 xəstədən 63,9% - 187 nəfər) əksəriyyət təşkil etmişdir. Qəbul olunmuş xəstələrə qanın klinik-laborator və biokimyəvi analiz, rentgenoloji, morfoloji, ultrasonoqrafik, elektrokardiografik, endoskopik tədqiqatlar (+biopsiya), göstəriş olduqda - kompyuter-tomoqrafik müayinələr aparılmışdır. Xəstələrin 90% nəfərində diaqnoz histoloji, 10% - sitoloji təsdiq edilmişdir.

Xəstələrin əksəriyyətində (91,2%) yastı epitel xərçəngi, digərlərində isə - keçid hüceyrəli xərçəng, adenokarsinoma, mialqinəzə olunmuş adenoma və limfoepiteloma təyin edilmişdir.

Şişin lokalizasiyasından asılı olaraq, burun-udlaq - 106, ağız-udlaq - 69 və qırtlaq-udlaq - 30 nəfərdə təyin edilmişdir.

Xəstəliyin mərhələsi, Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (UST, 1997) təsnifatına uyğun olaraq, müəyyənləşdirilmişdir (cədvəl 1). Göründüyü kimi, xəstəliyin I mərhələsi - 1,0%, II - 24,0%, III - 57,5% və IV - 16,6% nəfərdə təyin edilmişdir.



**Cədvəl 1. Udlaq xərçəngli olan xəstələrin ÜST (1997) təsnifatına uyğun xarakteristikası**

Mərhələ	TNM təsnifatı	Xəstələrin sayı
I	T1N0M0	2
II	T2N0M0	51
III	T3N0M0	46
IV	T1-3N1M0	72
	T4N0-1M0	4
	T0-4N2-3M0	27
Cəmi:	T0-4N0-3M1	3
		205

Aparılan hərtərəfli müayinələr zamanı 205 xəstənin 71% müxtəlif orqan və sistemlər tərəfindən yanaşı gedən xəstəliklər aşkar edilmişdir. Bu, birinci növbədə, ürək-damar, ağciyər patologiyaları olmuşdur ki, məhz bu səbəbdən göstərilən xəstələrə bir çox hallarda operativ müalicə aparılmasına mane olmuşdur.

Xəstələr, onlara təyin edilmiş müalicədən əsli olaraq, 3 qrupa bölünmüşlər (cədvəl 2).

**Cədvəl 2. Udlaq xərçəngli olan xəstələrin, müalicə taktikasından əsli olaraq, qruplara bölünməsi**

Qruplar	Xəstələrin sayı	Müalicə taktikası
1	107	Klassik rejim -birdəfəlik mənbə dozası 2 -2,2 Qr olmaqla həftədə 5 dəfə, 60-64Qr cəmi mənbə dozasına qədər.
2	35	Hiperfraksiyalı şüa müalicəsi -birdəfəlik mənbə dozası 2 Qr -3-4 saat fasilə-2 Qr, gündəlik, cəmi mənbə dozası 60 -64 Qr qədər (bioloji izoeffektinə görə).
3	63	2 qrupa uyğun radioterapiya, ancaq 2 -ci şüa seansına 30-40 dəqiqə qalın vena daxilinə Klion.

1-ci qrupa daxil olan xəstələr tarixi kontrol qrupu təşkil etmişlər ki, onlara şüa müalicəsi adı - klassik rejimdə həyata keçirilmişdir. Birdəfəlik mənbə dozası 2-2,2 Qr, hər gün, həftədə 5 dəfə olmaqla cəmi mənbə dozası 60-64 Qr çatdırılmışdır (VDF 100-110 vahid).

2-ci qrupa daxil olan xəstələrə radioterapiya hiperfraksiyalı rejimdə aparılmışdır. Patoloji prosesin 2 Qr dozada şüalanmasından sonra 2-ci fraksiya 3-4 saat fasilədən sonra həyata keçirilmiş və təkrar 2 Qr dozada verilmişdir. Şüa müalicəsi həftədə 3 dəfə, hər 72 saatdan bir aparılmışdır. Cəmi mənbə dozası (CMD) 38 Qr olduğdan sonra müalicədə 3 həftəlik fasilə verilmiş və sonra şüa müalicəsi CMD 64 Qr olana qədər davam etdirilmişdir (VDF 100-110 vahid).

Tədqiqata daxil olan 3-cü qrupda isə xəstələrə yuxarıda (2-ci qrup) göstərilən radioterapiya kursu EAS-Kliona birgə aparılmışdır. Belə ki, hər şüalanma seansının 2-ci fraksiyasından 30 dəqiqə əvvəl xəstələrə 200 ml (1 qr) klion vena daxilinə damcı üsulu ilə köçürülmüşdür.

Qeyd etmək lazımdır ki, 1-3 qruplara daxil olan xəstələrin klinik-instrumental müayinələrinin nəticələrində nəzərə çarpanacaq fərq olmadığı üçün müqayisəli təhlil aparmaq mümkün olmamışdır (cədvəl 3).

**Cədvəl 3. Udlaq xərçəngli olan xəstələrin, prosesin lokalizasiyası və mərhələsindən əsli olaraq, qruplara bölünməsi**

Klinik müayinələrin nəticələri	1 qrup (n=107)	2 qrup (n=35)	3 qrup (n=63)	Cəmi
Xəstəliyin mərhələsi: I	I	-	I	2
II	25-49%	10-20%	16-31%	51
III	67-57%	18-15%	33-28%	118
IV	14-41%	7-21%	13-38%	34
Burun-udlağın zədələnməsi	51-48%	23-22%	32-30%	106
Ağız-udlağın zədələnməsi	39-56%	9-13%	21-30%	69
Qurtlaq-udlağın zədələnməsi	17-57%	3-10%	10-33%	30

Xəstələrə şüa müalicəsi ROKUS-M qamma-terapevtik aparatında həyata keçirilmişdir.

Müxtəlif metodikalarda aparılmış radikal proqramla şüa müalicəsinin nəticələri (şişin regressiya dərəcəsi, xəstələrin 3 illik yaşama göstəriciləri, müalicənin reaksiya və fəsadları və digərləri) statistik yolla analiz edilmişdir.

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Planlaşdırılmış müalicəni 205 xəstə sona çatdırmışdır. 12 xəstədə müalicə müəyyən səbəblərdən dəyişdirilmişdir (7 xəstədə - kəskin şüa reaksiyası, 2 - müalicə fonunda prosesin digər orqanlara metastazlarının aşkar edilməsi və 3 - ailə şəraiti ilə əlaqədar) və onların müalicəsinin nəticələri təhlil edilməmişdir.

Müalicəni tam başa çatdırmış xəstələrin 64 (31,3%) tam, 80-də 39% hissəvi regressiya təyin edilmişdir. Xəstələrin 41-də (20%) şişin 50%-dən az regressiyası və ya stabilizasiyası, 20-də isə

(9,7%) şişin və ya limfa düyünlərinə metastazların progressivləşməsi qeyd olunmuşdur (cədvəl 4).

Qruplarda aparılmış şüa müalicəsinin nəticələrinin müqayisəli analizi göstərir ki, 3-cü qrupda (hiperfraksiyalı şüa müalicəsi+Klion) 87,4% xəstədə remissiya müşahidə edilmişdir. Bu göstərici 1 və 2 qruplara daxil olan xəstələr üçün aşağı olmuşdur.

**Cədvəl 4. Udlaq xərçəngi olan xəstələrdə müxtəlif metodlarda aparılmış şüa müalicəsinin nəticələri**

Şüa müalicəsi metodu	Tam müalicə alanlar	Tam repressiya	Hissəvi repressiya	Stabilizasiya	Progressivləşmə
Klassik	107	26-24,2%	38-35,5%	29-27,2%	14-13,1%
Hiperfraksiyalı ŞM	35	11-31,4%	14-40%	7-20%	3-8,6%
Hiperfraksiyalı ŞM+ Klion	63	27-43,0%	28-44,4%	5-7,9%	3-4,7%
Cəmi	205	64-31,3%	80-39,0%	41-20,0%	20-9,7%

Cədvəl 5 udlaq xərçəngi olan xəstələrin müxtəlif metodlarda radikal proqramla aparılmış şüa müalicəsi nəticəsində əldə olunmuş remissiyaların orta müddəti haqqında məlumatlar göstərmişdir.

Cədvəl 5 göründüyü kimi, hiperfraksiyalı şüa müalicəsi zamanı radiomodifikatorun tətbiqi xəstələrin remissiya müddətini artırır: belə ki, klassik rejimli müalicədən sonra tam remissiyaların orta müddəti 11,2 ay, hiperfraksiyala klionla birgə radioterapiya zamanı isə - 16,4 ay təşkil etmişdir.

**Cədvəl 5. Müxtəlif metodlarla radikal proqramla aparılmış şüa müalicəsi nəticəsində udlaq xərçəngi olan xəstələrdə remissiyaların davamı**

Şüa müalicəsi metodları	Xəstələrin sayı	Tam repressiya alınmış xəstələrin sayı	Remissiyaların orta müddəti (ay)	Tam remissiyada residivsiz yaşayanların sayı		
				1-ci il	2-ci il	3-cü il
Klassik	107	26-24,2%	11,2	68%	24%	15%
Hiperfraksiyalı ŞM	35	11-31,4%	12,7	76%	25%	18%
Hiperfraksiyalı ŞM+ Klion	63	27-43,0%	16,4	80%	30%	24%
Cəmi	205	64-31,3%	14,8	57%	26%	19%

Müalicənin nəticələri eyni zamanda bəd xassəli prosesin mərhələsi və lokalizasiyasından asılı olaraq analiz edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, prosesin ilkin mərhələlərində (T1-2) radioterapiyanın nəticələrinə onun hansı rejimlə aparılması təsir etmir (cədvəl 6).

**Cədvəl 6. Udlaq xərçəngində müxtəlif rejimlərdə aparılmış radioterapiyanın prosesin mərhələsi və lokalizasiyasından asılı olaraq nəticələri (tam remissiya)**

Prosesin mərhələsi və lokalizasiyası	1 qrup (n=107)	2 qrup (n=35)	3 qrup (n=63)	Cəmi (n=205)
Xəstəliyin mərhələsi: I	1/1	-	1/1	2/2
II	25/16	10/6	16/12	51/34
III	67/9	18/5	33/14	118/28
IV	14/0	7/0	13/0	34/0
Burun-udlaq	51/17	23/7	32/19	106/43
Ağız-udlaq	39/6	9/3	21/6	69/15
Qırtlaq-udlaq	17/3	3/1	10/2	30/6

*Qeyd - surətdə ümumi xəstələrin, məxrəcdə isə - tam remissiyaya əldə edilmiş xəstələrin sayı göstərilmişdir.*

Ancaq prosesin gecikmiş mərhələlərində hiperfraksiyalı klionla birgə tətbiq edilmiş qammaterapiya klassik rejimlə müqayisədə daha yaxşı nəticələr verir. Belə ki, 1-ci qrupda xəstəliyin III mərhələsində isə

hələsində 67 xəstədən 9 - tam remissiya (13,4%) təyin edilmişdirsə, bu göstərici 2-ci qrup üçün - 27,7%, 3-cü qrup üçün isə - 42,4% təşkil etmişdir. Alınmış fakt radiobioloqlar tərəfindən qeyd olunan postulatı - şiş kütləsinin ölçüləri böyük olduqca onda daha çox hipoksik hüceyrələ komponentinin olmasını bir daha təsdiq edir. Eyni zamanda, şüa müalicəsinin daha yüksək effekti prosesin burun-udlaqda lokalizasiyası zamanı təyin edilmişdir.

Buna uyğun olaraq, xəstələrin 3-illik yaşama müddəti də, müvafiq olaraq, 3-cü qrupda I və, II qrupa nisbətən, xeyli yüksək olmuşdur. Belə ki, bu qrupda 1 il yaşayan xəstələrin sayı 80%, 2-ci il - 30%, 3-cü il - 24% təşkil etmişdir. Bu göstəricilər, I və 2 qruplara nisbətən, çoxdur (cədvəl 5).

1-3 qruplarda xəstələrin müalicə nəticələrinin təhlili göstərir ki, müalicə almış xəstələrin 39% ümumi şüa reaksiyaları əmələ gəlmişdir. Onların 22,1% - yüngül, 11,7% - orta, 5,2% isə - ağır dərəcəli şüa reaksiyaları baş vermişdir (cədvəl 7). Cədvəldən gördüyü kimi, daha çox şüa reaksiyaları və onun ağır dərəcəsi II qrupda rast gəlinir, I və III qruplarda isə - eynidir (onların rastgəlmə tezliyi və intensivliyi arasında nəzərə çarpacaq fərq yoxdur). Lakin yüngül dərəcəli şüa reaksiyası III qrupda bir qədər çoxdur. Bunu onunla izah etmək olar ki, EAS-klionun tətbiq edilməsi şüa reaksiyasını, xüsusilə ağır dərəcəli şüa reaksiyasını xeyli azaldır.

Periferik qan göstəricilərinin şüa müalicəsindən qabaq, müalicə dövründə və müalicədən sonra dinamik öyrənilməsi xəstələrin əksəriyyətində hemoqlobin və eritrositlərin miqdarının dəyişmədiyini göstərmişdir. Lakin müalicədən qabaq neytrofillərin sola meyilliliyi, EÇR-nin bir qədər artması və limfositopeniya aşkar edilmişdir. Müalicə vaxtı 68 xəstədə leykositopeniya, cübhüqüvvəli sola meyillilik, eozinofil və monositlərin artması, limfositopeniya təyin edilmişdir. Periferik qanın dəyişməsi daha çox II qrup xəstələrdə baş vermişdir. Bütün bu dəyişikliklər müvəqqəti xarakter daşımış və aparılan simptomatik müalicə müsbət nəticələnərək, şüa müalicəsini fasiləsiz davam etdirməyə imkan vermişdir. Ümumiyyətlə, şüa reaksiyaları nə qədər ağır dərəcəli olsa da, dərman müalicəsinin köməyi ilə aradan qaldırılmışdır.

Yerli şüa reaksiyalarının rastgəlmə tezliyi, ilk növbədə, şişin lokalizasiyasından asılı olmuşdur. Ağız-udlaq xərçənginin radioterapiyası zamanı I və III dərəcəli mukozitlər-hiperemiya, seroz-hemorraqik ödem ağrıları 45%, III dərəcəli isə - 16% xəstədə müşahidə edilmişdir. Bu reaksiyalar şüalanmanın CMD=35-40 Qr çatdıqda, yaranmış, intensiv simptomatik müalicə və radioterapiyada 7-10 günlük fasilədən sonra keçmişdir.

Burun-udlaq xərçənginin müalicəsi zamanı 34,3% xəstədə I, III dərəcəli mukozitlər müşahidə edilmişdir. 8 xəstədə kəskin disfagiya ilə əlaqədar parenteral qidalanmaya tələbat olmuşdur. Qalan xəstələr müalicəni normal keçirmişdir.

Qırtlaq-udlaq şişlərinin radioterapiyasında CMD=35-40 Qr olduqda, 80% xəstədə selikli qişalar tərəfindən inkişaf edən reaksiyalar təyin edilmişdir - onlarda udma aktının çətinləşməsi, səsin kobudlaşması, çəçəmə, tənəffüsün çətinləşməsi, ağrı və digər əlamətlər müşahidə edilmişdir. Göstərilən simptomlar 12% xəstədə daha ağır dərəcədə olmuş və müalicədə 7-10 günlük fasilə edilməsi nə məcburiyyət yaranmışdır.

Dermatitlərin cəmi 67% xəstədə müşahidə edilmişdir. Ağır dərəcəli dermatit CMD=60 Qr olduqda, 9 xəstədə müşahidə edilmişdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, III qrupda bu reaksiyaların ümumi sayı, digər qruplarla müqayisədə, 20% az olmuşdur. Göstərilən fakt, ola bilər ki, klionun eyni zamanda antibakterial təsiri ilə əlaqədardır.

Beləliklə, aparılmış tədqiqat nəticəsində məlum olmuşdur ki, udlaq xərçəngi olan xəstələrdə ən effektiv metod hiperfraksiyalı klionla birgə aparılan radikal şüa müalicəsidir. Bu metodikanın tətbiqi 87,4% xəstədə rəqressiya almağa imkan vermişdir ki, onlardan 43% tam rəqressiya təşkil et

**Cədvəl 7. Udlaq xərçənginin müxtəlif metodlarla şüa müalicəsi zamanı əmələ gələn şüa reaksiyaları**

Şüa müalicəsi metodu	Xəstələrin sayı	Şüa reaksiyaları			
		Yüngül	Mülayim	Ağır	Cəmi
Adi - klassik	107	14,3%	19,4%	4,3%	38%
Hiperfraksiyalı ŞM	35	23,2%	16,4%	9,4%	49%
Hiperfraksiya ŞM + klion	63	22,1%	11,7%	5,2%	39%

müddür. Hiperfraksiyalı klionsuz şüa müalicəsi zamanı 31,4%, klassik rejimdə şüa müalicəsi zamanı isə - 24,2% xəstədə tam rəqressiya alınmışdır. Remissiyanın orta davam müddətinə görə də hiperfraksiyalı klionla birgə radioterapiya daha effektiv olmuşdur. Belə ki, III qrupda tam remissiyanın orta müddəti 16,4 ay olduğu halda, hiperfraksiyalı klionsuz metodikada - 12,7 ay, klassik rejimdə - 11,2 ay təşkil etmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, bu göstərici xəstələrin yaşama müddətinə təsir göstərən əsas proqnostik faktordur.

Radioterapiya zamanı rast gəlinən reaksiya və fəsadlar simptomatik müalicənin köməyi ilə aradan qaldırılmış və şüa müalicəsini bütün xəstələr başa çatdırmışlar. Digər tərəfdən, təklif olunan metodika zamanı müalicə dövrü klassik rejimdə aparılan müalicə dövründən 3 həftə azdır ki, bu da iqtisadi, psixoloji cəhətdən xəstələrin reabilitasiyası üçün böyük əhəmiyyətə malikdir.

Beləliklə, aparılmış elmi-tədqiqat işlərinin nəticələri udlaq xərçəngi olan xəstələrin hiperfraksiyalı klionla birgə aparılan radikal proqramla şüa müalicəsinin effektivini artırmağa, udlaq lokalizasiyalı bədxassəli şişlərin müalicəsində, bu metodikanın praktik səhiyyəyə tətbiq olunması üçün tövsiyə etməyə imkan verir.

### ƏDƏBİYYAT

1. Евсеева Е.С. и др. Лучевая терапия злокачественных опухолей. М., 1984; 2. Огишова Е.С. Злокачественные опухоли верхних дыхательных путей. М., 1984; 3. Чиссов В.И. и др. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. М., 1989; 4. Awwad S, Jaros E, Somes J. - Int J Radiat Oncol Biol Phys., 1996, v.34, p.323-332; 5. Davis R., Reichman G. - Laryngoscope, 1987, v.97, p.901-904; 6. Dawson L., Anzai Y., Marsh L. - Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000, v.46, p.1117-1126; 7. Fleming I., Cooper J., Hensen D. - In: AJCC Cancer Staging Handbook, 1998, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, p.35-40; 8. Balgöl N., Chatterjee N., Mehta A. - J. Clin., 2003, v.71, p.275-278; 9. Moore-Mendoza R., Fletcher G., Guillaumondegui O. - Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1978, v.4, p.579-585; 10. Million R., Cassisi N. - In: Management of Head and Neck Cancer: a Multidisciplinary Approach, 1994, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, p.505-532; 11. Pignon J., Bourhis J., Domenge C. - Lancet, 2000, v.355, p.949-955; 12. Saleh E., Abdullwahab A., Kammal M. - J. Laryngol. Otol., 1995, v.109, p.737-740; 13. Wang C. - In: Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms, 1997, Wiley-Liss, Inc, NY, p.205-220; 14. Wendt T., Grabenbauer G., Rodel C. - J. Clin. Oncol., 1998, v.16, p.1318-1324.

\*\*\*

## АЛГОРИТМЫ КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

*Н.Г.Кулиева*

*Онкологический научный центр, г.Баку*

В Азербайджанской Республике заболеваемость раком прямой кишки (РПК) за последнее двадцатилетие увеличилась почти в два раза и составляет 5,9 на 100 тыс. населения [1]. Рост заболеваемости отмечается и в других странах СНГ и Западной Европы - в среднем, на 2-3% в год. В то же время, увеличивается и рост показателей смертности, достигая 6,4 на 100 тыс. населения, и занимает, по данным ВОЗ, третье место в структуре смертности от злокачественных новообразований [10].

Ведущий метод лечения больных с наличием данной патологии - хирургический, не решает проблему повышения выживаемости, равно, как и улучшения качества их жизни - двух основных параметров, в рамках которых могут быть оценены результаты проведенного лечения. Это обусловлено довольно высоким процентом рецидивирования опухолевого процесса в ближайшие сроки после операции - в среднем, по данным клинических наблюдений, рецидивы РПК после радикального оперативного вмешательства наблюдаются в ближайшие 1-2 года в 20-38% случаев, а по данным повторных операций и аутопсий - до 75% [2, 3]. Недаром, по статистическим данным большинства европейских стран, показатели выживаемости больных РПК, длительное время оставаясь стабильными, в 70-80 гг. проявили тенденцию к увеличению. Это было обусловлено началом нового этапа - периода технического прогресса, открывшего возможности к осуществлению радикальных, расширенных хирургических вмешательств. Одновременно усиливались позиции тогда еще нового стратегического направления - разработки комбинированных методов лечения.

Комбинированный метод - сочетание лучевой терапии и операции, направлен на повышение аб-

ластики, снижение риска возникновения имплантационных метастазов, повышение резектабельности опухоли, дезактивацию регионарных метастазов. Уже в 1980-1990 гг. были получены отдельные положительные результаты, выражавшиеся в снижении количества послеоперационных рецидивов и метастазов [5, 8, 15].

Таким образом, при прочих равных условиях эффективность комбинированного метода зависит от биологического эффекта облучения, для которого, в свою очередь, лимитирующим фактором является низкая толерантность к облучению окружающих органов и тканей. После анализа достаточного количества клинических наблюдений, подтверждающих данный постулат, поиск путей совершенствования комбинированного метода начал склоняться к выявлению оптимального адьюванта лучевой терапии, способного повысить радиоповреждаемость опухоли без увеличения степени повреждения окружающих тканей, а также не оказывающего отрицательного воздействия на организм, в целом [6, 16].

В качестве радиомодифицирующих агентов, способствующих повышению радиочувствительности, далее будут рассматриваться внутриполостная СВЧ-гипертермия (физический агент), а также ЭАС - электронакцепторные соединения (химический агент). Как известно из теоретической и экспериментальной радиобиологии, при сочетании гипертермии с ионизирующим излучением удается в значительной степени уменьшить гетерогенность реакции опухоли за счет сенсibilизации клеток к облучению, угнетения процессов репарации послеоперационных повреждений, а также собственного цитотоксического эффекта гипертермии [11, 17]. Электронакцепторные соединения - ЭАС, действуя подобно кислороду, под воздействием ионизирующего излучения приводят к разрыву межмолекулярных связей, деполимеризации и нарушению структуры ДНК в гипоксических клетках опухоли [4, 12].

В современных литературных источниках подчеркивается, что в ближайшие годы приоритетными направлениями в поисках возможностей оптимизации результатов лечения больных РПК будут оставаться разработка комбинированных и комплексных методов, в том числе, и с применением радиомодификаторов [9, 12, 13]. Между тем, необходимость подробного анализа полученных результатов с учетом особенностей самой опухоли, состояния организма, индуцированных негативных реакций и осложнений в операционном и послеоперационном периодах, непосредственных и отдаленных результатов и др., представляется очевидной [3, 7, 14].

Целью данного исследования является разработка схем сочетания лучевой и термолучевой терапии с оперативным вмешательством, а также оптимизация лучевой терапии местнораспространенного РПК путем радиосенсibilизации ЭАС, что, в конечном итоге, предполагает улучшение результатов лечения больных РПК.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проанализированы результаты лечения 492 больных РПК, находившихся на стационарном лечении в Онкологическом научном центре Минздрава Азербайджанской Республики с 1993 г. по настоящее время. Из них - 237 мужчин и 255 женщин, их основной возрастной состав колебался от 20 до 74 лет, в редких случаях - выше. При назначении плана обследования больных РПК мы исходили из необходимости выявления и оценки некоторых прогностических факторов - таких, как точное установление стадии заболевания, степени распространенности процесса, локализации опухоли в органе и т.д. Параллельно оценивались и некоторые биохимические показатели, в том числе показатели реактивности организма, онкомаркеры - как правило, раковоэмбриональный антиген (РЭА) в сыворотке крови и т.д. В связи с этим, наряду с рутинными методами - эндоскопическим (с обязательным цито-гистологическим исследованием биоптата), рентгенологическим, ультразвуковым и др., подавляющему большинству больных с предполагаемым местнораспространенным процессом, и части условно операбельных больных использовались компьютерная томография, в редких случаях - внутриполостная эхография, по показаниям - радионуклидные методы. С помощью комплексного обследования в большинстве случаев достигалась более точная ориентация в отношении степени инвазии стенки прямой кишки, местного распространения процесса, наличия регионарных метастазов и др. Впоследствии подобная характеристика основных параметров опухолевого процесса способствовала оптимизации топодозиметрического планирования лучевой терапии. Таким образом, у всех больных диагноз был верифицирован цито-гистологически, в большинстве случаев выявлялась аденокарцинома. Как отмечалось выше, наряду с традиционными биохимическими пробами, у 60 больных были изначально изучены некоторые показатели клеточного иммунитета (у части из них - и в послеоперационном периоде), а у 42 первичных больных РПК - содержание РЭА в сыворотке крови. В рамках предлучевого топодозиметрического планирования выбирались адекватные по размеру, количеству, углу наклона поля облучения, позволяющие максимально индивидуализировать параметры облучения больных РПК. Целенаправленно повышая или понижая изодозу на критический для данного пациента орган (мочевой пузырь, матку, кости таза и др.), достигалась наиболее приемлемый терапевтический интервал.

В зависимости от метода лечения больные были распределены на группы.

I группа включала 82 больных, которым была произведена радикальная операция: в 72% случаев - брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, резекция - брюшно-анальная резекция прямой кишки с несводным сигмой, внутрибрюшная резекция прямой кишки, операция Гартмана-Илаятова, трансанальное удаление опухоли.

II группа включала 78 больных, которым в предоперационном периоде предшествовала лучевая терапия. Проводилась дистанционная гамматерапия на аппарате Рокке-М с трех, реже - четырех полей в разовой очаговой дозе (РОД) - 5,0 Гр. Облучение проводилось в течение 5 дней, полученная суммарная очаговая доза (СОД) - 25,0 Гр. были биологически эквив-

лечения СОД-40,0 Гр, подведенным в параметрах традиционного режима. Но позднее, чем через 3-5 дней во избежание манифестации лучевых реакций проводилась операция.

В III группе из 72 больных предоперационное облучение в вышеописанном режиме сочеталось с внутриволокнистой локальной СВЧ-гипертермией. Локальное нагревание опухоли осуществлялось на аппарате "Телоз" с частотой колебания 915 МГц, с помощью гибких СВЧ-излучателей. Сеансы гипертермии с внутриволокнистым введением излучателей проводились в соответствии с данными, полученными при обследовании: учитывались локализация опухоли в органе, ее размеры, степень сужения просвета кишки и т. д. Температурно-экспозиционный режим составлял, в среднем, 45 минут при 43°C, манипуляция проводилась через день, завершалась за 0,5 часа до лучевого воздействия, как правило, всего три раза. При этом, воздействие СВЧ-гипертермией, как было сказано выше, было прицельно направлено на опухоль с захватом визуально здоровых тканей и совпадало с облучаемым объектом.

В IV группу были выделены 76 больных, получавших предоперационное облучение, но которым в силу, тех или иных, причин была произведена не радикальная операция. Соответственно, в послеоперационном периоде, как правило, через 2-4 недели после операции лучевое лечение было продолжено до радикальной дозы - СОД-60,0-70,0 Гр. Соответственно, второй этап облучения проводился в традиционном режиме: РОД-2,0 Гр. 5 раз в неделю. Режим облучения в предоперационном и послеоперационном периодах зависел от цели его проведения: в послеоперационном периоде РОД снижалась с целью максимального щажения здоровых тканей и во избежание поздних лучевых осложнений: фиброза тканей, облитерации сосудов и т. д.

В V группу были объединены 64 больных, которым проводилась предоперационная СВЧ-гипертермия в сочетании с лучевой терапией, но впоследствии радикально удалить опухоль не удалось. Этой группе больных в послеоперационном периоде также проводилась дистанционная гамматерапия до СОД-60,0-70,0 Гр.

У больных РТК, объединенных в VI, VII и VIII группы, отмечались III-IV стадии заболевания. В тех случаях, когда процесс был местно-распространенным, т. е. характеризовался символами T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>, больным после паллиативной оперативного вмешательства проводилась дистанционная гамматерапия. (схемы всех вариантов проведенного комбинированного лечения больных РТК представлены в таблице 1).

Таблица 1. Методы комбинированного лечения больных раком прямой кишки

Группы	Число больных	Методы лечения
I	82	Радикальная операция
II	78	Лучевая терапия + радикальная операция РОД - 5,0 Гр x 5 - i-зоэф. СОД - 40,0 Гр
III	72	СВЧ - гипертермия + лучевая терапия + радикальная операция РОД - 5,0 Гр x 5 - i-зоэф. СОД - 40,0 Гр
IV	76	Лучевая терапия + паллиативная операция + лучевая терапия РОД - 5,0 Гр x 5 - i-зоэф. СОД <sub>1</sub> - 40,0 Гр+СОД <sub>2</sub> - 25,0-30,0 Гр
V	64	СВЧ-гипертермия + лучевая терапия + паллиативная операция + лучевая терапия РОД - 5,0 Гр x 5 - i-зоэф. СОД <sub>1</sub> - 40,0 Гр+СОД <sub>2</sub> - 25,0-30,0 Гр
VI	42	Паллиативная операция+лучевая терапия РОД - 2,0-2,5 Гр + ЭАС - СОД - 65,0-70,0 Гр
VII	38	РОД - 2,0-2,5 Гр - СОД - 65,0-70,0 Гр
VIII	40	Паллиативная операция

Принималась во внимание предпосылка, что неоперабельные опухоли прямой кишки являются прогностически неблагоприятными и для лучевой терапии - ввиду относительной радиорезистентности большинства из них, наличия большой доли гипоксических клеток, регионарных метастазов, зачастую - хронического сепсиса, снижения общей реактивности организма и др. Был разработан дифференцированный подход к планированию лучевой терапии, с учетом двух основных радиобиологических закономерностей: более выраженной эффективности ЭАС в сочетании с укрупненными фракциями, а также нецелесообразности облучения данной зоны разовыми дозами  $\geq 3,0$  Гр, что, не имея терапевтических преимуществ, в послеоперационном периоде могло бы инициировать лучевые осложнения. Учитывая вышеизложенное, больным VI и VII группы в процессе предлучевой подготовки проводилась симптоматическая терапия, направленная на повышение реактивности - неспецифическая иммуностимуляция, в том числе и парентеральные поливитаминные препараты, содержащие витамины А, Е, С, микроэлементы - селен, цинк и др. При необходимости продолжалось проведение антибиотико- и антиканцерозной терапии, дезинтоксикационных мероприятий, начатых, как правило, в хирургическом отделении, снижая кожных показаний, гемостимулирующая терапия и т. д. При разработке наиболее рационального плана лучевой терапии ставилось несколько задач: повышение сроков выживаемости больных, длительности безметастатического периода, а также качества жизни больных. Начало лучевого лечения предпринималось, как правило, через 2-4 недели после паллиативной операции, после снятия швов.

В VI группу были выделены 42 больных, которым проводилась дистанционная гамматерапия на аппарате Рокве-М с 2-х реж. - с 4-х полей при РОД-2,0-2,5 Гр. За 0,5 часа до облучения внутривенно капельно переливался раствор одного из ЭАС (хлор, метронидазол, метрин, коллоидин-Т и др.) - 3 раза в неделю, обычно 6-7 инфузий. СОД доводился до радикальной - 65,0-70,0 Гр.

В VII группу вошли 38 больных, которым после паллиативной операции проводилась только лучевая терапия в идентичном режиме, до СОД- 65,0-70,0 Гр. без применения радиомодификатора.

Пациентам VIII группы в количестве 40 человек проводилась только паллиативная операция, без последующего терапевтического лечения. В данную группу были выделены больные, у которых отказ от лучевой терапии не был обусловлен причинами медицинского порядка (что ставило бы их, по сравнению с другими пациентами, и заведомо прогностически неблагоприятно).

загрозившую ситуацию), а был вызван в большинстве случаев не психологическими факторами, не поддающимися суггестии, реже - семейными обстоятельствами.

Все полученные данные были проанализированы и обработаны методами вариационной статистики. Для оценки отдельных результатов лечения по критериям (выживаемость) был использован интервальный метод построения таблиц дожития.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** При анализе полученных результатов нами были прослежены максимально возможные причинно-следственные связи с учетом сопоставимости признаков в изучаемых группах больных. Основные направления поисков представлены в нижеприведенной таблице (табл.2).

Таблица 2. Критерии оценки полученных результатов комбинированного метода лечения больных РПК в изученных группах

Критерий	В каких группах анализировался	Число больных	Контроль	Число больных	p
Степень лучевого патоморфоза	II, III, IV, V	290	-	0	$\leq 0,05$
Длительность безметастатического периода	II, III	150	I	82	$< 0,05$
	IV, V	140	VI, VII, VIII	120	$< 0,05$
	VI, VII	80	VIII	40	$\leq 0,05$
Выживаемость больных	I	82	VIII	40	$\leq 0,05$
	II, III	150	I	82	$< 0,05$
	IV	76	VII	38	$\leq 0,05$
	V	64	VII	38	$\leq 0,05$
	VI, VII	80	VIII	40	$\leq 0,05$
Качество жизни: болевой синдром, кровотечение и др.	II, III	150	I	82	$< 0,05$
	IV	76	V	64	$< 0,05$
	IV	76	VIII	38	$\leq 0,05$
	VI, VII	80	VIII	40	$\leq 0,05$

При оценке результатов лечения больных первых пяти групп, в которых проводилась предоперационная лучевая и термолучевая терапия, а контролем служила группа больных, в которой было проведено чисто хирургическое лечение, непосредственные результаты оценивались на основании изучения лучевого патоморфоза опухоли. Учитывалась также длительность периода реконвалесценции и количество послеоперационных осложнений. Выявлено, что IV степень патоморфоза отмечалась только в группе больных, получавших в предоперационном периоде лучевую терапию в сочетании с внутривенной СВЧ-гипертермией; III-IV степени - во всех группах больных с предоперационным лечением, но значительно доминировала у больных с предоперационной терморadioтерапией. При оценке послеоперационных осложнений, которые были зарегистрированы у 62,8% больных при чисто хирургическом методе, 66,5% при предоперационной лучевой и 64,8% предоперационной термолучевой терапии, около 60% случаев относились к осложнениям нагноительного характера. При этом, прослеживалось несколько тенденций, среди которых обращали на себя внимание некоторое уменьшение реакций нагноительного характера в группе больных, получавших предоперационную терморadioтерапию, но, в то же время, в обеих группах больных с предоперационной терапией прослеживалось увеличение процента урологических осложнений, в частности, цистита средней и легкой степени тяжести ( $p < 0,05$ ). Возможно, в возникновении первой из тенденций некоторую роль сыграло то обстоятельство, что в группе больных, получавших предоперационную терморadioтерапию, зарегистрировано наименее выраженное снижение биохимических показателей, отражающих состояние реактивности организма ( $p > 0,05$ ).

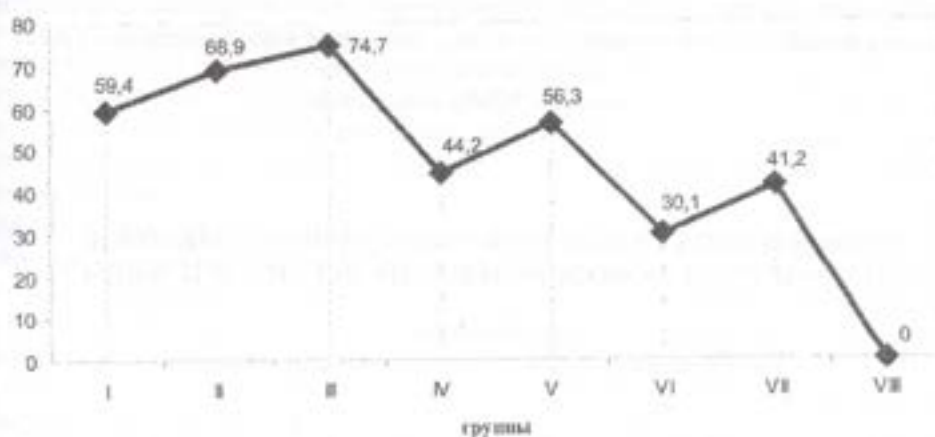
Степень выраженности лучевого патоморфоза соответственно отразилась на сроках жизни больных и длительности безметастатического периода. Была проанализирована выживаемость больных, в зависимости от методов лечения. Выявлено, что годовая выживаемость больных, подвергнутых только оперативному лечению, ниже, чем у больных, получивших предоперационную лучевую и термолучевую терапию: соответственно, свыше трех лет прожили 59,4%, 68,9% и 74,7% пациентов.

Независимо от метода лечения, результаты были более высокими у больных со значением T2-

3, глубиной инвазии стенки кишки P1-2, отсутствии регионарных метастазов. При паллиативных операциях результаты были сходными - длительность жизни и безметастатического периода у больных, получавших предоперационную лучевую и термолучевую терапию, превышала данные показатели у больных, которым проводилась только послеоперационная гамматерапия, до идентичных суммарных доз, до 20% в цифровом выражении ( $p < 0,05$ ).

При анализе полученных результатов у больных с наличием местно-распространенного РПК наилучшие результаты были получены в группе больных, получавших послеоперационную лучевую терапию в сочетании с ЭАС - показатели 2-х и 3-х летней выживаемости в этой группе превышали таковые, по сравнению с группой больных, получавших лучевую терапию без радиомодификации, соответственно, на 9,7% и 15,2%, достигая при прогностически более благоприятных формах опухоли (отсутствии регионарных метастазов, высокой степени дифференцировки опухоли и др.), соответственно, 40,6% и 31,8%. Ни у одного пациента лечение которого ограничилось только паллиативным хирургическим вмешательством, сроки жизни не достигли 3-х лет. Ниже представлена диаграмма, отражающая трехлетнюю выживаемость в изучаемых группах больных.

ТРЕХЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РПК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ (%)



При парентеральном введении ЭАС не выявлено ни одного случая выраженной токсической реакции, в отдельных случаях наблюдалась легкая тошнота, у 2-х пациентов развились явления стоматита средней степени выраженности.

При анализе содержания РЭА в сыворотке крови у больных РПК выявлена прямая зависимость от стадии заболевания, длительности анамнеза ( $p < 0,05$ ), а также тенденция к более значительному повышению содержания РЭА у больных моложе 45 лет и у курящих. В то же время, у больных с выявленными после лечения рецидивами и метастазами содержание РЭА в крови было довольно высоким, что подтверждает возможность использования данного теста для скрининга и прогноза.

Основными выводами, следующими из данного исследования, являются: предоперационная лучевая терапия, проводимая больным РПК, улучшает результаты комбинированного лечения, что выражается в удлинении сроков жизни и повышении ее качества за счет увеличения длительности безметастатического периода; еще более выражена данная тенденция при сочетании с локальной СВЧ-гипертермией, что обусловлено увеличением радиоповреждаемости опухоли. У больных с наличием местно-распространенного РПК после паллиативного оперативного вмешательства лучевая терапия должна проводиться до максимально радикальной дозы, при этом, результаты улучшаются при сочетании ее с электронакцепторными соединениями.

Перспективным стратегическим направлением в лечении больных РПК является сочетание лучевой и полихимиотерапии, но в рамках данной публикации анализ этих методик не предполагался.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алвев Д.А., Ибрагимов Э.И., Мардылы Ф.А. - Азерб. Ж. онкол. и смежных наук, 1997, т.3, №1-2, с.9; 2. Барсуков Ю.А., Клыш В.И., Годобенко Г.В. и др. - В кн.: Мат-лы II конгр. онкол. Закавказских гос-в, 17-19 мая 2001, Баку, 2001.3. Годобен-



ю Г.В., Канев С.В., Кыш В.И. и др. - *Вопр. онкологии*, 1999, №2, с.198; 4.Иван И.Г., Кулиева Н.Г., Бейбутов Ш.М. и др. - В кн.: *Мат-лы II конгр. онкол. Закавказских гос-в*, 17-19 мая 2001, Баку, 2001; 5. Ким Ф.П. - *Автореф. дис. д. м. н.*, М., 1995; 6. Киселева Е.С., Дарьялова С.Л., Киселев В.А. и др. - *Мед. радиология*, 1986, №2, с.17-21; 7. Кыш В.И. *Рак ободочной и прямой кишки*. М.: Медицина, 1997; 8.Кыш В.И., Боддарь Г.В., Алиев Б.М. и др. *Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки*. М.: Медицина, 1990; 9.Туганбеков Т.У. - *Автореф. дис.д.м.н.*, 1997, Караганда; 10. Чиссов В.И. - *Вопр. онкологии*, 1989, №7; 11.Abe M, Kuratomi M. - *Int. J. Radiat. Biol.*, 1985, №4, p.347-359; 12.Barg S., Lvin M., Rezzoniko R. - *Cell. and Mol.Biol.*, 1981, v.27, p.563-569; 13.*Basic clinical Radiobiology*. Edited by C.Gordon Steel. Third Edition, London, 2002; 14.Durtlex J. - *Clinical Application in cancer management*. New-York-London, 1976, p.115-128; 15.Giorini L., Marzano S., Bolli L. et al. - *Radiotherapy oncology*, 1996, v.40, p.127-135; 16.Petterson J., Strang K. - *Int. J.Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1979, v.5, p.235-241; 17.Reversz L. - В кн.: *Радиочувствительность нормальной и опухолевой ткани*. Алма-Ата, 1974, с.3-9; 18.Tubiana H. - *Nat.Cancer Inst. Monogr.*, 1982, №6, p.539-543.

## SUMMARY

### ALGORITHMS OF THE COMBINED METHOD OF TREATMENT OF THE PATIENTS WITH RECTAL CANCER

*N.Gulyeva*

The main conclusion of the carried out investigations is: preoperative radiotherapy, carried out to patients with rectal cancer, improve results of the combined treatment that is expressed in terms of life lengthening and increasing it quality for the account of increasing duration of without metastatic period.

\*\*\*

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ

*Д.В. Гули-заде*

*Республиканский Диагностический Центр, г.Баку*

При высокой распространенности рака легких и низком проценте 5-летней выживаемости больных после его хирургического лечения чрезвычайную актуальность приобретает своевременная диагностика заболевания [1].

В некоторых развитых странах рак легкого становится причиной смерти 3 из 100 мужчин старше 45 лет. Ежегодно заболевание уносит 1.000.000 жизней, а к 2004 г., по прогнозам, число ежегодно выявляемых больных превысит 2.000.000 [1]. Основной причиной смерти больных раком легкого является рецидив заболевания, частота которого составляет 30-70% [2].

Все это объясняет повышенное внимание онкологов и лучевых диагностов к данной проблеме. Большинство исследователей при дифференциальной диагностике опухолей легких использует различные варианты лучевых методов диагностики.

Применение таких методов, как рентгенологическое исследование, компьютерная томография, бронхоскопия, ядерно-магнитная томография значительно облегчает диагностику заболевания. Но каждая из этих диагностических средств имеет свои пределы возможностей.

Следует отметить, что диагностические возможности лучевых методов исследования зависят от локализации опухолевого узла и его доступности к применяемому методу исследования; а современные методы диагностики не всегда позволяют вовремя выявить новообразование и определить распространенность патологического процесса, определяющего его операбельность. Вместе с тем, каждый из диагностических средств, применяемых при опухолях легких, имеет свои пределы возможностей. Необходимо учесть, что уточняющая диагностика до лечения и правильное определение стадии процесса дают возможность уменьшить число пробных торакотомий и вероятность развития рецидива.

Для диагностики больных раком легкого до сегодняшнего времени используется рентгенография грудной клетки.

Возможности метода у больных раком легкого хорошо известны: метод дает возможность визуа-

лизировать опухоль, определить ее размеры, форму и топографию. Большое значение имеет сравнение "свежих" рентгенограмм с выполненными ранее. Однако, даже применение рентгеновской томографии не позволяет выявить до 25% метастатически пораженных лимфатических узлов. И так, по данным многих авторов, в 60% случаев легочные метастазы впервые выявляются при компьютерной томографии, причем, что в те же сроки на рентгенограммах грудной клетки метастазы не обнаруживаются.

Малоинформативным оказалось рентгеновское исследование и при выявлении прорастания опухоли в грудную стенку, определении состояния органов и структур средостения. Также обнаруживается неинформативность метода при наличии большого количества жидкости в плевральной полости, затрудняющего прохождение рентгеновских лучей. Сложности возникают при попытке различить, является ли рентгенологическое затемнение скоплением жидкости, или внутрилегочной инфильтрацией.

С широким внедрением в клиническую практику компьютерной томографии диагностика рака легкого улучшилась. При ее использовании в большинстве случаев легочные метастазы выявляются впервые, при том, что в те же сроки на рентгенограммах грудной клетки они не обнаруживаются [2]. При планировании лучевой терапии компьютерная томография даёт информацию об истинных размерах опухоли, что позволяет свести к минимуму негативное влияние лучевого воздействия на прилежащие органы и ткани [4]. Но, вместе с тем, возможны и ложно-положительные результаты при диагностике метастатического поражения лимфатических узлов средостения, так как диагностика патологических изменений лимфоузлов при компьютерной томографии основана на увеличении их размеров.

Однако, увеличение внутригрудных лимфоузлов только у 60-70% больных обусловлено их метастатическим поражением. В 30% наблюдений лимфатические узлы оказываются свободными от метастазов, а их увеличение связано с гиперплазией. Этим обусловлено значительное число ошибочных, чаще - ложно-положительных результатов компьютерной томографии при диагностике поражений лимфоузлов средостения.

Следует отметить, что диагностика рецидива рака требует регулярных повторных исследований с использованием компьютерной томографии, что связано со значительной лучевой нагрузкой, а так как при компьютерной томографии происходит наложение на изображение печени объемных новообразований, расположенных в нижних отделах плевральной полости, возникает необходимость повторных исследований в разных проекциях [5].

При оценке распространенности ракового процесса по бронхам и на внутригрудные лимфатические узлы томографическое исследование, существенно, дополняется бронхологическим [3].

Расширению возможностей бронхоскопии может способствовать изучение функционального состояния легочной ткани, кровотока и кровонаполнения в очаге поражения с помощью трансбронхиальной электроплетизмографии, выполняемой через канал бронхофиброскопа [3]. Но данная методика не позволяет визуализировать образования вне просвета бронхиального дерева, определить инвазию стенки бронха и перибронхиальных структур. Все это делает актуальным поиск новых методов диагностики опухолей, взаимодополняющих друг друга.

К настоящему времени сообщается об успешной ультразвуковой диагностике новообразований легких и плевры.

Эхография при заболеваниях органов грудной полости до настоящего времени используется недостаточно редко и применяется, в основном, с целью выявления плеврального выпота, определения его количества, уточнения локализации и уровня жидкости.

Ультразвуковое исследование собственно легких считается малоинформативным вследствие отражения звука воздушной легочной тканью и невозможности получения информации, характеризующей состояние паренхимы легкого.

Другим, существенно затрудняющим исследование, фактором является костный скелет грудной клетки. Костная ткань отражает значительную часть ультразвуковых колебаний, что приводит к возникновению позади костных структур акустической тени. Однако, в последние годы появились работы по эхографической диагностике легких. К настоящему времени сообщается об успешной ультразвуковой диагностике новообразований легких и плевры. По данным ряда авторов, ультразвуковой метод позволяет получить диагностически ценную информацию о состоянии органов грудной клетки и средостения.

Поскольку различные новообразования обладают способностью поглощать ультразвук, в дистально расположенной за новообразованием ткани отмечается эффект затухания последнего, а плев-

ральная жидкость, часто сопутствующая злокачественным новообразованиям и затрудняющая работу рентгенологов и компьютерных томографов, является акустическим окном для ультразвуковых лучей [3].

Исследования, проведенные рядом авторов, определили, что разрешающая способность ультразвукового метода является достаточной для визуализации субплевральных отделов легочной ткани, диафрагмы, синусов, плевры, средних и нижних отделов легких [7]. С помощью ультразвуковых датчиков частотой 3,5; 5,0; 7,5 МГц удается отчетливо визуализировать образования, расположенные не только в субплевральных отделах легких, но и в достаточном удалении от грудной клетки [8].

На основании таких особенностей физических свойств ультразвука, как прохождение сквозь жидкие среды, его отражение при взаимодействии с мягкими тканями, реверберации в мелких пузырьках газа, возникновение эффекта дистального усиления и определена прямая эхографическая зависимость изображения от характера новообразования. Данная зависимость позволяет использовать эхографию и в дифференциальной диагностике новообразований легких и плевры.

Несмотря на попытки применения ультразвукового метода в диагностике новообразований легких и плевры, специальные обобщающие работы в этом направлении отсутствуют. Не рассматривается применение ультразвукового исследования в комплексном лучевом обследовании больных с внутригрудной патологией, недостаточно разработана методика обследования больных, не разработаны показания, методика исследования и ультразвуковая семиотика при раке легкого и плевры.

В связи с этим, в Республиканском Диагностическом Центре была проведена научно-исследовательская работа, в результате которой были проанализированы данные обследования 150 больных с патологией грудной клетки. Возраст исследуемых колебался от 20 до 78 лет, мужчин было 95, женщин - 55. Всем больным было проведено рентгенисследование, компьютерная томография и ультразвуковое исследование. Больные были разделены на 3 группы. К первой группе были отнесены пациенты, у которых при осмотре новообразование визуализировалось посредством ультразвукового метода. Ко второй группе относились те больные, у которых посредством ультразвукового метода образование выявить не удалось, но выявились вторичные изменения, указывающие на наличие его. В третьей группе посредством ультразвукового исследования патология не выявлялась (табл.1).

Таблица 1. Симптомы новообразований, выявляемые и не выявляемые эхографически

Прямые симптомы новообразований, выявляемые Эхографически	Опосредованные симптомы новообразований, выявляемые эхографически	Патология, эхографически не выявляемая
1. Локализация 2. Размер 3. Плотность 4. Контуры 5. Наличие или отсутствие капсулы 6. Распространенность 7. Структура 8. Кровоснабжение 9. Смещаемость	Образование не визуализировалось, но выявлялись вторичные признаки: 1) жидкость (выпот) 2) характеристика выпота (свободная или осумкованная) 3) утолщение и деформация плевральных листков 4) наличие "дорожки", прилегающей к плевре 5) синдром "воздушных вакуолей" 6) ателектаз 7) гидроторакс 8) пневмоторакс	Образование локализовалось в областях, недоступных УЗИ - корни легких, купола плевральных полостей.

Проводимые ультразвуковые исследования не требовали специальной подготовки больного. Использовались конвексные датчики 3,5; 5,0 МГц. Пациенты были обследованы полнопозиционно (на спине, животе, правом и левом боку, стоя, сидя, в наклонном положении, с использованием дыхательных проб). Все обследуемые прошли также рентгенисследование и компьютерно-томографическое исследование.

Из 150 пациентов, прошедших комплексное обследование, с включением в схему обследования

ультразвука у 60 человек определена периферическая бластома легкого. У 20-ти из них образование выявилось на фоне жидкости, а у 10 - на фоне уплотненной легочной ткани. Причем визуализация оказалась возможна вследствие потери легочной тканью ее воздушности.

В 15 случаях при переходе опухоли на плевру и грудную стенку с помощью эхографии удалось оценить ее инвазию и степень распространения в прилежащие органы и ткани. В 10 случаях из-за большого количества жидкости новообразование не было визуализировано при компьютерной томографии и рентгене, но успешно выявлялось при эхографии, так как жидкость явилась акустическим окном для ультразвуковых лучей. На основании эхоскопической картины оказалось возможным в 6 случаях провести дифференциальную диагностику между субплевральным абсцессом и периферическим раком легких. В 15 случаях удалось выявить объемные образования средостения.

Интересную информацию ультразвуковой метод дал в 5 случаях мезотелиомы плевры - выявилось утолщение плевры, волнистые контуры, повышение эхогенности, наличие узлов при узловатой форме.

С применением новой методики сканирования верхушек легких - через надключичную и супрастернальную области - в 3 случаях ультразвуковой метод дал ценную информацию при центральном раке легких. Во всех этих случаях чрезкожное ультразвуковое исследование дало возможность определить структуру новообразования, его форму, контуры, топографическое расположение, смещаемость с актом дыхания, инвазию в другие органы и ткани. Это позволило определить специфичность, тех или иных, ультразвуковых симптомов, позволяющих эхографически провести дифференциацию между кистой и солидным образованием, абсцессом и эхинококковой кистой, мезотелиомой плевры и утолщением плевральных листков.

Исследования показали, что эхографию целесообразно применять в комплексе с другими диагностическими методами с целью дифференциальной диагностики, а также динамического контроля эффективности проводимой терапии. При ультразвуковом исследовании оказалась возможна предварительная дифференциация характера новообразований, подтверждаемая впоследствии гистологическим исследованием.

Таблица 2. Характеристика злокачественных и доброкачественных новообразований

Злокачественные новообразования	Доброкачественные новообразования
<p>Часто имеет большие размеры, более быстрые темпы роста, иногда атипичную локализацию, не смещается вместе с легким, прорастает в другие органы, часто с разрушением ребер.</p> <p>Эхогенность обычно повышена, выявляется эффект дистального затухания ультразвука за задней стенкой, характерно наличие выпота; "дорожка" к плевре, усиленная васкуляризация, смещение сосудов, контуры бугристые, неровные, наличие метастазов.</p>	<p>Округлая или овальная формы, четкие, ровные контуры, иногда капсула по периферии, иногда участки обызвествлений, смещается вместе с легким, не прорастает в другие органы. Эхогенность низкая, эффект дистального усиления за задней стенкой, легочная ткань интактна.</p>

При проведении исследований при помощи ультразвукового метода у 10 больных удалось установить факт инвазии опухоли в грудную стенку. Были выявлены также постоянные ультразвуковые симптомы, как прерывистость плевры, пролабирование опухоли через грудную стенку, неподвижность опухоли при дыхании.

Ультразвуковое исследование в решении этой задачи оказалось существенно эффективнее, чем компьютерная томография.

Многочисленные наблюдения, проведенные нами у больных с воспалительными и опухолевыми процессами, показали, что у пациентов с воспалительными процессами выявляется симптом "воздушной бронхограммы", заключающийся в том, что на фоне безвоздушного участка легочной ткани визуализируются разветвленные гиперэхогенные полосы с респерберациями и эхотенью за ними. Данный признак более характерен для воспалительных процессов, а "жидкостная бронхограмма" (линии

анзхогенной структуры на фоне безвоздушной легочной ткани), направляющаяся в сторону корня легкого, оказалась характерным ультразвуковым отражением заполненных жидкостью бронхов при бронхостенозирующих, в основном, опухолевых процессах [6].

Следует отметить, что возможность четкой дифференцировки печени, диафрагмы и плевральной полости может считаться одним из основных преимуществ ультразвукового метода. Таким образом, с целью изучения достоинств и недостатков ультразвукового метода нами были проанализированы результаты обследования 150 больных новообразованиями грудной клетки. Всем больным было проведено рентгеноисследование, компьютерная томография и ультразвуковое исследование.

Во время исследований проводилось сравнение данных, выявленных в результате лучевого обследования больных, изучалась дополнительная информация, полученная в результате упомянутого обследования.

Причем, именно в тех случаях, когда традиционные методы исследования встречают трудности, ультразвуковой метод оказался достаточно эффективным.

Так, несомненным оказалось преимущество эхографии перед рентгенологическим исследованием при визуализации новообразования на фоне жидкости. В некоторых случаях достаточно четко выявлялись перифокальные изменения вокруг опухоли. Также характерные признаки, как неровность контуров, неоднородность структуры и несмещаемость при акте дыхания хорошо были видны при ультразвуковом исследовании и указывали на злокачественный характер новообразования.

Вследствие проделанной работы был составлен алгоритм комплексного лучевого исследования больных новообразованиями легких и плевры.



Рисунок. Алгоритм применения диагностических методов при обследовании больных новообразованиями грудной полости

Научные исследования в данном направлении дают основание надеяться на получение новых, ранее неизвестных ультразвуковых симптомов, которые, несомненно, будут способствовать повышению качества диагностики злокачественных новообразований легких.

Таким образом, проведенное нами исследование актуально и имеет большое научно-практическое значение.

Проведенные в Республиканском Диагностическом Центре исследования на 150 больных показали значительные возможности ультразвукового метода исследования в диагностике новообразований грудной клетки, в частности легких и плевры.

Особенно эффективным оказалось выявление новообразований на фоне жидкости, когда рентгенологический метод и компьютерная томография оказывались не информативными. В то же время, следует отметить, что больные новообразованиями грудной клетки должны проходить комплексное обследование с целью получения достоверной информации о характере процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арабалиевой В.М., Франц Г.А., Тряхтенберг А.Х. и др. Оптимальный комплекс методов ранней и уточняющей диагностики рака легкого, 1991; 2. Лехарова Р.Х., Ризвев М.Н. Сравнительная оценка эхографического и рентгенологического методов диагностики пристеночных образований легких, 1989; 3. Жолкивер К.И., Филиппенко В.И. Применение ультразвука в плани-

ропации лучевой терапии, 1992; 4.Котляров П.М. - В кн.: Мат-лы I Всесоюзного конгр. по болезням органов дыхания, 1990; 5.Решик В.И. - Мед. Вестник, 1996; 6.Mathis G. - Springer Werta, 1996; 7.Richey H., Matthews S. Toracic CT scanning in staging of bronchogenic carcinoma, 1984; 8.Shepherd F. Screening, diagnosis, and staging of lung cancer, 1993.

## SUMMARY

### COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF BEAM DIAGNOSTICS METHODS OF LUNG AND PLEURA NEOPLASMS

*J.Gulizade*

The effectiveness of treatment of patients for acute lung cancers using the method of ultrasound was analyzed in the article. The author choose the ultrasound method in order to observe the course of the pathologic process in lungs.

Comparing the results of ultrasound observation of two groups of patients, the author found that serious differences in the course of diagnostic were shown.

A wide usage of ultrasound method, not only in the field of diagnosis, but also the dynamic observation of became an original issue of such a research.

\*\*\*

## BÖYRƏKLƏRİN XOŞXASSƏLİ ŞİŞLƏRİNİN DİAQNOSTİKA VƏ MÜALİCƏSİ

*S.B.İmamverdiyev, R.T.Hüseynzadə*  
*Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

Məlum olduğu kimi böyrək şişləri xoş və bəd xassəli olmaqla iki qrupa bölünür. Hər iki qrup üzrə elmi araşdırmalar müasir onko-urologiyanın ən ümdə məsələlərindəndir. Belə ki, bir sıra ənənəvi tibb mərkəzlərində aparılan elmi araşdırmalarda alınan klinik, diaqnostik və müalicəvi nəticələr xüsusilə diqqətə cəlb edir: bir qrup araşdırmalarda xoş və bəd xassəli şişlərin təsadüf olunma faiz nisbəti 10-90% kimi təyin edilir [1]. Əldə edilən digər məlumatdan aydın olur ki, böyrək mənşəli adenoma 7-22%, onkositoma 2-3% olaraq böyrək şişi diaqnozu müəyyən edilmiş xəstələrdə müşahidə edilir [7].

Aparılan elmi araşdırmalarda başlıca məsələ xoş və bəd xassəli şişlərin diaqnostikasında aparılacaq müayinənin tipini müəyyən etmək və eyni zamanda subyektiv, obyektiv və instrumental müayinə metodlarından dəqiq istifadə etmək şərti ilə şişin xarakterini fərqləndirməkdən ibarət olmuşdur.

Böyrək şişlərinin ilkin diaqnostikasında dəqiq anamnestik məlumatın əldə edilməsi mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Çünki xəstədə ələnən tərmə, hematuriya, ağrı (klassik triada) simptomlarının anamnestik təyini bizə böyrək şişi haqda düşünməyə imkan verir. Ancaq müvafiq simptomların təzahürü əldə edilən müxtəlif tibb müəssisələrində qismən də olsa fərqli göstəricilərlə özünü büruzə verir. Belə ki, Türkiyənin Çukurova Universitetinin araşdırmalarından məlum olur ki, bütün şiş qrupları daxil olmaqla klassik triada simptomatikası 10-15%, ağrı 60-75%, hematuriya - 30-40%, anemiya - 30% müəyyən edilir [8]. Digər mənbədə hematuriya 30-70% göstərilir [3].

Bizim qarşıya qoyduğumuz əsas məqsəd isə "Böyrəklərin xoşxassəli şişi"-nin anamnestik, klinik, diaqnostik, müalicəvi və proqnostik göstəricilərinin nəticələrinin öyrənilməsindən ibarət olmuşdur.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Elmi araşdırmamız M.N.Qədirlilə adına Mərkəzi Həvzə Xəstəxana bazası əsasında həyata keçirilib.

Tədqiqatın materialını 1994-2003-cü illər ərzində "Böyrək şişi" diaqnozu ilə klinikada stasionar müalicə kursu qəbul edən 117-xəstə içərisində "Böyrəyin xoşxassəli şişi" diaqnozu qrupuna daxil olan 22-xəstə (18,80%) təşkil edir. Bunlardan 11-i (50%) kişi, 11-i (50%) qadın cinsinə daxildir (cə.d.1).

Yuxarıdakı müvafiq cədvəldə göstərilən 15-yaşlı bir xəstə haqda məlumat diqqətə cəlb edir: xəstə klinikaya total hematuriya (2-3 ay bundan əvvəl mikro-hematuriya şəklində təzahür etmişdir və axır bir həftədə makro-hematuriya şəklində) almışdır: gündə 1-2 dəfə olmaq üzrə, ümumi zəiflik şikayətləri ilə müraciət etmiş və müvafiq müayinələrdən keçmişdir: USM-də Sol böyrəkdə 2,5x2,5 sm ölçüdə tərmə təyin edilir. Ekskretor uroqrafiya: Sol böyrəyin orta və yuxarı qrupu kalsarı bir-birindən uzaqlaşmışdır, leyən dəyişikliyə məruz qalmamışdır. Qanın ümumi və biokimyəvi analizində Hb - 105

**Cədvəl 1.Xəstələrin yaşa və cinsə görə qruplaşması**

Nö	Yaş göstəriciləri	Say kişi	Say qadın	Faiz kişi	Faiz qadın
1	15-39	1	3	25 %	75 %
2	40-49	7	3	70 %	30 %
3	50-59	1	2	33,3 %	66,6 %
4	60-66	2	3	40 %	60 %
5	Ümumi	11	11	-	-

qİl, leykosit - 7,0  $10^9/l$ , eritrosit - 3,8  $10^{12/l}$ , EÇS - 10 mm/s, bilirubin - 13,2 mkmol/l, ümumi zülal - 69 q/l, kreatinin - 103 mkmol/l, sidik cövhəri - 4,2 mmol/l, qalıq azot - 19,5 mmol/l. Sidiyin ümumi analizində - şəkər tapılmayıb, zülal - 0,099%, leykosit - 7-9 g/s, eritrosit - 4-5 g/s. Aparılan müayinələr əsasında xəstəyə "Sol böyrəyin orta seqmentinin blastomasi, total hematuriya, T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>" diaqnozu təyin edildi və planlı qaydada (21 fevral 2000-ci il) "Sol tərəfli 10-11 qabırğa arası kəskinə" "Nefrektomiya" əməliyyatı icra edildi. Patohistoloji müayinə №167/2000 - Sol böyrəyin atipik (malinqnizasiyalı) adenomasi. Qarıışıq histoarxitektokada və qarışıq hüceyrə tərkibli.

Tədqiqat qrupuna daxil olan xəstələrdə əldə edilən anamnestik məlumatlar əsasında toplanan simptomların müşahidə səviyyəsi xüsusilə diqqətli cəlb edir: klinik triada müəyyən edilməmiş, ağır (küt xarakterli) -19 xəstədə (86 %), hematuriya (4-xəstədə makro-hematuriya, 8-xəstədə mikro-hematuriya) 12-xəstədə (54%), hipertenziya (1 A/T-170/95, 2 A/T-190/110 və 3 A/T-160/90) - 3 xəstədə (14%), simptomuz - 1 xəstədə (4,5%).

Həç bir simptom olmadan təsadüfi müayinə nəticəsində aşkar edilən və özünə müvafiq müalicə alan 52-yaşlı bir xəstə təsadüfi klinik yoxlama nəticəsində özündə "Böyrək şişi" olduğunu bilmiş və müvafiq müayinələrdən keçmişdir: USM-də Sağ böyrəyin yuxarı qütbündə 3,8x4,0x3,6 sm ölçüdə hipoeoxogen törəmə təyin edilir. Ekskretor uroqrafiyada - hər iki böyrəyin funksiyası saxlanılıb, və sağ böyrəyin yuxarı qrupu kasalarının amputasiyası müşahidə edilir. Qanın ümumi və biokimyəvi analizində - Hb - 105q/l, eritrosit - 3,6  $10^{12/l}$ , leykosit - 7,0  $10^9/l$ , EÇS - 10 mm/s, ümumi bilirubin - 15,6 mmol/l, sidik cövhəri - 8,4 mmol/l, şəkər - 5,6 mmol/l. Sidiyin ümumi müayinəsində - zülal - 0,165%, şəkər - yox, leykosit - 6-8 g/s, eritrosit - 4-7 g/s. Aparılan müayinələr əsasında "Sağ böyrəyin törəməsi" diaqnozu müəyyən edilmişdir və planlı qaydada "Sağ tərəfli nefrektomiya" əməliyyatı icra edilmişdir (21 aprel 2003-cü il). Əməliyyatdan sonrakı diaqnoz № 63-7/2003 - açıq hüceyrəli adenoma. Beləliklə xəstədə "Sağ böyrəyin adenomasi" diaqnozu patohistoloq olaraq verifikasiya edilmişdir.

Spesifik müayinələrdən olan USM, KT, Ekskretor uroqrafiya, qanın ümumi və biokimyəvi analizi, sidiyin ümumi müayinəsində əldə edilən dəyişikliklər xəstədə "Böyrəklərin xoş xassəli şişi" diaqnozunun differensial araşdırmalar əsasında təyinine imkan verir [5].

Tədqiqatımızın tərkib elementi olan "Qanın ümumi analizinin" nəticələrini aşağıdakı kimi sistemləşdirmək olar: 1.Hb: 62-80 q/l - 8 xəstədə (36,36%), 81-100 q/l - 7 (31,81%), 101-120 q/l - 5 (22,72%), 121 q/l-dən çox - 2 (9,09%); 2.Eritrosit: 2,2-3,0x $10^{12}$  -13 xəstədə (59,09%), 3,1-4,0x $10^{12}$  - 6 (27,27%), 4,1x $10^{12}$ -dən çox - 3 (13,69%); 3.Leykosit: 6,7-8,7x $10^9$  - 16 xəstədə (72,72%), 8,8-10,8x $10^9$  - 4 (18,18%), 10,9x $10^9$  den yuxarı - 2 (9,09%); 4.EÇS: 32-40 mm/saat - 11 xəstədə (50%), 41-50 mm/s - 5 (22,72%), 51-60 mm/s - 4 (18,18%), 61 mm/s - 2 (9,09%); 5.Rəng göstəricisi: 0,8 - 8 xəstədə (36,36%), 0,9-14 (63,63%). Araşdırmamızda "Sidiyin ümumi müayinəsinin" nəticələri belə olmuşdur: 1. Şəkər - təyin edilməyib (həç bir xəstədə); 2.Oksalat duzları - 5 xəstədə təyin edilib (22,72%); 3.Leykosit: 7-15 g/s - 14 xəstədə (63,63%), 16-25 g/s - 4 (18,18%), 26-30 g/s - 4 (18,18%); 4.Zülal: 0,033% - 7 xəstədə (31,81%), 0,066 % - 7 (31,81%), 0,099% - 8 (36,36%). Tədqiqatın digər tərkib elementi olan USM-nin nəticələrinin tədqiqi xüsusi əhəmiyyətlidir. Belə ki, tədqiqat qrupuna daxil olan xəstələrdən yalnız ikisində əvvəlcədən xoşxassəli prosesin olduğu USM-də müəyyən edilmişdir - (9,09%). Ekskretor uroqrafiya müayinəsi isə yalnız 5 xəstədə aparılıb (22,72%) və nəticə qeyri aydın olmuşdur (şiş kütləsinin kassa-ləyən sistemini deformasiya etməsi halı, digər bu əlamətli törədə biləcək xəstəliklərdə differensiasiyası qismən mümkün olaraq qiymətləndirilib). KT müayinəsi isə yalnız 2 xəstədə aparılmış (9,09%) və hər iki halda böyrək parenximası kütləsindən bağlanğıcını götürən, kassa-ləyən sistemini tam deformasiya edən şiş toxuması müəyyən edilmişdir. Beləliklə aparılan USM, KT, Ekskretor uroqrafiya müayinələri qabaqcıdan "Böyrəklərin xoşxassəli şişi" diaqnozunu qoymaq imkanından çox uzaqdır, lakin göstərilən bu tip müayinə proseduraları, "Böyrək şişi"- (ümumiyyətlə) diaqnozunun differensial təyinine məntiqli yanaşma əsasında müəyyən etməyə hər tərəfli şərait yaratmış olur.

USM və KT müayinələrində böyrəyin kassa-ləyən sisteminin vəziyyəti, parenximada olan dəyişikliklər, şiş toxumasının strukturu və şiş toxumasının ətraf toxumalara münasibəti və. s. dəqiqliklə tədqiq edilir. Ekskretor uroqrafiya müayinəsi xüsusilə böyrəklərin fəaliyyəti və sidik çıxarıcı sistemin vəziyyəti haqda dəqiq söz deməyə imkan verir. Biz praktikada ilk uroqrammanı 10 dəqiqədə əldə edirik və onun göstəricilərinə əsasən sonrakı dəqiqələrdə rentgen şəkillərin alınma məsələsini həll edirik. Belə münasibət həm xəstə üçün (şüalanma dərəcəsi), həm də diaqnostika üçün səmərəli olur. Cədvəl 2-də şişin ölçüləri dəqiq göstərilmişdir:

Nö	Şişin ölçüləri sm-lə	Sayı	Faizi
1.	2,0 sm-ə qədər	1	4,54 %
2.	2,0-3,9 sm arası	3	13,63 %
3.	4,0-5,9 sm arası	5	22,72 %
4.	6,0-7,9 sm arası	5	22,72 %
5.	8,0-9,9 sm arası	3	13,63 %
6.	10,0-11,9 sm arası	3	13,63 %
7.	12 sm-dən yuxarı	2	9,09 %
	Ümumi:	22	100 %

Cədvəldən göründüyü kimi şiş toxumasının ölçüləri əsasən 4,0-5,9 sm və 6,0-7,9 sm arasında təsadüfi xüsusilə üstünlük təşkil edir. Eyni zamanda müayinə vaxtı şiş toxumasının hər iki böyrək üzrə və həmçinin böyrəklərin qütblərinə, kənarlarına müvafiq hansı sayda təsadüf edilmiş nisbəti də dəqiq öyrənilib. Belə ki, sağ böyrəkdə xoş xassəli şiş 11 xəstədə (50%), sol böyrəkdə xoş xassəli şiş 11 xəstədə (50%) müşahidə edilmişdir. Sağ böyrəyin xoş xassəli şişi yuxarı qütbə 5 xəstədə (45,4%), aşağı qütbə 4 xəstədə (36,3%), orta seqmentdə 2 xəstədə (18,8%) təyin edilmişdir. Ancaq lateral kənarında müəyyən edilməmişdir. Sol böyrəyin xoş xassəli şişi yuxarı qütbə 6 xəstədə (54,5%), aşağı qütbə 4 xəstədə (36,3%), lateral kənarında 1 xəstədə (9,09%) müəyyən edilmişdir. Ancaq orta seqmentdə təyin edilməmişdir.

**NƏTİCƏLƏR.** Tədqiqatın nəticəsi olaraq əsas diqqətimiz xəstəliyin subyektiv və obyektiv vəziyyətinə uyğun olaraq müalicə növünün seçilməsi və eyni zamanda patohistoloji verifikasiyaya yönəldilmişdir.

Hal-hazırda inkişaf etmiş tibb mərkəzlərində "Böyrəklərin xoş xassəli şişi" diaqnozuna görə "Böyrəyin rezeksiyası" əməliyyatına mühüm üstünlük verilir [6].

Qabaqcıl tibb mərkəzlərinin araşdırmalarından məlum olur ki, hər bir xoş xassəli şiş hüceyrəsinin tipinə müvafiq uyğun müalicə növü təyin edilməlidir. Belə ki, angiomiolipoma tip xoşxassəli şiş hüceyrə formalı böyrəyin xoşxassəli şişlərinin müalicəsində bir qrup tədqiqatçılar hesab edirlər ki, 4-sm dən kiçik bu qrup şiş toxuması olan xəstələr ildə iki dəfə kontrol USM və KT müayinələrindən keçməlidir, 4-sm dən böyük olan və simptomlu olanda isə orqansaxlayıcı cərrahi əməliyyat seçilməlidir [4]. Böyrək mənşəli adenoma adətən əməliyyatdan sonrakı patohistoloji tədqiqat zamanı müəyyən edilir [2]. Tədqiq etdiyimiz xəstələr qrupunda təyin edilən müalicə növləri: 19 xəstədə subfasiyal nefrektomiya (86,35%), 2 xəstədə rezeksiya (9,09%), 1 xəstədə nefrostomiya (4,54%) (nefrostomiya etdiyimiz xəstədə əməliyyat zamanı seqmentar pionefroz müəyyən edilmişdir, şiş diaqnozu bu xəstədə USM-nin nəticəsinə əsaslanmış idi).

Araşdırmada əsas fikir verdiyimiz predmet: əməliyyat zamanı "Böyrəkdə xoşxassəli şiş" haqda cəmi 4 xəstədə düşünməyə imkan olmuşdur (şişin səthinin qismən hamar olması, konsistensiyasının qeyri bərkliyi, ətraf toxumalara sirayət etməməsi, şişin ölçüsünün qismən kiçik olması və.s) və bunların da 2-də "Böyrək şişi" diaqnozu əsasında "Böyrəyin rezeksiyası" əməliyyatı icra edilmişdir. Belə ki, "Böyrək rezeksiyası" aparılmış xəstələrdən birincisində - şişin ölçüsü 2,2x3,5 sm, əməliyyatdan sonrakı patohistoloji №1396-1398/2000 böyrəyin angioleyomioması, piy toxumasının üstünlüyü ilə, ikincisində isə - şişin ölçüsü 3,8x4,6 sm, əməliyyatdan sonrakı patohistoloji №1989-90/2000 açıq hüceyrəli adenoma, zəif maliqinizasiya əlamətləri ilə cavabları müəyyən edilmişdir. Eyni zamanda patohistoloji dəyişikliklər ilə şişin həcm münasibətində heç bir dolğun əlaqə müəyyən edilməmişdir. Həmçinin şişin lokalizasiyası ilə şiş toxumasının tərkib strukturası arasında heç bir əlaqə əsilliyi təyin edilməmişdir.

Aparılan əməliyyatlar əsasən (96%) "plevra boşluğu açılmadan 10 və 11 qabırğa arası kəsik" ilə icra edilmişdir.

Tədqiqatın əsas hissəsini patohistoloji verifikasiya təşkil edir. Aşağıdakı müvafiq cədvəldə böyrəyin dəqiq patohistoloji verifikasiya edilmiş formaları öz əksini tapıb.

**Cədvəl 3. Böyrəyin patohistoloji verifikasiya edilmiş formaları**

Patohistoloji tip		Say	Faiz
Adenoma	Açıq hüceyrəli	3	13,63 %
	Trabekulyar	2	9,09 %
	Solğun hüceyrəli	2	9,09 %
	Onkosit	1	4,54 %
Angio-miolipoma		2	9,09 %
Fibroangioma		1	4,54 %
Angio-fibrolipoma		1	4,54 %
Keçid hüceyrəli sistoadeno papilloma		1	4,54 %
Angio-leyomioma		1	4,54 %

Eyni zamanda "Böyrəklərin xoşxassəli şişi" diaqnozu patohistoloji olaraq qismən şübhə doğuran cavab əsasında müəyyən edilən formaları müvafiq cədvəldə göstərilib və bunuda gələcək prognostik nəticələrin izlənilməsində xüsusi əhəmiyyəti vardır və aşağıdakı cədvəldə göstərilən patohistoloji olaraq qlomerulonefrit diaqnozu təyin edilmiş xəstə haqda məlumat: xəstə 48 yaşlı, klini-



kamıza sol bel nahiyəsində olan küt ağrıları şikayəti ilə müraciət etmişdir (23 mart 2003-cü il). Klinikada laborator və instrumental müayinələrdən keçmişdir: qanın ümumi və biokimyəvi analizində - Hb - 130 q/l, eritrosit -  $4,4 \times 10^{12}/l$ , leykosit -  $12,0 \times 10^9/l$ , EÇS - 8 mm/s, ümumi zülal - 52 q/l, qalıq azot - 23,4 mmol/l, kreatinin - 0,072 mmol/l, ümumi bilirubin - 25,6 mmol/l. Sidiyin ümumi analizində leykosit - 6-7 g/s, eritrosit - 5-6 g/s, duz - oksalat. USM: sol böyrəyin lateral kənarında 4,3x3,8 sm ölçüdə törəmə təyin edilir. Ekskretor uroqrafiyada sol və sağ böyrəyin funksiyası kifayət qədər. Sol böyrəyin həcmli törəməsi təyin edilir və bu törəmə yuxarı qrup kasa və leyən sistemini deformasiya edir. Xəstənin şikayətlərini və aparılan müayinələrin nəticəsini nəzərə alaraq planlı qaydada cərrahi müdaxilə nəzərdə tutulub və 27 mart 2003-cü il tarixində cərrahi müdaxilə "Sol qabırğa arası kəsik ilə" icra edilib. İntraoperasiyon təftiş zamanı sol böyrəkdə parenximada struktur dəyişiklikləri təyin edilmiş, endofit inkişaf edən "şiş" olduğu və prosesin xəstə həyatı üçün təhlükə mənbəyi olduğu güman edilmiş və "Sol tərəfli nefrektomiya" əməliyyatı icra edilmişdir. Əməliyyatdan sonrakı patohistoloji verifikasiyanın nəticəsi xüsusilə diqqəti cəlb edir - qlomerulonefrit. Şiş yoxdur. Nefrektomiyaya səbəb olan belə diaqnostik səhv müayinə üsullarının nəticələrinə ehtiyatlı yanaşma tələb edir. Aşağıdakı cədvəldə qismən bədləşmə əlamətləri olan patohistoloji göstəricilərin təhlili aydın şəkildə təsvir edilmişdir.

**Cədvəl 4. Patohistoloji göstəriciləri**

Patohistoloji tip	Say	Faiz
Trabekulyar adenoma-atipik hissəcikləri ilə	1	4,54 %
Maliqinizasiya əlamətlərinə malik açıq hüceyrəli adenoma	1	4,54 %
Zəif maliqinizasiya əlamətlərinə malik açıq hüceyrəli adenoma	1	4,54 %
Qarışıq hüceyrə tərkibli böyrəyin atipik dəyişikli adenomasi	1	4,54 %
Qlomerulonefrit	1	4,54 %
Limfoid hüceyrəli infiltrasiya	1	4,54 %
Solitar kütlə-kalkulyoz kista-xoş xassəli şiş	1	4,54 %
Limfoplazmositar infiltrasiya, seqmentar pionefroz	1	4,54 %
Ümumi	8	36,32 %

Belə ki, dəqiq "xoşxassəli şiş" ümumi tədqiq edilən xəstələrin 12,82%-ni (14 xəstə), şübhəli xoş xassəli şiş 3,41%-ni (4 xəstə) və limfoid infiltrasiyalı, kista, qlomerulonefrit isə cəmi 3,41%-ni (4 xəstə) təşkil edir.

Yuxarıdakı göstərdiyimiz materiallardan yekun nəticə kimi qeyd etməliyik ki, bizim təcrübədə xoşxassəli şiş diaqnozu ədəbiyyatdan məlum göstəricilərdən nisbətən daha çox təsadüf etmişdir. Fərq kəskin olmasada böyrək şişlərində xoşxassəli olma ehtimalı məsələsi diqqətlə araşdırılmalıdır ki, "üzv saxlayıcı" əməliyyatlara nisbətən daha geniş yer verilsin.

#### ƏDƏBİYYAT

- 1.Аляев Ю.Г., Крашенин А.А., Аль Агбар Н.И. - Ж. Урология, 2002, № 2, с.3-7; 2.Лопаткин Н.А. - Урология, 2002, с.294-295; 3.Лопаткин Н.А. - Урология, 2002, с.295-298; 4.Bozkirli I. Yeni Üroloji, Gazi Üniversitesi Yayınevi, Ankara, 1987; 5.Gillenwater JY, Grayhack J T, Howards S S, Duckett J W. Adult and pediatric urology. 3-rd Edition, Mosby Co, Missouri, 1996; 6.H Van Poppel, B Bamelis, R Oyen, L Baert. - J Urol, 1998, v.160, p.674-678; 7.Smiths General Urology, Tanagho E.A, McAninch J.W, Fourteenth Edition, Appleton&Lange, Connecticut 1995; 8.Yaman S, Göşüş O, Müftüoğlu U.Z. və s. Üroloji Güneş Kitabevi, Ankara, 1990.

#### SUMMARY

#### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RENAL BENIGN TUMOR

*S.Imamverdiyev, R.Huseynzade*

Modern diagnosis and treatment of renal benign tumor differs by its uniqueness. Investigations carried out from 1994-2003 in hospital after M.N.Gadirly. In investigations participated 117 patients and by authors was determined 12,82% with renal tumor.

\*\*\*

## AZƏRBAYCANDA ƏHALİNİN MƏDƏALTI VƏZİ XƏRÇƏNGİ İLƏ XƏSTƏLƏNMƏSİ

A.Y.Qazıyev

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

Hazırkı tədqiqatın məqsədi Azərbaycanda əhalinin mədəaltı vəzi xərcəngi (MVX) ilə xəstələnməsinin və patologiyanın respublikanın müxtəlif fiziki-coğrafi vilayətlərində yayılması xüsusiyyətlərinin öyrənilməsindən ibarət olmuşdur.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Azərbaycanda MVX ilə xəstələnməni öyrənmək üçün Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin İnformatika və Statistika İdarəsindən, Dövlət Statistika Komitəsindən, Onkoloji Elmi Mərkəzden, şəhər və rayonlararası onkoloji dispanserlərdən götürülmüş müvafiq materialların elmi-statistik analizi aparılmışdır. Bu zaman aşağıdakı tibbi sənədlər öyrənilərək təhlil edilmişdir: "Heyatında ilk dəfə bədxassəli şiş diaqnozu qoyulmuş xəstə barədə bildiriş vərəqəsi" (090/u №-li forma) və "Dispanser müşahidənin nəzarət vərəqəsi (onko)" (030-8/u №-li forma). Məlumatlar yoxlanılmış, zəruri hallarda onlara "Bədxassəli şişi olan stasionar xəstənin tibbi vərəqəsindən çıxarış" (027-1/u №-li forma) və "Ambulator xəstənin tibbi vərəqəsi"ndən (025/u №-li forma) əlavələr edilmişdir. Dublikatları çıxarmaq üçün əlifba sırası ilə düzülmə aparılmışdır. Dövlət Statistika Komitəsindən əhalinin sayı barədə məlumatlar alınmışdır.

MVX ilə xəstələnməni miqdarca səciyyələndirmək üçün ekstensivlik, əhalinin hər 100.000 nəfərinə intensivlik, Avropa və dünya standartları üzrə düz üsulla standartlaşdırılmış göstəricilər, həmçinin xəstələnmənin yaş göstəriciləri hesablanmışdır. Xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəriciləri arasındakı fərqin dürüstlüyünü müəyyən etmək üçün ters üsulla hesablanmış bu göstəricilərin Puasson paylanması qanunu əsasında təyin edilmiş 95%-li etibarlılıq intervalları müqayisə edilmişdir [4]. Bu zaman standart kimi Azərbaycanda əhalinin xəstələnməsinin yaş göstəriciləri götürülmüşdür. Xəstələnmə göstəriciləri respublika və Bakı şəhəri üzrə, əhalinin yaşadığı yerdən (şəhər, kənd) asılı olaraq, həmçinin fiziki-coğrafi rayonlaşdırma xəritəsindən istifadə edərək respublikanın ayrı-ayrı vilayətləri (Böyük-Qafqazın cənub-şərq hissəsi, Kiçik Qafqaz, Kür dağarası çökəkliyi, Lənkəran vilayəti, Orta Araz vilayəti) üzrə hesablanmışdır. Tədqiqat müddəti 1991-2001-ci illəri əhatə etmişdir.

**NƏTİJƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** MVX ilə xəstələnmə dünyanın müxtəlif ölkələrində fərqlənir. Ayrı-ayrı ölkələrdə əhalinin MVX ilə xəstələnməsi göstəricilərinə nəzər saldıqda, bu fərqi əyani şəkildə görmək olar; bəzi ölkələr arasında fərq bir neçə dəfə təşkil edir [5,15]. Bu patologiya ən çox iqtisadi cəhətdən inkişaf etmiş ölkələrdə, ən az - Afrika ölkələrində, Hindistan, Vyetnam, Yaponiya və Cənubi Amerikada yayılmışdır [9,12]. Avropa ittifaqı ölkələri arasında xəstələnmə göstəriciləri digər ölkələrlə müqayisədə Avstriya, Finlandiya, İrlandiya və Danimarkada yüksək olmuşdur [7, 8, 11, 13]. Mümkündür ki, xəstələnmə üzrə olan fərqlər risk amillərinin yayılması və müəyyənləşdirilməsində olan çətinliklərlə bağlıdır [6, 16].

1991-2001-ci illərdə Azərbaycanda bədxassəli şiş diaqnozu ilə 61106 xəstə qeydə alınmışdır ki, bunların 1358-ni (2,22%) MVX olan xəstələr təşkil etmişdir. Patologiya göstərilən dövrdə bədxassəli şiş diaqnozu ilə qeydə alınan kişi cinsli 31881 nəfərdən 751-ni (2,36%), qadın cinsli 29225 nəfərdən 607-ni (2,08%) təşkil etmişdir.

1991-2001-ci illərdə respublikamızda MVX diaqnozu ilə qeydə alınan xəstələrin sayı kişi cinsində 51-102 arasında tərəddüd edərək 2001-ci ildə 58 nəfər, qadın cinsində 34-91 arasında tərəddüd edərək 2001-ci ildə 48 nəfər, hər iki cins üzrə 88-193 arasında tərəddüd edərək 2001-ci ildə 106 nəfər təşkil etmişdir. Göstərilən müddətdə bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin strukturunda MVX-nin payı kişi cinsində 1,7-2,86% (2001-ci ildə 2,32%-lə 14-cü yer), qadın cinsində 1,35-3,29% (2001-ci ildə 1,85%-lə 15-ci yer), hər iki cins üzrə 1,82-2,98% (2001-ci ildə 2,08%-lə 17-ci yer) təşkil etmişdir (cədvəl 1).

Müqayisə üçün qeyd edirik ki, 2000-ci ildə bir sıra digər MDB ölkələrində bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin strukturunda MVX-nin payı kişi cinsində - Tacikistanda 1,5%-dən Rusiya, Qazaxıstan və Ermenistanda 3,2-3,6%-ə qədər, qadın cinsində - Tacikistanda 1,2%-dən Qazaxıstan və Qırğızıstanda 3,0%-ə qədər tərəddüd etmişdir [3].

Azərbaycanda MVX ilə xəstələnmə aşağı göstəricilərlə xarakterizə edilir. 2001-ci ildə əhalinin hər 100.000 nəfərinə xəstələnmənin intensivlik, Avropa və dünya standartları üzrə standartlaşdırılmış göstəriciləri müvafiq olaraq aşağıdakı qaydada olmuşdur: kişi cinsi üçün - 1,46, 2,86±0,41 və 2,06±0,29, qadın cinsi üçün - 1,16, 1,93±0,3 və 1,41±0,21, hər iki cins üçün - 1,31, 2,37±0,35 və 1,72±0,25. Patologiya xəstələnmə səviyyəsinə görə kişi və qadın cinslərində 14-cü, hər iki cins üzrə 17-ci yeri tutmuşdur.

Dünyanın əksər ölkələrində MVX kişilərdə qadınlara nisbətən 1,5-2 dəfə, Rusiyada - 1,3 dəfə çox təsadüf edilir [3]. Azərbaycan üzrə də bu qanunauyğunluq müşahidə edilir, 2001-ci ildə xəstə

**Cədvəl 1. 1991-2001-ci illərdə Azərbaycanda əhalinin mədəəlti vəzi xərcəngi ilə xəstələnməsi**

Müəhəzət illəri	Mədəəlti xəstəliklərinin intensivliyinin göstəriciləri									Əhəli arasında payı, %-də		
	İntensivlik göstəriciləri			Xəstələnmə intensivliyinin göstəriciləri						K jins	Q jins	Hər 2 jins
	K jins	Q jins	Hər 2 jins	Azərbaycanda			Dünya ətrafında					
				K jins	Q jins	Hər 2 jins	K jins	Q jins	Hər 2 jins			
1991	2,81	2,40	2,64	3,31;0,64	4,37;0,68	7,1;0,75	4,24;0,41	3,71;0,37	3,75;0,41	2,24	2,34	2,29
1992	2,94	2,47	2,54	3,26;0,38	3,83;0,37	4,49;0,47	3,98;0,41	2,33;0,27	2,94;0,34	2,31	2,31	2,31
1993	3,28	1,86	1,7	3,31;0,47	3,67;0,27	2,94;0,31	3,34;0,31	1,75;0,2	1,75;0,39	1,99	1,62	1,77
1994	3,38	1,81	1,4	3,44;0,47	3,46;0,27	2,65;0,31	2,97;0,31	1,24;0,2	1,97;0,26	2,11	1,88	1,91
1995	3,47	1,48	1,48	3,97;0,47	3,31;0,31	3,47;0,39	2,73;0,2	1,87;0,27	1,94;0,21	1,7	1,84	1,81
1996	3,48	1,38	1,44	3,97;0,44	3,31;0,29	2,79;0,36	2,11;0,29	1,75;0,21	1,97;0,21	1,34	1,34	1,34
1997	3,48	1,31	1,36	3,31;0,44	3,31;0,24	2,31;0,34	2,51;0,31	1,99;0,28	1,75;0,24	1,44	1,37	1,41
1998	3,1	1,31	1,34	3,17;0,3	2,21;0,31	3,09;0,4	1,67;0,31	1,34;0,21	1,98;0,27	1,34	1,26	1,31
1999	1,3	0,9	1,1	2,74;0,42	3,32;0,26	2,31;0,37	1,92;0,28	1,18;0,14	1,88;0,21	1,14	1,6	1,31
2000	1,34	1,34	1,37	3,86;0,47	3,67;0,41	1,37;0,43	1,24;0,29	1,69;0,3	2,01;0,1	1,61	1,29	1,48
2001	1,46	1,18	1,31	2,86;0,41	1,87;0,3	2,73;0,37	1,96;0,29	1,41;0,21	1,75;0,21	2,31	1,35	1,81

təlyə kişilərdə qadınlara nisbətən 1,5 dəfə çox təsadüf edilmişdir.

Xəstələnmənin həm intensivlik, həm də standartlaşdırılmış göstəriciləri Azərbaycanda MVX ilə xəstələnmənin aşağı olduğunu göstərir. Müəhəzət müddətində xəstələnmənin intensivlik göstəricilərinin səviyyəsi standartlaşdırılmış göstəricilərinin səviyyəsindən aşağı olmuşdur. 2001-ci ildə xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəricisinin səviyyəsi intensivlik göstəricisinin səviyyəsindən kişi cinsində 41,1% (1,41 dəfə), qadın cinsində 21,6% (1,22 dəfə), hər iki cins üzrə 31,3% (1,31 dəfə) yüksək olmuşdur. MVX ilə xəstələnmənin intensivlik göstəricilərinin aşağı olması əhalinin aşağı yaşlı təbəqəsinin üstünlük təşkil etməsi ilə izah edilir. Belə ki, 2001-ci ildə respublikamızda əhalinin 85,24%-ni 50 yaşa qədər, 14,76%-ni 50 yaşdan yuxarı şəxslər təşkil etmişdir; bu rəqəmlər müvafiq olaraq kişi cinsli əhəli üçün 86,54% və 13,46%, qadın cinsli əhəli üçün 84% və 16% təşkil etmişdir. MVX-yə isə əksər hallarda (82,08%, o cümlədən kişi cinsində 79,31%, qadın cinsində 85,42%) 50 yaşdan yuxarı, cəmi 17,92% (o cümlədən kişi cinsində 20,69%, qadın cinsində 14,58%) hallarda 50 yaşa qədər əhəlidə rast gəlinmişdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, MVX ilə xəstələnmənin dinamikası kişi cinsi üzrə Avropanın inkişaf etmiş ölkələrində və Amerikada azalma, Rusiyada stabilizasiya (cüzi artım statistik düzüst deyil) xarakterizə edilmişdir. Rusiyada qadın əhəli arasında son 15 il ərzində patologiya ilə xəstələnmənin dinamikasının olmaması ABŞ-da və Avropanın bir sıra sənaye cəhətdən inkişaf etmiş ölkələrində alınmış məlumatlara uyğundur [3, 10, 14].

1991-2001-ci illərdə Azərbaycanda MVX ilə xəstələnmənin dinamikasını 2 dövrə bölmək olar. 1991-1993-cü illərdə xəstələnmə intensiv azalmış, standartlaşdırılmış xəstələnmə göstəriciləri kişi cinsində 4,24<sup>0/0000</sup>-dən 2,39<sup>0/0000</sup>-yə, qadın cinsində 3,31<sup>0/0000</sup>-dən 1,18<sup>0/0000</sup>-yə, hər iki cins üzrə 3,75<sup>0/0000</sup>-dən 1,75<sup>0/0000</sup>-yə enmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, göstərilən dövr respublikamızda bədxassəli işlərin cəmi üzrə də xəstələnmənin intensiv azalması ilə səciyyələnir və burada demografik amillər, o cümlədən miqrasiya mühüm rol oynamışdır [1]. 1993-2001-ci illərdə isə MVX ilə xəstələnmə stabil göstəricilərlə xarakterizə edilmişdir (cədvəl 1). Cədvəl 1-dən göründüyü kimi, 1991-2001-ci illərdə respublikamızda MVX ilə standartlaşdırılmış xəstələnmə göstəriciləri kişi cinsində 4,24<sup>0/0000</sup>-dən 2,06<sup>0/0000</sup>-yə (artım - minus 51,42%), qadın cinsində 3,31<sup>0/0000</sup>-dən 1,41<sup>0/0000</sup>-yə (artım - minus 57,4%), hər iki cins üzrə 3,75<sup>0/0000</sup>-dən 1,72<sup>0/0000</sup>-yə (artım - minus 54,13%) enmişdir. Göstərilən dövrdə patologiyaların bədxassəli işlərlə xəstələnmənin strukturunda payı 2,49%-dən 2,08%-ə enərək 16,47% azalmışdır.

Əhalinin yaş tərkibi xəstələnmə səviyyəsinə təsir göstərmişdir. 2001-ci ildə əhalinin hər 100.000 nəfərinə MVX ilə xəstələnmənin yaş göstəriciləri müvafiq olaraq kişi, qadın cinsləri və hər iki cins üzrə müvafiq olaraq aşağıdakı qaydada olmuşdur: 5-9 yaş - 0; 0,25 və 0,12; 10-14 yaş - 0,21; 0 və 0,11; 15-19 yaş - 0; 0,25 və 0,12; 35-39 yaş - 1,22; 0,27 və 0,72; 40-44 yaş - 0,97; 0,3 və 0,63; 45-49 yaş - 1,99; 1,4 və 1,69; 50-54 yaş - 4,42; 6,2 və 5,34; 55-59 yaş - 17,02; 6,22 və 11,26; 60-64 yaş - 8,2; 6,1 və 7,05; 65-69 yaş - 11,17; 7,57 və 9,2; 70-74 yaş - 9,05; 8,27 və 8,61;

75 yaş və yuxarı - 2,4; 2,33 və 2,35. Göründüyü kimi, MVX ilə xəstələnmə göstəriciləri müxtəlif yaş qruplarında, eləcə də, eyni yaş qrupları üzrə kişi və qadın cinsləri arasında birbirindən fərqlənmişdir. Xəstələnmə 50, xüsusilə də 55-dən 75-ə qədər yaş qruplarında yüksək göstəricilərlə xarakterizə edilmişdir.

1991-2001-ci illərdə kişi, qadın cinsləri və hər iki cins üzrə xəstələrin orta yaşı müvafiq olaraq 57,86-62,95, 57,66-63,45 və 58,41-62,94 arasında təbəddüd edərək 2001-ci ildə 58,1, 59,38 və 58,68 təşkil etmiş, xəstələrin yaş üzrə paylanmasının medianası müvafiq olaraq 57,32-65,16, 56,88-64,44 və 58,42-64,85 arasında təbəddüd edərək 2001-ci ildə 59,58, 61,67 və 60,53 təşkil etmişdir.

Respublikanın müxtəlif fiziki-coğrafi vilayətlərində əhalinin MVX ilə xəstələnmə səviyyəsi fərqlənir. Belə ki, kişi, qadın cinsləri və hər iki cins üzrə ən yüksək xəstələnmə göstəriciləri (2000-2001-ci illərdə orta hesabla) Böyük Qafqazın cənub-şərq hissəsində (müvafiq olaraq 3,41, 3,48 və 3,45<sup>0/000</sup>), ən aşağı xəstələnmə səviyyəsi kiçik Qafqazda qeydə alınmışdır (cədvəl 2).

**Cədvəl 2. 2000-2001-ci illərdə Azərbaycanın müxtəlif fiziki-coğrafi vilayətlərində əhalinin mədəaltı vəzi xərcəngi ilə xəstələnməsi**

Bölgə	Əhalinin hər 100.000 nəfərinə standartlaşdırılmış xəstələnmə göstəriciləri (dünya standartı)			Ümumi strukturda payı, %-lə			Ümumi strukturda tutduğu yer		
	Kişi Cinsi	Qadın cinsi	Hər iki cins	Kişi cinsi	Qadın cinsi	Hər iki cins	Kişi cinsi	Qadın cinsi	Hər iki cins
Respublika ümumən	2,13	2,01	2,07	2,48	2,55	2,52	14	13	16
Böyük Qafqazın cənub-şərq hissəsi	3,41	3,48	3,45	2,96	2,97	2,97	12	12	12
Kiçik Qafqaz	0,75	0,33	0,53	1,36	2,14	1,75	16-18	14	17
Kür dağarası çökəkliyi	1,18	1,05	1,11	1,94	2,04	1,99	14	13	16
Lənkəran vilayəti	1,05	0,48	0,75	1,92	0,93	1,47	14	14-18	18
Orta Araz vilayəti	2,29	1,12	1,67	2,46	1,36	1,89	9	16-18	14

2001-ci ildə vilayətlər üzrə MVX ilə xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəricilərinin (standart - Azərbaycanda əhalinin xəstələnməsinin yaş göstəriciləri) 95%-li etibarlılıq intervalları kişi və qadın cinsləri üzrə müvafiq olaraq aşağıdakı qaydada olmuşdur (mötərizədə standartlaşdırılmış xəstələnmə göstəriciləri verilir): Böyük Qafqazın cənub-şərq hissəsi - (2,3) 1,7-3,1 və (2,0) 1,4-2,8; Kiçik Qafqaz - (0,4) 0,1-1,6 və (0,4) 0,1-1,5; Kür dağarası çökəkliyi - (0,7) 0,3-1,5 və (0,5) 0,2-1,1; Lənkəran vilayəti - (1,4) 0,4-3,6 və (0,3) 0,0-1,9; Orta Araz vilayəti - (1,7) 0,3-4,9 və (1,1) 0,1-3,9. Kişi cinsində Böyük Qafqazın cənub-şərq hissəsi ilə Kiçik Qafqaz və Kür dağarası çökəkliyi, qadın cinsində Böyük Qafqazın cənub-şərq hissəsi ilə Kür dağarası çökəkliyi arasında fərq statistik dürüstür.

Aparığımız tədqiqat Azərbaycanda bədxassəli işlərlə xəstələnmənin kənd əhalisinə nisbətən şəhər əhalisində yüksək olduğunu göstərmişdir [2]. Göstərilən qanunauyğunluq müəyyən dərəcədə MVX üzrə də müşahidə edilmişdir. Belə ki, MVX-yə respublikanın şəhər əhalisində kənd əhalisinə nisbətən çox təsadüf edilmişdir. Xəstələnmənin intensivlik, Avropa və dünya standartları üzrə standartlaşdırılmış göstəriciləri müvafiq olaraq kişi cinsi üçün: şəhər əhalisində - 1,99,  $3,68 \pm 0,62$  və  $2,62 \pm 0,43$ <sup>0/000</sup>, kənd əhalisində - 0,91,  $1,99 \pm 0,54$  və  $1,46 \pm 0,38$ <sup>0/000</sup>, qadın cinsi üçün: şəhər əhalisində - 1,7,  $2,78 \pm 0,48$  və  $2,0 \pm 0,34$ <sup>0/000</sup>, kənd əhalisində - 0,59,  $0,9 \pm 0,28$  və  $0,68 \pm 0,21$ <sup>0/000</sup>, hər iki cins üçün: şəhər əhalisində - 1,84,  $3,2 \pm 0,55$  və  $2,29 \pm 0,38$ <sup>0/000</sup>, kənd əhalisində - 0,75,  $1,41 \pm 0,4$  və  $1,05 \pm 0,29$ <sup>0/000</sup> təşkil etmişdir. Bununla yanaşı fərq statistik dürüst deyil. Belə ki, şəhər və kənd üzrə xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəricilərinin (standart - Azərbaycanda əhalinin xəstələnməsinin yaş göstəriciləri) 95%-li etibarlılıq intervalları (mötərizədə standartlaşdırılmış xəstələnmə göstəriciləri verilir) müvafiq olaraq kişi cinsi üçün (1,9) 1,3-2,5 və (1,0) 0,6-1,5, qadın cinsi üçün (1,6) 1,1-2,3 və (0,6) 0,3-1,1 təşkil etmişdir. Bakı şəhərində xəstələnmənin intensivlik və dünya standartı üzrə standartlaşdırılmış göstəriciləri müvafiq olaraq kişi cinsi üçün - 2,03 və  $2,99 \pm 0,74$ <sup>0/000</sup>, qadın cinsi üçün - 2,27 və  $2,95 \pm 0,67$ <sup>0/000</sup>, hər iki cins üçün 2,15 və  $2,97 \pm 0,7$ <sup>0/000</sup> təşkil etmişdir.

## ƏDƏBİYYAT

1. Qaziyev A. Y. - Sağlamlıq j., 2003, №5, s.60-67; 2. Qaziyev A. Y. - Azərbaycanca tibb elmi və praktik səhiyyənin müasir nailiyyətləri. Elmi əsərlər toplusu. Bakı, 2003, 1 cild, s.76-88; 3. Аксель Е. М., Давыдов М. И. - В кн.: М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г., М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2002, с. 85-218; 4. Двойрин В. В., Аксель Е. М. Статистическая оценка особенностей распространения и динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями. Методические рекомендации, Москва, 1990 г., 30 с.; 5. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения различных стран мира (мировой стандарт). В книге: Н. Н. Третьяков, Е. М. Аксель. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность), М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2001, с. 284-289; 6. Ahlgren J. D. - Sem. in Oncol., 1996, № 23, p. 241-250; 7. Cancer in Norway 1995. The cancer Registry of Norway, 1998, 98 p.; 8. Cancer Incidence in Finland, 1996 and 1997. Cancer Society of Finland, Publ. 61, Helsinki, 2000, 51 p.; 9. Dhir V., Mohandas K. M. - Indian J. Gastroenterol., 1999, v. 18, № 1, p. 24-28; 10. Engeland A. - Int. J. Cancer, 1996, v. 68, № 1, p. 39-46; 11. Gatta G., Sant M., Micheli A. et al. - Ann. Ist. Super. Sanita, 1996, v. 32, № 4, p. 513-525; 12. Hanaï A., Fujimoto I. - Gan To Kagaku Ryoho, 1992, v. 19, № 7, p. 933-940; 13. Karlson B. M., Ekbohm A., Josefsson S. et al. - Gastroenterology, 1997, v. 113, № 2, p. 587-592; 14. Neugut A. I., Ahsan H., Robinson E. - Cancer, 1995, v. 76, № 4, p. 589-592; 15. Parkin D. M., Whelan S. L., Ferlay J. et al. Cancer Incidence in Five Continents, v. VII, IARC Scientific Publications № 143, IARC, Lyon, 1997, 240 p.; 16. Wong O., Foliart D. E. - J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol., 1993, v. 12, № 4, p. 171-183.

## SUMMARY

### PANCREAS CANCER MORBIDITY AMONG THE POPULATION OF AZERBAIJAN REPUBLIC

*A. Gaziyeu*

The article represents the investigations devoted to the study of the pancreas cancer morbidity in Azerbaijan. As a result of the investigation it was identified that the pancreas morbidity prevalence in Azerbaijan is low. The rate of pancreas cancer in the different geographical areas of Azerbaijan differs. The highest rate of pancreas cancer is in south-east part of Big Caucasus and the lowest rate is in Small Caucasus.

\*\*\*

### ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ТЕСТ КАК МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЕСТЕСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

*М.К.Мамедов, Н.О.Гудратов, А.А.Кадырова*

*Онкологический научный центр; Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

В 1875 г. М.А.Новинский впервые успешно осуществил перевивку злокачественной опухоли (ЗО) от собаки собаке. Это исследование, ознаменовавшее "рождение" экспериментальной онкологии как науки и доказавшее принципиальную возможность перевивки спонтанно возникших ЗО на животных одного биологического вида, в последующем обеспечило получение штаммов перевиваемых ЗО животных, на модели которых стало возможным осуществить разностороннее изучение опухолевого процесса в условиях легко воспроизводимых и контролируемых опытов. Именно это заложило методическую основу для дальнейшего прогресса в исследовании природы и основных закономерностей опухолевого роста и разработки современных методов лечения онкологических заболеваний у человека [1].

Однако, широкому использованию метода перевивки (трансплантации) ЗО в экспериментальных исследованиях предшествовал многолетний период, на протяжении которого исследователи часто отмечали случаи, когда перевиваемая ЗО не приживалась в организме животного-реципиента. Объяснить такие случаи с позиций несовместимости тканевых антигенов не удавалось, поскольку перевиваемые ЗО приживались значительно чаще, чем экспланты здоровых тканей тех же биологических видов животных. А тот факт, что имплантированные опухолевые клетки (ОК) и ткани погибали и, в итоге, не приживались в течение 2-5 дней - в сроки, недостаточные для формирования антиген-зависимого иммунного ответа, не позволял трактовать эти случаи как результат "включения" иммунологических реакций, формируемых в ответ на опухолевые антигены [10].

В 1975 г. Ричард Херberman описал феномен "естественной (спонтанной) цитотоксичности" в отношении ОК, реализуемой (как теперь известно, в основном, естественными киллерными клетками) без участия опухолевых антигенов и проявляемой в сроки, не свойственные для антиген-зависимых

иммунологических реакций. Это подтвердило выдвинутую Джорджем Клейном еще в 1967 г. гипотезу о существовании механизма, посредством которого осуществляется неспецифическое в иммунологическом отношении распознавание и уничтожение ОК, вне зависимости от наличия в них опухолевых антигенов.

Итак, к середине 70-х гг. прошлого века стало очевидным, что, помимо антиген-зависимых реакций противоопухолевого иммунитета, в обеспечении противоопухолевой защиты организма важную роль играет и какой-то иной механизм, обеспечивающий антиген-независимое распознавание клеток ЗО и их уничтожение. Именно этот механизм, названный *host antitumor resistance* или "естественной противоопухолевой резистентностью" (ЕПР) [5, 11, 12], по-видимому, и лежал в основе большинства случаев неудачной перевивки ЗО, осуществляемых на животных одного вида, когда ранняя гибель инокулированных ОК была связана с их неспособностью, преодолевая "барьер" ЕПР, имплантироваться и приживаться в организме животного-реципиента [2].

Этот факт навел на мысль о возможности объективно судить о состоянии ЕПР на основании сопоставления числа удачных и неудачных случаев трансплантации ЗО. Теоретические основы создания такой методики были заложены в середине 70-х гг. XX в., а в их разработку большой вклад внесла московская исследовательница Г.И. Дейчман, которая впервые использовала эту методику для оценки ЕПР у хомячков, подкожно перевивая им ОК, и назвала ее "перевивочным или трансплантационным тестом" (ТТ) [3, 9].

ТТ, в основе которого лежит экспериментальное воспроизведение опухолевого роста у группы лабораторных животных, позволяет дать интегративную количественную оценку эффективности функционирования ЕПР *in vivo* и определить характер влияния на ЕПР, того или иного, экзогенного фактора или вводимого животным вещества. Последнее дает возможность использовать ТТ для проведения скрининга на наличие у, тех или иных, природных веществ и синтетических соединений способности стимулировать или угнетать ЕПР *in vivo* или стимулировать продукцию интерферонов, играющих важную роль в обеспечении не только ЕПР, но и иммунологически обусловленной резистентности, в целом. В то же время, постановка ТТ отличается достаточной простотой, не требует использования специального оборудования, а его результаты поддаются несложной математической обработке, что позволяет считать ТТ наиболее простым и достаточно объективным методом оценки ЕПР *in vivo*.

Поэтому ТТ в руках исследователя, решающего круг упомянутых и иных экспериментальных задач, становится весьма ценным инструментом научного поиска. Между тем, в специальной литературе, практически, отсутствуют публикации, специально посвященные описанию методики ТТ и оценке ее возможностей.

Учитывая эти обстоятельства, мы на основании собственного опыта использования ТТ в экспериментальных исследованиях в настоящей работе попытались описать сущность ТТ и охарактеризовать как методику применения ТТ, так и подходы к математической обработке его результатов.

Совершенствованию методики ТТ, во многом, способствовало использование в экспериментальной онкологии линейных животных и, прежде всего, мышей и, в свое время, полученных у этих же мышей и сингенных (изогенных) по отношению к ним (т.е. тождественных с ними в генетическом и, соответственно, в гистогенетическом отношении) штаммов переносимых ЗО. Воспроизведение ТТ на сингенных системах: "линейная мышь - переносимая ЗО" позволяло исключить искажающее влияние на результаты ТТ детерминирующей тканевую совместимость иммунной системы и повышало объективность получаемых результатов. Примером сингенных систем могут быть мыши линии DBA и клетки лимфолейкоза L-1210 или использованные нами в целом ряде исследований мыши линии С<sub>57</sub>Bl и клетки асцитной гепатомы 22А. Вместе с тем, в случаях, когда не требуется точной количественной оценки эффективности ЕПР, для постановки ТТ могут быть использованы и гемисингенные (генетически полусовместимые) системы, как например, мыши-гибриды BDF<sub>1</sub> и (DBA x С<sub>57</sub>Bl) и клетки лимфолейкоза L-1210.

За объективный количественный показатель состояния ЕПР может быть принято то минимальное число ОК, парентеральное введение которого в организм обеспечивает преодоление "барьера" ЕПР и развитие у инокулированного животного соответствующей ЗО. Однако, для удобства последующей математической обработки получаемых результатов и их стандартизации за количественный показатель состояния ЕПР принимается не минимальное число ОК, а такое расчетное количество ОК, введение которого должно обеспечить развитие соответствующей ЗО у половины инокулированных животных. Это количество ОК условно называют 50%-ной трансплантационной "дозой" (Т<sub>50</sub>), а ее

величину вычисляют на основании результатов ТТ.

Необходимо подчеркнуть, что различные сингенные линии "мышь-30" характеризуются различным порядком  $TgD_{50\%}$ , причем, для каждой из них величина  $TgD_{50\%}$  при прочих равных условиях опыта остается на более или менее постоянном уровне.

Этот факт объясняется тем, что эффективность ЕПР, в основном, зависит от цитотоксической активности естественных киллерных клеток (ЕКК), а последняя имеет генетически преддетерминированный характер и у мышей разных линий не одинакова: существуют линии мышей с изначально низкой (например, линия DBA) и с изначально высокой активностью ЕКК (например, линия С3НА) [4, 15]. С другой стороны, клетки различных опухолевых штаммов обладают неодинаковой "агрессивностью", определяемой их способностью преодолевать ЕПР макроорганизма. Так, клетки лимфолейкоза L-1210 способны вызывать 30 при введении в организм мыши лишь, примерно, 100 ОК, в то время как для появления 30 необходимо ввести мыши не менее 1000 ОК.

Относительное постоянство величины  $TgD_{50\%}$  для каждой сингенной системы облегчает планирование опыта и определение необходимого числа групп мышей. Кроме того, благодаря этому постоянству  $TgD_{50\%}$  удастся выявить изменение эффективности ЕПР: выявив отклонение  $TgD_{50\%}$  у подвергнувшихся, тому или иному, воздействию мышей, от ее значения у интактных животных, служащих основным контролем, можно судить о стимуляции (при увеличении  $TgD_{50\%}$ ) или об угнетении (при снижении  $TgD_{50\%}$ ) ЕПР.

Для постановки ТТ используют мышей, примерно, одного возраста (желательно и одного пола) и с равной массой тела, находящихся в одинаковых условиях и получающих одинаковый корм. Из их числа формируют несколько равных по численности групп, каждая из которых обычно включает 10 голов. Затем мышам этих групп парентерально, одним и тем же способом (например, внутрибрюшинно) инокулируют ОК в градуированных (равномерно, как правило, кратно нарастающих или убывающих) количествах в виде нескольких серийно убывающих разведений исходной суспензии, содержащей эти ОК. Далее, всех инокулированных и контрольных мышей, находящихся в обычных для них условиях, оставляют под наблюдением на протяжении промежутка времени, вдвое превышающего период обычной продолжительности жизни животных, которым перевита данная 30. Павших мышей вскрывают для верификации гибели их от опухолевого процесса. Животные, погибшие от иных причин, в последующих расчетах не учитываются. По окончании указанного периода времени полученные результаты подвергаются математической обработке для вычисления показателя, отражающего состояние ЕПР.

Для удобства последующей статистической обработки полученных результатов для перевивки используют ряд убывающих десятикратных разведений исходной суспензии ОК: мышам 1-й группы вводят 10, мышам 2-й группы - 100, мышам 3-й группы - 1000 ОК и т.д. При этом, диапазон "доз" ОК подбирается таким образом, чтобы он перекрывал ту "дозу" клеток данной 30, которая используется при ее перевивке, периодически осуществляемой для поддержания штамма, и обеспечивает развитие 30 у всех инокулированных животных. Поэтому из используемых для постановки ТТ мышей формируют такое число групп, которое позволяет выполнить это условие. Так, если для перевивки данной 30 на конкретных мышцах оно составляет  $10^4$ , то число групп животных должно быть не менее пяти ( $10^2$ ,  $10^3$ ,  $10^4$ ,  $10^5$  и  $10^6$ ).

Здесь же надо отметить, что с увеличением числа групп возрастает и точность последующих расчетов. Поэтому наиболее удобными для постановки ТТ являются те штаммы 30, для которых стандартная перевивочная "доза" исчисляется десятками тысяч ОК. Одним из таких штаммов является упоминавшаяся выше асцитная гепатома 22А, поддерживаемая на мышцах линии С3НА.

После завершения ТТ по его результатам рассчитывается величина  $TgD_{50\%}$ , хотя, как правило, обычно ограничиваются вычислением ее десятичного логарифма ( $lg TgD_{50\%}$ ).

С этой целью могут быть использованы различные методы, однако, наиболее простым из них является кумулятивный метод Рида-Менча, широко применяемый для вычисления 50%-летальной дозы ( $LD_{50\%}$ ) для различных химических (в токсикологии и фармакологии) и биологических (в вирусологии и микробиологии) патогенов [8].

Расчет  $lg TgD_{50\%}$  включает 2 этапа: 1) определение "кумулятивного процента" гибели инокулированных животных т.е., по сути, "кумулятивного процента" успешных перевивок, завершившихся развитием опухоли (%k) и 2) вычисление величины самого десятичного логарифма  $TgD_{50\%}$  ( $lg TgD_{50\%}$ ).

Величина %k легко рассчитывается с помощью специальной таблицы. Ниже, в качестве примера

мы приводим такую таблицу, ранее использованную нами при обработке результатов постановки ТТ на сингенной системе "мышь линии СЗНА - гепатома 22А".

Таблица. Расчет "кумулятивного процента" гибели мышей СЗНА, внутрибрюшинно инокулированных клетками гепатомы 22А (метод Рида-Менча)

Число ОК, Введенных мышам, и его логарифм (в скобках)	Реальные показатели (РП)		Кумулятивные показатели (КП)			Кумулятивный процент гибели мышей (%k)
	Число Погибших мышей	Число выживших мышей	Число погибших (Рк)	Число выживших (Nк)	Рк/(Рк+Nк)	
1	2	3	4	5	6	7
$10^5$ (5)	10 ↑	0 ↓	26	0	26/26	100
$10^4$ (4)	9	1	16	1	16/17	94,1
$10^3$ (3)	5	5	7	6	7/13	53,8
$10^2$ (2)	2	8	2	14	2/16	12,5
$10^1$ (1)	0	10 ↓	0	24	0/24	0

Примечание: Стрелки указывают направление суммирования РП при вычислении КП

Из мышей СЗНА было сформировано 5 групп, по 10 мышей в каждой. Мышам 1-й группы инокулировали по 10 ОК, мышам 2-й группы - 100 ОК, мышам 3-й группы - 1000 клеток и т.д. Наблюдение за мышами проводили в течение 2 месяцев.

Полученные результаты ТТ были сведены в ряд колонок, показанных в таблице. Цифровые показатели в колонке 2 поэтапно складывали (снизу вверх), вынося результат в колонку 4, а показатели в колонке 3 поэтапно складывали (но сверху вниз), вынося результат в колонку 5. Далее по формуле, приведенной в колонке 6, вычисляли соотношение кумулятивных показателей и определяли величину %k перевиваемости опухоли для каждой из доз ОК.

Определив кумулятивные проценты перевиваемости для каждой из групп животных, можно определить и  $\lg \text{TrD}_{50\%}$ . С этой целью можно использовать два подхода: графический и аналитический.

Первый, более простой, но менее точный подход основан на графической интерполяции этой величины на графике, построенном в полудогарифмическом масштабе. По оси абсцисс (в логарифмическом масштабе) откладывается промежуток длиной, соответствующий  $\lg$ , а по оси ординат (в линейном масштабе) - кумулятивные проценты от 0 до 100. На левой вертикали, восстановленной из точки  $\lg N$ , отмечается величина  $\text{TrD}$  меньше 50% (в приведенном выше примере это 12,5%), а на правой вертикали, восстановленной из точки  $\lg(N+1)$  - величина  $\text{TrD}$  больше 50% (в рассматриваемом случае она равна 53,8%). Далее эти точки соединяются прямой. Проекция точки пересечения этой прямой с горизонтальной, соответствующей 50%, на ось абсцисс даст значение  $\lg \text{TrD}_{50\%}$ . Описанный график представлен на рисунке.

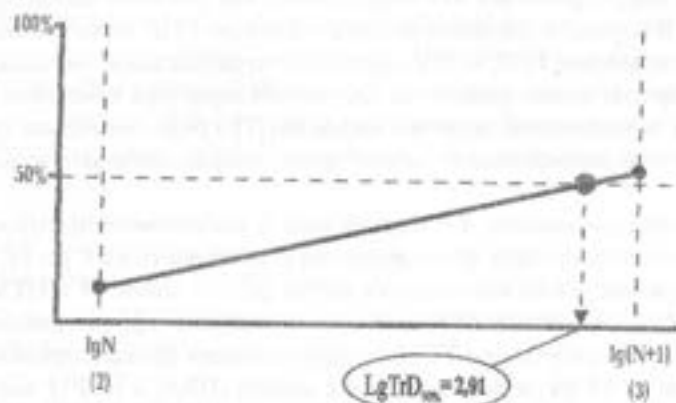


Рис. Полудогарифмическая система координат для графического определения логарифма  $\lg \text{TrD}_{50\%}$ .



Второй, более точный, подход требует определенных расчетов, пример которых мы приводим ниже. Исходя из величин %k, вычисляли  $\lg \text{TrD}_{50\%}$ . Вначале определяли "дозы" ОК, инокуляция которых обеспечивает перевиваемость более, чем у 50% (D), и менее, чем у 50% (d) инокулированных животных. В приведенном примере  $D = 103$  (53,8%), а  $d = 102$  (12,5%). Соответственно,  $\lg D = 3$ , а  $\lg d = 2$ . Затем вычисляли пропорциональный интервал между процентами, соответствующими D и d, и точке, соответствующей  $\text{TrD}_{50\%}$ , условно именуемой "фактором расстояния" (ФР).

Для этого использовали формулу:  $\text{ФР}_{50\%} = D - 50\% / D - d$ . В данном случае  $\text{ФР} = (53,8\% - 50,0\%) / (53,85 - 12,5\%) = 0,09$ .

Далее вычисляли логарифм  $\text{TrD}_{50\%}$  по известной формуле:  $\lg \text{TrD}_{50\%} = \lg \text{TrD} - \text{ФР}$ . В приведенном примере  $\lg \text{TrD}_{50\%} = 3 - 0,09 = 2,91$ , а сама  $\text{TrD}_{50\%} = 10^{2,91}$ . Как следует из таблицы антилогарифмов, указанному значению логарифма соответствует число 813. Это означает, что  $\text{TrD}_{50\%}$  для интактных мышей СЗНА составляла, примерно, 813 клеток гепатомы 22А. Иначе говоря, инокуляция 813 данных ОК теоретически должна обеспечить успешную перевивку опухоли у половины инокулированных мышей СЗНА.

При сопоставлении величин  $\text{TrD}_{50\%}$  у животных, подвергшихся, тому или иному, воздействию, возникает необходимость определения статистической достоверности между ними. С этой целью приходится определять стандартную ошибку определения  $\lg \text{TrD}_{50\%}$ , которая вычисляется по известной формуле Пидди:

$$S = \sqrt{0,79 R/n}$$

где:  $R = \lg \text{TrD}_{75\%} - \lg \text{TrD}_{25\%}$ , а n - число животных, которым вводилась каждая из доз ОК.

При этом, вычисление  $\lg \text{TrD}_{75\%}$  и  $\lg \text{TrD}_{25\%}$  осуществляется в соответствии с теми же принципами, что и вычисление  $\lg \text{TrD}_{50\%}$ . Для этого используются формулы:

$$\lg \text{TrD}_{75\%} = \lg \text{TrD}_{50\%} + \text{ФР}_{75\%} \text{ и } \text{ФР}_{75\%} = (D_{75\%} - 75\%) : (D_{75\%} - d_{75\%}),$$

$$\lg \text{TrD}_{25\%} = \lg \text{TrD}_{50\%} - \text{ФР}_{25\%} \text{ и } \text{ФР}_{25\%} = (D_{25\%} - 25\%) : (D_{25\%} - d_{25\%})$$

В данном случае,  $\text{ФР}_{75\%} = (94,1\% - 75\%) : (94,1\% - 53,8) = 0,47$ , а  $\lg \text{TrD}_{75\%} = 2,91 + 0,47 = 3,38$ . В то же время  $\text{ФР}_{25\%} = (53,3\% - 25\%) : (53,3\% - 12,5\%) = 0,69$ , а  $\lg \text{TrD}_{25\%} = 2,91 - 0,69 = 2,22$ .

Таким образом,  $R = 3,38 - 2,22 = 1,16$ . Исходя из этих показателей, была вычислена величина ошибки определения  $\text{TrD}_{50\%}$ :

$$S = \sqrt{0,79 \times 1,16 / 10} = 0,33$$

С учетом ошибки, количественный показатель ЕПР, определенный с помощью ТТ, принял вид:  $\lg \text{TrD}_{50\%} = 2,91 \pm 0,30$ . Используя таблицу антилогарифмов, нетрудно было установить, что  $\text{TrD}_{50\%} = 813 \pm 2$  клеток.

Разницу между  $\lg \text{TrD}_{50\%}$  для животных сравниваемых групп считают достоверной в том случае, если она не меньше суммы удвоенной ошибки  $\lg \text{TrD}_{50\%}$  одной из групп и ошибки  $\lg \text{TrD}_{50\%}$  второй группы.

Для количественного сопоставления ЕПР у опытных животных, подвергшихся, тому или иному, воздействию, с таковой у контрольных (интактных) животных нередко используют величину, условно обозначаемую как "индекс усиления опухоли" (ИУ) и формально отражающую изменение "агрессивности" ЗО по отношению к макроорганизму. ИУ определяется как разность между  $\lg \text{TrD}_{50\%}$  у интактных и опытных животных. В случае, если имеет место стимуляция ЕПР, то величина ИУ больше 0 и, напротив, если происходит угнетение ЕПР, то ИУ принимает отрицательное значение.

Ранее ТТ был неоднократно использован нами для оценки характера изменения ЕПР мышей разных линий под воздействием персистирующей вирусной инфекции [7] и ряда химических соединений [6].

Оценивая результаты этих исследований, можно кратко охарактеризовать возможности указанной методики.

Во-первых, осуществляя постановку ТТ параллельно с постановкой цитотоксических тестов (ЦТ), позволяющих количественно оценить функциональную активность ЕКК [4, 13, 14], мы сопоставили их результаты и установили, что во всех случаях между результатами ТТ и ЦТ отмечалась высокая положительная корреляция. Поскольку ЕКК являются основными эффекторными иммунными клетками ЕПР, это указывало на способность результатов ТТ объективно отражать функциональное состояние ЕПР.

Во-вторых, воспроизводя ТТ на различных линиях мышей (DBA, и BDF1), мы убедились, что с его помощью можно выявить те линии, для которых  $\text{TrD}_{50\%}$  клеток одной и той же опухоли (лимфолейкоз L1210) может иметь существенные отличия.

И, наконец, в-третьих, подтверждая мышей воздействием супрессоров (циклофосфамид) и стимуля-

торов (инактивированная вирусная вакцина) ЕПР, мы установили с помощью ТТ статистически устойчивое различие между IgTgD<sub>90%</sub> клеток одной и той же опухоли: в первом случае величина ИУ была положительной, а во втором - отрицательной.

Таким образом, изложенное выше с определенностью демонстрирует, что постановка ТТ позволяет объективно оценивать не только состояние ЕПР у животных, но и характер ее изменений под воздействием разнородных экзогенных факторов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1.Блядова З.К., Душкин В.А. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований. М.: Наука, 1983;
- 2.Велегов А.И. Устойчивость организма к злокачественным опухолям. М.: Медицина, 1987;
- 3.Гудратов Н.О., Мамедов М.К. Введение в экспериментальную онкологию. Баку: Элм, 1995;
- 4.Дейчман Г.И. - В кн.: Итоги науки и техники. Серия: Онкология, т.13, М.: ВИНТИ, 1984, с.46-97;
- 5.Дейчман Г.И. - В кн.: Опухолевый рост как проблема биологии развития. Под ред. В.И.Гельштейн. М.: Наука, 1987, с.208-230;
- 6.Кадырова А.А. - Здоровье, 2003, №10, с.46-49;
- 7.Кадырова А.А. - Биомедицина, 2003, №4, с.3-10;
- 8.Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность. М.: Кристалл, 2003;
- 9.Мамедов М.К. Злокачественные опухоли и ДНК-содержащие онкогенные вирусы. Дисс... доктора мед.наук. М., 1991;
- 10.Мамедов М.К., Семенов Б.Ф., Ожерелков С.В. и др. - Вопросы вирусологии, 1991, №2, с.125;
- 11.Практическая вирусология /Под ред. В.Н.Сюрин/. М.: Колос, 1970, с.114-117;
- 12.Софьяна З.П. - В кн.: Итоги науки и техники. Сер.: Онкология, т.16, М.: ВИНТИ, 1987, с.64-105;
- 13.Яришлин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999;
- 14.Deichman G.- In: IARC Scien.Publ.,1983, No.51, p.113-122;
- 15.Deichman G. - Cancer Surv., 1988, v.7,p.675-690.

#### SUMMARY

### TRANSPLANTATION TEST AS A METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF NATURAL ANTITUMOR RESISTENCE

*M.Mamedov, N.Gudratov, A.Kadyrova*

The authors described the transplantation test as a method for quantitation the natural antitumor resistance (natural host resistance) in mice in experimental researches and characterized main advantages of this methods for decision scientific task connected with determination of the natural antitumor resistance in animals.

\*\*\*

### ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕСИНГЕННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ IN VIVO

*Н.О.Гудратов, И.Н.Ахмедова, А.А.Кадырова, Н.А.Галимова*

*Онкологический научный центр; Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Как известно, эффективность противоопухолевой резистентности (ПОР) оценивается по способности организма препятствовать размножению и распространению появившихся в организме (или попавших в него извне) опухолевых клеток (ОК). Известно, что в обеспечении ПОР ведущая роль принадлежит иммунологически обусловленным механизмам, объединяемым под рубрикой естественной ПОР (ЕПР) [4]. Оценка эффективности ПОР может быть осуществлена с помощью ряда лабораторных тестов, таких, как метод определения цитотоксической активности естественных киллерных клеток (ЕКК) в отношении опухолевых клеток *in vitro*, или метод определения в сыворотке крови концентраций альфа- и гамма-интерферонов, принимающих участие в регуляции функциональной активности ЕКК, являющихся основными иммунocytes, отвечающими за обеспечение ЕПР. Однако, цитотоксическая активность ЕКК в отношении ОК не в полной мере отражает состояние ЕПР *in vivo* [2].

В связи с этим, в ходе экспериментальных исследований нашел применение метод, основанный на введении в организм животных (как правило, мышей) возрастающего числа опухолевых клеток и последующего определения той их "дозы", введение которой обеспечивает прорыв "барьера" ЕПР. Этот метод получил название "трансплантационного теста" (ТТ) [3]. Использование ТТ позволяет дать интегративную количественную оценку эффективности функционирования ЕПР *in vivo* и определить характер влияния на ЕПР, того или иного, экзогенного фактора или вводимого животным вещества.

Современные методики постановки ТТ основаны на использовании линейных мышей и штаммов сингенных (изогенных) для них перевиваемых злокачественных опухолей, но-сколькучу генетическая (а, значит, и гистогенетическая) тождественность животных и клеток перевиваемых им опухолей позволяет минимизировать искажающее влияние антигензависимых иммунных факторов (связанных с гистосовместимостью) на эффективность трансплантации, в основе которой лежат процессы имплантации и последующей пролиферации опухолевых клеток в организме инокулированного ими животного [7].

В то же время, постановка ТТ с использованием сингенных систем "мышь-опухоль" всегда сопряжена рядом условий, соблюдение которых значительно ограничивает возможность его применения. Важнейшим условием является необходимость наличия линейных животных, содержание которых отличается большей сложностью в силу их большей требовательности к питанию и чувствительности к факторам окружающей среды (к температуре, влажности в помещениях содержания и подверженности энзоотиям) [1].

Между тем, в ходе разнообразных экспериментальных исследований возникает необходимость дать хотя бы ориентировочную оценку характера влияния на ЕПР различных воздействий, или определить наличие у, тех или иных, природных веществ и синтетических соединений способности стимулировать или угнетать ЕПР *in vivo* или стимулировать продукцию интерферонов. В этом контексте возможность использования ТТ для скрининга способности воздействовать на ЕПР представляется весьма ценной. Такая возможность может быть реализована, если при постановке ТТ будут использованы нелинейные мыши, имеющиеся в большинстве лабораторий различного биологического и медицинского профиля.

В связи с этим, мы предположили, что для ориентировочной оценки состояния ЕПР у животных, подвергшихся воздействию, того или иного, агента или вещества, может стать приемлемым ТТ, воспроизведенный с использованием несингенной системы "мышь - опухоль", принадлежащей к одному биологическому виду.

Для проверки такой гипотезы мы исследовали возможность постановки ТТ на нелинейных мышях, которым градуированно вводили клетки асцитного варианта мышинной карциномы Эрлиха (анеуплоидный штамм ELD, полученный в НИИ ЭДнТО РОНЦ АМН РФ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследование было проведено на белых мышях (порода SHK) массой тела 20-25г, которым интубриционно вводили суспензию клеток асцитного варианта мышинной карциномы Эрлиха (анеуплоидный штамм ELD был получен в НИИ ЭДнТО РОНЦ АМН РФ) и поддерживался путем перевивки здоровым мышам.

На 6-й день после перевивки мышей вскрывали и в их брюшную полость вводили 0,5 мл среды 199 (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П.Чумакова РАМН), которую затем отсасывали шприцем с затупленной иглой и вновь вводили в брюшную полость. Такой цикл повторяли 3-4 раза. Затем жидкость отсасывали (полностью) и переливали в пробирку. Ее считали неразведенной суспензией ОК (такая суспензия содержала порядка  $10^8$  ОК). При необходимости эту суспензию концентрировали путем центрифугирования в среде 199, содержащей 10% фетальной сыворотки, в которую добавляли глутамин и антибиотик (гентамицин). Далее 100 мкл концентрированной суспензии ОК переносили в камеру Горюва и подсчитывали число клеток в 1 мл суспензии. И, наконец, произведя необходимые расчеты, готовили такие ее разведения, в 0,2 мл которых содержались по  $10^7$ ,  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$  и  $10^3$  ОК. Эти разведения были использованы при постановке ТТ.

Каждую серию ТТ воспроизводили на 50 мышях, из которых формировали 5 групп, по 10 мышей в каждой. Мышам каждой из этих групп вводили по 0,2 мл из указанных выше разведений суспензии ОК.

Контрольная группа включала 10 мышей, которым в момент постановки опыта вводили 0,2 мл среды 199.

В качестве средства, угнетающего ЕПР, использовали циклофосфамид в виде препарата "Циклофосфан" (Феррейн, РФ), который за 4 суток до опыта (но не в день его постановки) ежедневно интубриционно вводился мышам в дозе из расчета 200 мг/кг массы (всего 3 инъекции).

В качестве средства, стимулирующего ЕПР, использовали тимозин-альфа-1 (Ta1) в виде препарата "задакенин" (SciClone, США), который за 4 суток до опыта (но не в день его постановки) ежедневно интубриционно вводился мышам в дозе из расчета 0,03 мг/кг массы (всего 3 инъекции). Учитывая цитотоксическую природу Ta1 и имеющиеся в литературе сведения о наличии у него выраженной способности стимулировать цитотоксическую активность ЕКК, при постановке ТТ мы использовали дополнительную группу из 10 мышей, которым инокулировали  $10^8$  ОК [5, 6].

Наблюдение за мышами продолжали в течение 20 дней, ежедневно регистрируя число погибших (от опухолевого процесса) мышей в каждой из групп. По завершении опыта для каждой группы животных определяли среднюю продолжительность жизни (СДЖ).

Результаты ТТ математически обрабатывали с помощью кумулятивного метода Риди-Менча и высчитывали величину десятичного логарифма 50%-трансплантационной "дозы" ОК [8].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты наблюдения за мышами представлены в таблице 1.

Очевидно, что для интактных мышей доза  $10^7$  ОК оказалась способной вызвать гибель абсолютного большинства животных (кумулятивный процент гибели 95,2%), а введение  $10^3$  ОК не смогло

Таблица. Результаты трансплантационного теста и средняя продолжительность жизни (СПЖ) инокулированных клетками карциномы Эрлиха интактных мышей и мышей, получивших инъекции циклофосфана и тимозина-альфа-1.

Число ОК, Введенных Мышам	Число погибших мышей и СПЖ (сутки) среди:		
	интактных	Получивших ЦФ	получивших Та1
$10^7$	9 (6,9 сут)	10 (5,1 сут)	5 (8,4 сут)
$10^6$	6 (7,8 сут)	10 (5,7 сут)	4 (9,0 сут)
$10^5$	4 (8,8 сут)	8 (7,0 сут)	1 (11,0 сут)
$10^4$	1 (10,0 сут)	6 (7,8 сут)	0
$10^3$	0	4 (8,5 сут)	0
TrD50%	$10^{5,50}$	$10^{5,23}$	$10^{6,81}$
СПЖ	7,7 сут	6,4 сут	8,9 сут

обеспечить преодоление "барьера" ЕПР и развития у инокулированных животных опухолей. Введение мышам  $10^6$ ,  $10^5$  и  $10^4$  ОК обеспечило развитие опухолей лишь у части животных: в этих случаях кумулятивные показатели гибели мышей составили 68,8%, 31,3% и 5,9%, соответственно. Соответствующие вычисления показали, что  $\lg \text{TrD}_{50\%}$  оказался равным 5,5. Это означало, что  $\text{TrD}_{50\%}$  составляла  $10^{5,50}$  ОК.

При этом, у интактных мышей было отмечено увеличение СПЖ от 6,9 суток до 10 суток по мере уменьшения числа инокулированных ОК от  $10^7$  до  $10^4$ . СПЖ, вычисленная для всех погибших животных, составила 7,7 суток.

К гибели всех животных, до постановки ТТ подвергавшихся воздействию циклофосфамида, привела инокуляция ОК в количестве как  $10^7$ , так и  $10^6$ . При этом, введение им  $10^5$ ,  $10^4$  и  $10^3$  ОК вызвало развитие опухолей лишь у части инокулированных мышей и характеризовалось кумулятивными показателями гибели 90,0%, 62,5% и 28,6%, соответственно. Расчетная величина  $\lg \text{TrD}_{50\%}$  оказалась равной 3,63, а  $\text{TrD}_{50\%}$  составила  $10^{3,63}$ , т.е. почти в 100 раз ниже таковой у интактных животных. Этот факт мы расценили как свидетельство способности циклофосфамида подавлять ЕПР. На это указывало и то, что СПЖ мышей, которым до постановки ТТ был введен циклофосфамид, составила 6,4 суток, т.е. на сутки короче, чем у интактных мышей.

И, наконец, у мышей, которые до постановки на них ТТ получили инъекции Та1, несмотря на введение одной из подгрупп  $10^6$  ОК, достичь развития опухоли не удалось. Опухоль возникла лишь у 7 животных (кумулятивный показатель гибели составил 85%). Введение  $10^7$  ОК привело к развитию опухоли лишь у 5 мышей (кумулятивный показатель - 55,6%), введение  $10^6$  ОК - у 4 мышей (кумулятивный показатель 26,3%), а введение  $10^5$  ОК - лишь у одной мыши (кумулятивный показатель 11,1%). Введение мышам  $10^4$  и  $10^3$  ОК не обеспечило преодоление барьера ЕПР и не привело к развитию у них опухоли. Для этой группы мышей  $\lg \text{TrD}_{50\%}$  оказался равным 6,81, а  $\text{TrD}_{50\%}$  достигала  $10^{6,81}$ . Поскольку  $\lg \text{TrD}_{50\%}$  у мышей, получивших инъекции Та1, более, чем в 10 раз превышал таковой у интактных мышей, а СПЖ этих животных более, чем на сутки превосходила аналогичный показатель у интактных мышей, мы пришли к заключению о том, что в этом случае имела место стимуляция ЕПР.

Полученные нами результаты позволили сделать основной вывод о том, что, используя несингенную систему "мышь-опухоль", удалось обнаружить значительную разницу между величинами  $\text{TrD}_{50\%}$  у интактных мышей и мышей, которым до постановки опыта вводили агенты, угнетающие и стимулирующие ЕПР. Этот факт указывал на принципиальную возможность использования данной системы для постановки ТТ.

Очевидно, что результаты, полученные с помощью ТТ, поставленного на несингенной системе, по воспроизводимости будут уступать таковым, полученным при использовании сингенных или, по меньшей мере, семисингенных систем. Однако, достоинством такого, хотя и менее точного, метода является его несравненно большая доступность для широкого круга исследователей, проводящих скрининг веществ, потенциально обладающих свойствами интерферогенов, иммуномодуляторов или противоопухолевой активностью. Кроме того, увеличив число животных в каждой из групп животных, инокулируемых одним и тем же числом ОК, по всей вероятности, можно снизить влияние низкой стандартизованности биологического ответа у нелинейных мышей и, тем самым, повысить воспроизводимость результатов ТТ.

## LİTERATURA

- 1.Бландова З.К., Душкин В.А. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований. М.: Наука, 1983;
- 2.Гудратов Н.О., Мамедов М.К. Введение в экспериментальную онкологию. Баку: Элм, 1995; 3.Дейчман Г.И. - В кн.: Итоги науки и техники. Серия: Онкология, т.13, М.: ВИНИТИ, 1984, с.46-97; 4.Кадырова А.А. - Биомедицина, 2003, №4, с.3-10;
- 5.Кребс Р. - Биомедицина, 2003, №2, с.7; 6.Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность. М.: Кристалл, 2003; 7.Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. и др. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, №1, с.68-73; 8.Практическая вирусология /Под ред. В.Н.Сюрина/. М.: Колос, 1970, с.114-117.

## SUMMARY

### THE POSSIBILITY OF NONSYNGENIC SYSTEM USAGE FOR DETERMINATION OF OF NATURAL ANTITUMOR RESISTENCE IN VIVO

*N.Gudratov, I.Akhmedova, A.Kadyrova, N.Gamidova*

The paper contains data demonstrated the possibility of the transplantation test usage with non-linear mice for estimation of the natural antitumor resistance. This no so precision method can be applied for immunomodulator and interferonogens screening.

\*\*\*

## ALLERQİK RİNİT

*C.T.Məmmədov, A.Q.Ağayeva, S.A.Cəfərova, L.E.Qasımoğlu*  
*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Allergik rinit (AR) dedikdə, burun tutulması, rinoreya, burunda qaşınma, asqırma əlamətləri ilə xarakterizə olunan burun selikli qişasının allergik mənşəli iltihab prosesi nəzərdə tutulur.

Müxtəlif ölkələrdə allergik xəstəliklərin yayılma tezliyinin öyrənilməsi göstərir ki, dünya əhalisinin 20-40%-i bu xəstəliklərə mübtəladır [4]. Rusiyada aparılmış tədqiqatlar göstərir ki, ölkənin müxtəlif regionlarında uşaqlar arasında allergik rinit əlamətləri 18-38% təsadüflərdə rast gəlinir [1, 3].

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının tərtib etdiyi təsnifata görə, allergik rinitlərin aşağıdakı klinik formaları müəyyən olunmuşdur.

J30. Vazomotor və allergik rinit

J30.1. Bitki çiçək tozlarının törətdiyi allergik rinit.

J30.2. Digər mövsümi allergik rinitlər.

J30.3. Digər allergik rinitlər.

J30.4. Dəqiqləşdirilməmiş (qeyri müəyyən səbəbli - izahat bizimdir) allergik rinit.

J31.0. Xroniki rinit.

AR - polietioloci xəstəlikdir. Xəstəliyi törədən səbəbləri aşağıdakı əsas qruplara ayırmaq olar:

- meişət faktorları (meişət tozu və onun əsas tərkib hissəsini təşkil edən dermatofoqaydes gənecikləri, balıq tükü, kitab tozu, ev həşəratlarının, xüsusən tarakanların bədən hissəcikləri və s.)
- bitki çiçək tozları ( ağacların, çəmənlər, dənli bitkilər, alağ otların tozları)
- qida məhsulları (xüsusilə, sitrus meyvələri, pomidor, bal, şokolad, ağ balıq və kürü, hişə verilmiş kolbasa və balıq, yumurta, süd, çərəzlər, əncir, və s.).
- dərman maddələri (xüsusilə, qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlar - aspirin, fenasetin, analgin, parasetamol və s).
- meişətdə istifadə edilən kimyəvi maddələr (yuyucu tozlar, insektisidlər, dezodorantlar, müxtəlif ətlər, boyayıcı maddələr və s).
- sənəti faktorlar (kimyəvi və qeyri-kimyəvi təbii materiallar)
- infeksiyon törədicilərə həssaslıq (viruslar, qeyri-patogen, saprofit mənşəli mikroblar və göbələklər).
- fiziki faktorlar (soyuq, isti, ultrabənövşəyi günəş şüaları, buxar və s)

- epidermal faktorlar (it-pişik tükü, qoyun yunu, at kəpəyi, ev dovşanı, siçovul, siçanın tükü, balıq yemi-dafniya və s).

AR-lə xəstələnmədə allergiyaya irsi meyilliyin, yaşayış mühitinin müxtəlif qazlarla zəhərlənmə dərəcəsinin, aktiv və passiv tütünçəkmənin, ev şəraitinin qeyri-qənaətbəxş olmasının və s. amillərinin təsiri sübut olunmuşdur.

Allergik rinitin inkişaf mexanizminin əsasını həmin şəxsin immunoloji sistemində anadangəlmə (irsi, ilkin) və ya sonradan (ikincili) baş vermiş dəyişikliklər təşkil edir.

Məlumdur ki, "allergiya" dedikdə orqanizmin müxtəlif allergenlərə qarşı sensiblizasiyası nəticəsində spesifik, əsasən IgE-tipli antitellərin hazırlanması və müəyyən mərhələdə allergenin-antitəsisim komplekslərinin tosqun hüceyrə (TH) birləşməsi üzərinə çökməsi zamanı orqanizmdə baş verən patofizioloji dəyişikliklər başa düşülür.

Qeyd etmək lazımdır ki, IgE antitelləri ilə burun selikaltı qişasında TH və qandakı bazofillərin membran reseptorları ilə doğmalığa malik olan birləşdirici reseptorları vardır. Burun selikli qişasında TH-in səthində əvvəlcədən fikse olunmuş spesifik IgE müvafiq allergenin növbəti daxil olması zamanı onunla birləşir və bu kompleks TH-in tamlığını pozaraq, onun daxilindəki bioloji aktiv maddələrin (BAM) çoxlu miqdarda azad olaraq, toxumada hüceyrələr arası sahəyə dolmasına səbəb olur. Bu vaxt histamin H-1reseptorlara təsir edərək, burunda qaşınma, selikli qişada ödemləşmə, selikli ifrazı vəzlərində hipersekresiya törədərək, AR-in kliniki əlamətlərini - burun tutulması, rinorreyə və təkrari asqırmaların meydana çıxmasına səbəb olur [2, 8]. Burun polipozu ilə müşayiət olunan ağır kliniki gedişli astmatik triadadanın inkişaf mexanizmi isə başqadır. Belə ki, bu xəstələrdə qeyri-steroid iltihab əleyhi dərman preparatlarının (o cümlədən, aspirinin) qəbulu hüceyrə membranındakı araxidon turşusundan bronxogenəldici F2 prostaqlandinlərin əmələ gəlməsini blokada edərək, bronxokonstriktor təsirləyici leykotrienlərin əmələ gəlməsinə rəvac verirlər.

Allergik rinitə məxsus olan kliniki əlamətləri (rinorreyə, asqırmalar, burunda qaşınma, burunla tənəffüsün çətinləşməsi və ya itməsi) xəstəliyi törədən allergenin (allergenlərin) təsirindən asılı olaraq meydana çıxır. Məsələn, meişət faktorlarının törətdiyi rinitin əlamətləri əsasən öz evində, xüsusilə gecə, səhərlər, yatağa girərkən, evdə təmizlik işləri və ya təmir apararkən, bəzi ev əşyalarının (xalı, palaz, yorğan, döşək, yastıq və s.) çırpılarkən və s. zamanı özünü biruzə verəcəkdir. Xəstəlik ilboyu davam etsə də yaz, payız mövsümlərində, nəm havada meişət toxunda olan genəciklərin, saprofit göbələklərin aktivliyinin artması ilə xəstəliyin əlamətləri də kəskinləşəcəkdir. Əksərən, belə xəstələr, başqa coğrafi iqlim şəraitinə getdikdə və ya köçdükdə xəstəliyin əlamətləri uzun müddət itə bilər.

Mövsümi rinitlər çox vaxt allergik konyuktivitlə, bəzən isə bronxial astma tutmaları ilə yanaşı gedir.

Bu AR-lərin kliniki əlamətləri xəstənin həssas olduğu bitkilərin çiçəklənmə dövrü ilə eyni vaxta düşür. Əksərən bu xəstələrdə poliallergiya olur və xəstəlik aşağıdakı dövrləri əhatə edə bilər: yaz mövsümü, yaz-yay mövsümü, yay mövsümü, yay-payız mövsümü, yaz-yay-payız mövsümü, yaz və payız mövsümləri.

Mövsümi rinitlərin kliniki əlamətləri ilboyu davam edən rinitlərdən daha kəskin olur. Xəstəlik küçədə, küləkli havada daha da güclənir, kondisionerli otaqda, yağışdan sonra isə sakitləşir. Mövsüm dövründə xəstələrin başqa coğrafi rayona gətməsi xəstəliyin əlamətlərinin itməsinə səbəb ola bilər. AR-in intensivlik dərəcəsi burun selikaltı qişasında tosqun hüceyrələrin səthində fikse olunmuş IgE miqdarı və inhalyasiya olunan allergenin miqdarı ilə düz mütənasibdir. Yəni, şok üzvdə nə qədər çox allergen-antitel birləşməsi və çox histamin ifrazı baş verərsə xəstəliyin əlamətləri də o qədər intensiv olacaqdır.

Yuxarıda sadalanan digər mənşəli AR-lər isə müvafiq allergenlərlə təmas zamanı meydana çıxacaqdır. Məsələn, sənəti faktorlarla bağlı AR-lər əsasən iş yerində, qida, dərman mənşəli AR-lər onlardan istifadə etdikdə, epidermal mənşəli AR-lər - müvafiq heyvana qulluq etdikdə və s. kəskinləşirlər.

Qeyd etmək lazımdır ki, AR bütün dünyada astmaənu vəziyyət kimi qiymətləndirilir [5, 6, 7].

2001-ci ildə ÜDST "Allergik rinit" və onun bronxial astmaya təsiri (ARIA) adlı sənəd dərc edilmişdir. ÜDST ekspertləri hesab edirlər ki, astma və rinit tənəffüs sisteminin yekdil xəstəliyi olub ("one airway, one disease"), eyni patogeneze malikdirlər və yanaşı gedirlər.

Bizim AR-li xəstələri 30 ilə yaxın müddətdəki müşahidələrimiz göstərir ki, xüsusi ilə meişət to-

zunun törətdiyi rinitlər, qismən isə pollinozlar, qida, dərman, epidermal və s. mənşəli AR-lər gec (5-10 ilə) və ya tez (1-4 ilə) BA-ya transformasiya olunurlar. Sonralar isə AR çox vaxt BA ilə yanaşı gedərək, onunla növbələşir.

Aydındır ki, BA daha ağır xəstəlikdir. Lakin bəzi müəlliflər belə hesab edirlər ki, AR insan həyat tərzinə əsasən cansıxıcı, məhdudlaşdırıcı və mənfi təsir göstərən xəstəlikdir [7]. Tam məsuliyyəti ilə qeyd etmək lazımdır ki, AR digər allergik xəstəliklər kimi bütün dünyada milli dövlət problemlərini sayıldığına görə Azərbaycan respublikası üçün də belə qiymətləndirilməlidir. Çox vaxt uşaq və gənc yaşlarında başlamış AR nə vaxtsa BA-ya keçdiyindən xəstəliyin bu dövrdəki düzgün diaqnostikasından və düzgün müalicəsindən həmin şəxsin gələcək taleyi asılıdır.

Bizim çox illik müşahidələrimiz nəticəsində aşkar edilmişdir ki, müxtəlif variantlı bronxial astmalı xəstələrdə, xüsusi ilə də atopik mənşəli gedişdə, bronxoobstruktiv xəstəlikdən əvvəl yuxarı tənəffüs yollarının müxtəlif patologiyası müşahidə olunur. Belə ki, 5 sayılı klinik xəstəxanada stasionar müalicədə olan bronxial astmalı 110 xəstənin xəstəlik tarixinin araşdırılması zamanı 67 (61,9%) xəstədə yuxarı tənəffüs yollarının patologiyası və xəstəliyin atopik variantının olması aşkar edilmişdir. Xəstələr öz xəstəliklərini soyuqdəymə ilə ədəqləndirsələr də, əsasən tutmaların evdə və ya bitkilərin tozlanma dövründə kəskinləşməsini qeyd edirdilər. Poliklinikanın sahə həkimləri belə xəstələri "kəskin respirator xəstəliyi" diaqnozu ilə antibiotiklər, sulfanilamidlər, yerli damardaraldıcı preparatlarla müalicə etmişlər. Nəticədə, xəstələrin vəziyyəti nəinki yaxşılaşmamış, hətta onlar yatrogen təsir göstərmiş və ya dərman allergiyası yaratmışlar. Bəzi xəstələrdə çox illik, müvəffəqiyyətsiz, konservativ müalicədən sonra təkrari polipektomiya, adenoidektomiya, burun çəpəri əyriliyinin düzəldilməsi əməliyyatı, tonzilektomiya aparılmışdır. Bizim müşahidələrimiz göstərmir ki, bronxial astmanın ilk əlamətləri cərrahi əməliyyat keçirmiş xəstələrin 9%-də müdaxilədən sonrakı qısa müddət ərzində meydana çıxmışdır. Bu gün bizə aydındır ki, badamcıqların və ya adenoidlərin çıxarılması immun müdafiəni zəiflədir və prosesin aşağı tənəffüs yollarında yayılmasına şərait yaradır. Buna yuxarı və aşağı tənəffüs yollarının morfoloji quruluşunun və innervasiyasının, eyni zamanda immunoloji iltihabda iştirak edən hüceyrə və mediatorların eyniliyi təkan verir, bu da burun boşluğunu və traxeobronxial ağacı bir sistemdə birləşdirir. Ona görə də hesab edirik ki, jərahi müdaxiləyə münasibət ölçülməli və ciddi göstərişlər əsasında aparılmalıdır (ürək qüsurlarının inkişafı, nefritlər, xroniki infeksiyaların aktiv ocaqları, burun boşluğunun nəzərə çarpan mexaniki obturasiyası və s.). Beləliklə, yuxarı tənəffüs yollarında jərahi əməliyyatlar bronxial astmanın inkişafına təkan verə bilərlər.

AR-in diaqnostikası o qədər də çətinlik törətmir. Əksər hallarda anamnestik məlumatlar xəstəliyin diaqnoz və mənşeyi haqqında fikir söyləməyə imkan verir. Məsələn, yalnız mövsümi olaraq baş verən AR (əksərən allergik konyuktivlə yanaşı gedən), qış mövsümündə yoxa çıxarsa bu pollinoza işarədir, il boyu davam edən AR-in əlamətləri əsasən səhərlər və ya yatağa girərkən, evdə təmizlik işləri görürkən, ev əşyalarını (xalça, palaz, kilim, yataq təvazimatı) çırparkən, evdə təmir zamanı və s. meydana çıxaraq, əksinə, küçədə, işdə, başqa coğrafi şəraitdə itərsə, məişət tozunun törətdiyi AR haqqında düşünmək lazım gəlir. İş yerində (kitabxanada, oğzaxanada, laboratoriyada, müxtəlif sexlərdə və s.) əlamətləri meydana çıxan AR çox güman ki, sənəti faktorlarla əlaqəli rinitlərdir. AR-in etioloji diaqnostikasında hazır allrgenlərlə (məişət tozu, bitki çiçək tozları, epidermal faktorlar, qida məhsulları, göbələklər və s.) aparılan dəri (aplikasiya, skarifikasiya, dəriçi, prik-test) sınaqları çox əhəmiyyətlidir. Ən geniş tətbiq edilən məişət, bitki və epidermal mənşəli allergenlərlə qoyulan skarifikasiya və ya prik-test dəri sınaqlarıdır.

Dəri sınaqları ilə anamnestik məlumatlar arasında uyğunsuzluq alındığı təsadüflərdə şübhəli allrgenlə təhrikəedici intranazal sınaq tətbiq olunur və ya qan zərdabında ümumi və spesifik IgE antijismlərinin miqdarı təyin olunur.

Uzun illərdir ki, bir dilemma hökm sürür. AR-li xəstələri kim müalicə etməlidir - allerqoloq, yoxsa otorinolarinqoloq?

Biz hesab edirik ki, AR-li xəstəliyin diaqnostikası və bu patologiyalı xəstələrin müalicəsini ixtisaslaşmış allerqoloq-otorinolarinqoloq aparmalıdır. Belə bir mütəxəssisin olmadığı regionlarında isə xəstəliyin diaqnostikasını allerqoloq və LOR həkim birlikdə müəyyənləşdirməli, etioloji, patogenetik müalicəsini isə allerqoloq yerinə yetirməlidir.

AR-in müalicə taktikasını 2 etapa ayırmaq lazımdır.

I.AR-in kəskinləşmə dövründə müalicəsi. Bu müalicə etioloji, patogenetik və simptomatik xa-

rakter daşıyır. Etioloji müalicəyə yalnız səbəbkar allergenin (mümkünsə) ləğv edilməsi və ya xəstənin həmin şəraitdən çıxarılması (eliminasiya) aiddir. Lakin bu əksər təsadüflərdə mümkün olmadığından patogenetik və ya simptomatik müalicəyə əl atılır. Patogenetik və simptomatik müalicənin əsas prinsipi allergik reaksiyanın II - patokimyəvi (A.D.Adoya görə) və ya III - patofizioloji dövrünə təsir etməkdir. Bu məqsədlə ümumi və ya yerli olaraq, tosqun hüceyrə membranı stabilizatorlarından (intal və kuzikrom, zaditen, ketotifen və s.) geniş istifadə olunur. "Alkon" (ABŞ) firmasının 2 və 4%-li nazal sprey və göz damcısı formasında istehsal etdiyi Kuzikrom preparatının apardığımız kliniki aprobeşiyası onun il boyu və mövsümi allergik rinokonyunktivlərdə yüksək effektivini nümayiş etdirmişdir. Kuzikrom tosqun hüceyrələrin və bazofillərin membranını stabilizə etməklə yanaşı allergik reaksiyanın sonrakı inkişafını tormozlayan lipokartin zülallarının sintezinə təkan verərək, profilaktik təsir də göstərir. Bundan əlavə, preparat xırda damarların mənfəzini daraldaraq yerli ödemə azaldır və nəticədə dərmanın ilk qəbulu günlərindən xəstənin vəziyyətini yüngülləşdirir. Kuzikromun yüksək təhlükəsizliyi və əlavə təsirlərinin olmaması da onun üstün cəhətlərindəndir. Preparatın uzun müddət istifadəsi zamanı toleranqlıq inkişaf etmir. Bundan başqa, Kuzikrom yerli istifadə olunan kortikosteroidlərin dozasını xeyli azaltmağa imkan verir. Antihistamin preparatları ilə Kuzikromun birgə qəbulu kliniki effektivliyi artırır. II və III nesil antihistamin preparatları (erius, klaritin, telfast) geniş tətbiq edilir.

Əgər bu preparatların kompleks istifadəsi lazımı effekt vermirsə, kortikosteroidlərin sprey formasından (NEO-rinaktiv, aldesin, bekonaze, fliksonaze, nazoneks, və s.) istifadə olunur. Bizim yığılmış təcrübələrimiz Neorinaktiv və Neorinaktiv-100 ("Alkon", ABŞ) nazal spreylərin hətta allergik rinitlərin ağır formasında da istifadəsi onun yüksək aktivliyini göstərir. Biz xəstələrdə Neorinaktiv preparatının hətta uzun müddət (4-6 həftə) tətbiqi zamanı burnun selikli qişasında morfoloji dəyişiklikləri qeyd etməmişik.

Yuxarıda qeyd etdi ki, AR reagin tipli xəstəlikdir və buna görə də xəstəliyin səbəbkar allergenlə (allergenlərlə) ilboyu və ya mövsümlü aparılan etioloji spesifik immunoterapiya mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Beləliklə, AR insanların həyat tərzinə təsir edən ən geniş yayılmış allergik xəstəliklərdəndir. AR və BA-nın sübut olunmuş sıx əlaqəsi problemin aktuallığını daha da artırır. Kliniki müşahidələrimiz sübut edir ki, AR-in müalicəsi BA-nın yaranmasına preventiv təsir göstərir və eyni zamanda yaranmış BA-nın da gedişinə müsbət təsir göstərir. Son olaraq bir də qeyd etmək istəyirik ki, müasir dərman preparatları düzgün tətbiqi AR-i effektiv nəzarətdə saxlamağa və müalicə etməyə imkan yaradır.

## ƏDƏBİYYAT

- 1.Ильина Н.И. - Consilium Medicum, 2000, т.2, №8, с.338-344; 2.Пыцкий В.И. - Тер.архив. 2000, №10, с.31-36; 3.Резикова В.А. - Леч. врач, 2001, №3, с.22-27; 4. Хайтов Р.М. в кн. "Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы". М., 2001, с.3-30; 5.Anderson H.R., Pottier A.C., Strachan D.P. - Thorax, 1992, № 47, с.537-542; 6.Bazmnik J.N., Meltzer E.O., Spector S.L. - J.Respir.Dis., 1996, N17, p.11-23; 7.Bousquet L., van Cauwenberg P., Khaltaev K. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) Pocket guide. Geneva: WHO, 2001, p.23; 8. Durham S.R. - Clin.Exp Allergy., 1988, v.28, p.20-24.

## SUMMARY

### ALLERGIC RHINITIS

*J.T.Mamedov, A.K.Agaeva, S.A.Jafarova, L.E.Gasimova*

The basic data about etiology, pathogenesis, clinic & diagnostics of allergic rhinitis are resulted in the article. Modern methods of treatment of various degrees of severity of an allergic rhinitis are analysed. Also given results of own observations and treatments of patients. High probability of transition of allergic process from upper to lower respiratory ways with formation of bronchial asthma is underlined.

\*\*\*



## QEYRİ-KLOSTRİDİAL ANAEROB PERİTONİTDƏ SU-DUZ MÜBADİLƏSİNİN VƏ QƏLƏVİ-TURŞU BALANSININ DİNAMİKASI

S.Ə.Hüseynov

Akad. M.Ə.Mirqasımov ad. Respublika Klinik xəstəxanası, Bakı ş.

Qeyri-klostridial anaerob peritonitin etio-patogenezinin öyrənilməsi istiqamətində aparılan tədqiqatlar bəzədə yaxın və uzaq xaric tibb ədəbiyyatlarında müəyyən məlumatların olmasına baxmayaraq, onun müalicəsinin nəticələri ürəkaçan deyil, əksər müəlliflərin məlumatlarına görə ölüm 10-80%-ə çatır [1, 3, 7].

Su-duz mübadiləsinin tədqiqinə həsr edilmiş çoxsaylı elmi işlərə baxmayaraq, peritonitin patogenezinin araşdırılmasında ən çox fikir müxtəlifliyi də elə buradadır. Belə ki, bir sıra alimlər peritonitlərdə hipokaliemiyanı, digərləri, əksinə, hiperkaliemiyanı müşahidə etdiklərini, bir qrupu da, ümumiyyətlə, su-duz mübadiləsində elə bir dəyişiklik qeyd etmədiklərini bildirirlər [1]. Savçuk B.D. (1979) peritoniti olan xəstələrdə elektrolit mübadiləsində ciddi dəyişiklik aşkar etmişdir [5].

Bununla bərabər, peritonit zamanı elektrolitlərin ekskresiyası bəzədə ədəbiyyatda fikir ayrılığı yoxdur, hamılıqla belə xəstələrdə kaliumun çox miqdarda itirilməsi və natriumun orqanizmdə tutulub qalmasının mövcudluğu qəbul edilmişdir. Digər tərəfdən hüceyrədaxili kaliumun natrium kationları ilə əvəz edilməsi baş verir.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Biz öz tədqiqatlarımızda əsas qrupda 70, nəzarət qrupunda 60 diffuz və yayılmış peritonitli olan xəstələrin plazmasında, eritrositlərində və sidiyində əsas kationların dinamikasını öyrənmişik. Tədqiqatlar Kodak DT-60 analizatorundan (ABŞ) istifadə edilməklə aparılmışdır. Əldə edilən nəticələr cədvəl-1 də əks etdirilmişdir. Elektrolitlərin tədqiqatı peritonitli xəstələrdə plazmada hər gün, eritrositlərdə və sidikdə isə günəşin aparılmışdır (əməliyyatdan əvvəl və əməliyyatdan sonrakı 3, 5, 7 və 11-ci günlər, korreksiyaedici müalicə fonunda) [1].

Nəticələr Student metodu və Mann-Uiitni qeyri-parametrik meyarları vasitəsilə statistik işlənmişdir.

**NƏTİCƏ VƏ MÜZAKİRƏ.** Analizlərin nəticəsi göstərdi ki, hər 2 qrup xəstələrdə birinci 2 gündə kalium plazmada yüksəlir və 3-cü gündən etibarən hiss olunan dərəcədə 6-cı və 7-ci günlərə qədər enərək, sonradan normaya düşür, eyni zamanda natriumun səviyyəsi plazmada ilk günlərdə aşağı düşürsə də, kritik ölçülərə çatmır. Qanda kalium ionlarının səviyyəsi bütün müşahidələr boyu aşağı olub, 10-11-ci günlər normaya düşür. Cədvəl 1-dən görüldüyü kimi qeyd olunan dəyişikliklər əsas qrupda nəzarət qrupuna nisbətən daha nəzərəçarpacaq olub, QKAP-nin su-duz mübadiləsini tənzimləyən orqanlar üzərində toksiki təsiri ilə bağlıdır.

Peritonitli xəstələrdə mineral mübadiləsinin patofizioloji əsaslarını belə izah etmək olar: əsas və daha mobil hüceyrə kationu kaliumdur. Y. Oşatskiy (1967) və A.U. Uilkinson (1974) təsdiq edirlər ki, 98% kalium digər ionlarla əvəz oluna bilər [4,6]. İltihab prosesi nəticəsində toxumalarda hidrostatik tarazlıq pozulur və mobil olan kalium ionları hüceyrəni tərk edərək natrium və ya hidrogen ionları ilə əvəz olunurlar (anaerob qlikoliz şəraitində). Digər tərəfdən hüceyrələrin massiv dağılmasından külli miqdarda kalium ionu azad olur (bunu qarın boşluğundan alınmış ekssudatda iltihabın dərəcəsinə uyğun artmış kaliumun səviyyəsi də təsdiq edir). H.B. İsayev və b. (1994) məlumatlarına görə peritonit zamanı iltihablı qarın boşluğu ekssudatında və mədə şirəsində kaliumun miqdan plazmadakından 2 dəfə çoxdur, əgər buraya kaliumun artmış şəkildə bağırsağın mənfəzinə keçməsinə də əlavə etsək, o zaman peritonit zamanı hipokaliemiyanın mexanizmi tam aydın olar [1].

Böyrək kanalcıqlarında reabsorbsiyanın pozulması baş verdiyindən, güman etmək olar ki, natrium ionları kaliumla əvəz edilərək sidiklə xaric olunur ki, bunu da biz sidiyin analizində qeyd edirik.

Betəlliklə, iltihabi prosesin əvvəlində hüceyrədəki "kaliumun yuyulması" nəticəsində qana keçməsi onun toxumada nisbi defisitinə, lakin plazmada hiperkaliemiya səbəb olur. Sonradan kaliumun sidiklə artmış şəkildə xaric edilməsi, qanına yığılan ekssudatla itirilməsi, bağırsaqdan və mədədən (qusma) xaric olması tam hipokaliemiya gətirib çıxarır. Orqanizm üçün bu kationun qiyməti həmişə məlumdur. Təkcə onu qeyd etmək ki, kalium sinir impulslarının nəql edilməsində əvəzolunmaz rol oynayır. Bir çox tədqiqatçılar əbəs yerə bağırsağın pəzinin səbəbini hipokaliemiya olduğunu demirlər [1, 2].

Əgər qeyd edilən fikirlərə əsaslansaq, belə xəstələrdə "qüsurlu dövrən" əmələ gəlməsini

qəbul etməliyə: hipokaliemiya bağırsağ parezi törədir, sonuncu da hipokaliemiya.

Cədvəl 1-dən göründüyü kimi hər 2 qrup peritonitli xəstələrdə natriumun plazmada səviyyəsi əhəmiyyətsiz dərəcədə azalır və sidiklə ekskresiya da bir qədər azalmış olur, bu dəyişikliklər əsas qrupa daxil olan xəstələrdə daha hiss olunan səviyyədə qeyd edilir.

**Cədvəl 1. Peritonitli xəstələrdə elektrolit mübadiləsinin göstəricilərinin müqayisəli dinamikası (M±m) p<0,01**

Tədqiqatın Vaxtı	Qruplar	Kalium			Natrium		
		Plazmada (mmol/l)	Eritrositlərdə (mmol/l)	Sidikdə (mmol/sutka)	Plazmada (mmol/l)	Eritrositlərdə (mmol/l)	Sidikdə (mmol/sutka)
Norma		4,32±0,03	138,0±4,5	45,5±2,3	142,2±0,48	16,2±2,0	134,7±9,8
Əməliyyatdan Dövr	Ə	4,38±0,05	86,5±0,52	-	139,92±0,86	25,8±0,53	-
	N	4,34±0,02	96,6±0,64	-	140,5±0,12	22,6±0,43	-
Əməliyyatdan Sonrakı dövr: I sut.	Ə	4,66±0,6	86,68±0,26	87,65±2,64	118,8±0,39	27,1±0,36	60,2±2,51
	N	4,42±0,04	98,8±0,42	102,4±2,42	129,9±0,66	25,5±0,52	73,2±2,41
III sut.	Ə	4,10±0,07	86,15±0,47	71,3±2,14	136,4±1,06	27,5±0,42	76,9±2,81
	N	4,16±0,02	108,2±0,58	64,2±2,2	138,5±1,02	24,6±0,55	82,5±2,25
V sut.	Ə	3,81±0,07	86,82±0,54	48,1±1,79	139,4±1,22	27,5±0,43	122,4±2,17
	N	4,29±0,05	116,4±0,62	45,3±1,63	140,3±1,08	26,4±0,27	129,2±1,12
VII sut.	Ə	3,96±0,06	87,82±0,46	42,5±1,56	139,6±1,34	26,4±0,48	114,6±4,42
	N	4,18±0,04	128,6±2,2	43,6±1,23	142,4±0,52	20,2±0,32	132,3±2,64
IX sut.	Ə	4,16±0,05	89,8±0,80	40,4±1,68	140,1±1,06	26,1±0,42	138,6±4,27
	N	4,28±0,04	134,6±2,6	43,2±1,2	142,4±0,62	17,5±1,6	133,6±6,5

Qeyd. 1. Ə-əsas qrup,  
2. N-nəzarət qrupu.

Peritonit zamanı natriumun orqanizmdə ləngiməsi bir sıra müəlliflər tərəfindən müdafiə faktoru kimi qəbul edilir, belə ki, aldosteron ifrazının artması ilə orqanizmdə osmotik təzyiqli saxlamağa çalışır. "Natrium hormonu" sayılan aldosteron böyrək kanalçıqlarında natriumun reabsorbsiyasını sürətləndirir [7].

Bizim əldə etdiyimiz nəticələr göstərir ki, peritonitli xəstələrdə kalsiumun qandakı miqdarı normadan az olur. Əgər nəzərə alsaq ki, kalsiumun plazmadakı miqdarı orada olan albuminlərin səviyyəsindən və qanın pH-dan asılıdır, o zaman qəbul etməliyə ki, kalsiumun səviyyəsində olan defisit albuminin defisiti ilə paralel olaraq azalacaqdır. Kalsiumun albuminə bağlanması isə pH-a bağlıdır, asidoz olduqda albuminə bağlanma azalır və ionizasiya olan kalsium artır, alkaloz halında isə kalsium azalır.

Albuminin suyu saxlama qabiliyyətini bilərək belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, iltihabi proseslərdə elektrolit mübadiləsinin pozulması zülal mübadiləsinin pozulmasından sonra ikincili olaraq baş verir. Göstərilən zülal mübadiləsi dəyişiklikləri qələvi-turşu balansının (QTB) vəziyyətinə böyük təsir göstərir.

Tədqiqatlarımızdan əldə etdiyimiz nəticələri analiz edərkən aydın oldu ki, əməliyyatdan sonra 1-ci sutka istisna olmaqla sonrakı günlərdə QTB-nin göstəricilərini sistemləşdirmək mümkün olur və statistik olaraq düzgün deyil. Digər tərəfdən əməliyyatdan sonrakı dövrdə aparılan intensiv korreksiyaedici infuzion terapiya öz təsirini göstərdiyindən, bu dövrdəki QTB daha çox həkimin müalicəsinin adekvat olub-olmamasını əks etdirir, nəinki heqiqi QTB-ni. Ona görə də xəstələrdə QTB-nin səviyyəsinin analizində əməliyyatdan sonra birinci günün göstəricilərindən istifadə etmişik (cədvəl 2).

Cədvəl 2-dən göründüyü kimi QTB göstəricilərinin dəyişməsinə uyğun olaraq biz xəstələri 4 qrupa bölmüşük: sub- və dekompenasiya olunmuş asidoz, sub- və dekompenasiya olunmuş alkaloz.

Əsas qrupdakı 127 xəstədən 55-i (43,3%) subkompensasiyalı qazlı alkaloz və 17 (13,4%) xəstə dekompenasiya olunmuş metabolik alkalozla qəbul olmuşdur. Nəzarət qrupunda bu göstəricilər 52% və 4% təşkil edirdi.

Subkompensasiya edən metabolik asidozla əsas qrupda 47 (37%) xəstə və dekompenasiya

**Cədvəl 2. Qeyri-klostridial anaerob peritonitdə qələvi-turşu balansının dinamikası (M±m) p<0,05**

Qələvi-turşu balansının göstəriciləri	Asidoz		Alkaloz	
	Subkompensə olunmuş Ə- 47 (37%) N- 40 (40%)	Dekompensə olunmuş Ə-8(6,3%) N-4 (4%)	Subkompensə olunmuş Ə-55 (43,3%) N- 52 (52%)	Dekompensə olunmuş Ə- 17(13,4%) N- 4 (4%)
pH	7,29 ± 0,006	7,22 ± 0,008	7,46 ± 0,005	7,57 ± 0,007
pCO <sub>2</sub>	43,2 ± 1,62	52,48 ± 1,62	33,55 ± 1,01	40,05 ± 1,65
BS	20,47 ± 0,52	18,47 ± 0,86	25,56 ± 0,84	30,21 ± 1,42
BB	41,66 ± 1,02	37,48 ± 0,64	50,05 ± 0,92	55,03 ± 1,90
BE	3,72 ± 0,41	7,96 ± 0,92	2,72 ± 0,21	6,66 ± 0,86

Qeyd: 1. Ə-əsas qrup,  
2. N-nəzarət qrupu.

ilə 8 (6,3%) xəstə var idi, nəzarət qrupunda, müvafiq olaraq, 40% və 4% xəstə göstərilən asidozla qəbul olunub.

QTB-nin peritonitin ağırlığına nisbətində gəldikdə qeyd etməliyik ki, dekompensasiya peritonitin terminal fazası üçün xarakterik idi. Peritonitin toksiki və reaktiv fazalarında (hər 2 qrupda), əsasən, QTB-nin subkompensasiya olunmuş dəyişikliyi, terminal fazada isə dekompensasiya olunmuş formasını müşahidə edirik. Əsas qrupda bu göstəricilərdən nəzarət qrupuna nisbətən dekompensasiya vəziyyətinin bir qədər çox olduğunu qeyd etmişik.

Bizim tədqiqatlarımızın nəticələri formal olaraq peritonit zamanı QTB-nin turşuluğa doğru dəyişməsinə söyləyən əski fikrə zidd gəlsə də, bufer sistemlərinin hüceyrədaxili və hüceyrəxarici mayelərdə intensiv iltihabi proseslər fonunda gərgin vəziyyəti ilə tamamilə izah edilə bilər. Məlumdur ki, qanda orqanizmdə mövcud olan oksidləşmə-bərpa proseslərinin normal getməsinə təmin edən bir sıra qələvi buferlər mövcuddur (karbonatlar, fosfatlar və proteinatlar). Praktik olaraq əsas əhəmiyyət kəsb edən karbonat buferidir (ən mobil və tədqiq edilməsi asan olan). Karbonatların ehtiyatı karbon turşusunun (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) hidrogenə və HCO<sub>3</sub>-ə dissosiasiyası vasitəsilə bərpa olunur [4]. Bu zaman hüceyrədəki kalium hidrogen ionu ilə əvəz olunur və hiperkaliemiya alkalozla müşahidə olunur. Baş çox güclü qələvi olan HCO<sub>3</sub> necə olur? Alkaloz əvəzinə nə üçün hiperkaliemiya fonunda asidoza aşkar meyillilik olur? Düzdür, böyrəklərdə kaliumu hidrogen əvəz edəndə duz turşusu əmələ gəlir, amma onun səviyyəsi çox cüzi olduğundan asidoza səbəb ola bilməz. Digər tərəfdən anaerob qlikolizdən törəyən turşu xarakterli maddələr (süd və piroüzüm turşuları) xəstəliyin ilkin dövründə az miqdarda olsa da, qanda və hüceyrələrdə qalırlar.

Bir sıra tədqiqatçıların fikrinə görə kaliumu əvəz edən hidrogen ionları karbon, fosfat turşularının, proteinlərin eyni vaxtda dissosiasiyası zamanı əmələ gəldiyindən bu proses zəif turşu, amma çox güclü qələvilik yaradır [1, 4]. Karbon turşusunun müşahidə edilən parsial artması deyilənə dolayısi ilə sübut edir. Deməli xəstəliyin ilkin vaxtlarında müşahidə edilən mülayim asidoz, QTB-ni normallaşdırmaq üçün orqanizmin kompensator ehtiyatlarının səfərbər edilməsini əks etdirir. Sonradan QTB-ni korreksiya etmək üçün orqanizm ağciyərlər, qaraciyər, böyrəklər, mədə-bağırsaq traktı kimi çox güclü sistemləri işə cəlb edir. Baş verən kompensator hiperventilyasiya orqanizmi yığılan karbon qazından azad edir (hətta onu daha çox xaric edərək toxuma asidozuna yardım edir). 55 xəstədə bizim tərəfimizdən aşkar edilən tənəffüs alkalozu deyilənləri bir növ sübut edir.

Eyni zamanda ağciyərlər tərəfindən artıq miqdarda xaric olan CO<sub>2</sub> ilə bərabər toxumalardan heç də ondan geri qalmayan sürətlə hüceyrə kaliumunun "yuyulması" və hidrogenlə əvəz olunması gədir ki, nəticədə toxumalardakı asidoz dərinləşir.

Ağciyərlərdən artmış CO<sub>2</sub>-nin xaric olması fonunda plazmada gəldikcə artan bufer qələviləri QTB-ni alkaloz tərəfə dəyişməyə sövq edir. Güman etmək olar ki, proteinatların bu artımı, əsasən, qamma-qlobulinlər səviyyəsində baş verir ki, bu da özünü progressivləşən disproteinemiya ilə göstərir.

Alkalozun baş verməsində qanda ammoniyakın toplanması da az rol oynamır (bu barədə zülal mübadiləsində behs etmişdik). Qeyd edilən faktorların birgə təsiri nəticəsində mövcud olan qazlı alkaloz tədricən öz yerini metabolik alkalozla verir, bu özünü pCO<sub>2</sub> göstəricilərinin normaya

(38,80±1,58 mm c. süt.) dönməsində və qanın bufer sistemlərinin maksimum gərginləşməsini ifadə edən bufer qələvilərinin xeyli artmasında (BB 53,85±1,63 mekv/l) göstərir. Lakin bufer sistemləri qısa vaxt ərzində azaldığından qanın pH-ı yenidən aşağı düşür. Belə asidoz qana külli miqdarda anaerob qlikoliz məhsullarının yığılmasından, metabolik xarakter daşıyır. Nəticədə yenidən baş verən asidoz artıq açıq dekompensasiyaya doğru meyli edir ki, bu da xəstəliyin çox ciddi ağır dərəcəsinə dəlalət edir. Bunlar bizim tədqiqatlarda da öz əksini tapır: bizim dekompensasiyalı asidozlu 8 xəstənin hamısı peritonitin terminal fazasında idilər. Reaktiv və toksiki fazalarda heç bir xəstədə dekompensasiya olunmuş asidoz qeyd edilməmişdir.

Bizim tədqiqatlardan əldə etdiyimiz nəticələr QKAP zamanı xəstələrdəki QTB-nin pozulmasının patogenezini yuxarıdakı kimi izah edir.

#### ƏDƏBİYYAT

1. Исаяев Г.Б., Алиев С.И. Перитонит. Баку, Азербайджанское государственное издательство, 1994, 312с.;
2. Кузин М.И. Перитонит. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. М., Медицина, 1986, с. 328-370;
3. Мартов Ю.Б., Подолженский С.Г., Кирковский В.В., Щастный А.Т. Распространенный перитонит. Москва, "Трида-Х", 1998, 142 с.;
4. Ошанин Я. Патофизиология хирургических заболеваний. Варшава, 1967;
5. Савиных Б.Д. Гнойный перитонит. М.: Медицина, 1979, 191с.;
6. Уильямсон А.У. Водно-электролитный обмен в хирургии. М., 1974;
7. Sayek I., Çoker A., Sökmen S. Cerrahi infeksiyon. Ankara, Öncü Basımevi, 2000, p. 575.

#### SUMMARY

#### DYNAMICS OF A WATER-SALT EXCHANGE AND ACID-ALKALINE BALANCE AT THE NON-CLOSTRIDIAL ANAEROBIC PERITONITIS

*S. A.Huseynov*

The purpose of research was to study features of dynamics of a water-salt exchange and acid-alkaline balance (AAB) at the non-clostridial anaerobic peritonitis.

\*\*\*

#### ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

*Э.А.Алиева*

*НИИ Клинической Медицины им. акад. М.А.Топчибаева, г.Баку*

Одним из важных факторов в лечении тяжелого контингента больных с перитонитом является комплексная интенсивная терапия.

Основные принципы интенсивной терапии при перитоните и энтеральной недостаточности в раннем послеоперационном периоде заключаются в воспалении ОЦК и устранения водно-электролитных нарушений, улучшении реологических свойств крови и микроциркуляции, борьбе с тканевой и циркуляторной гипоксией, антибактериальной и противовоспалительной терапии, восполнение энергетических и пластических потребностей организма, борьбе с эндогенной интоксикацией и токсемией, улучшении метаболизма клетки и стабилизации цитоплазматических мембран, иммунотерапии иммунорекции, коррекции нарушений сердечно-сосудистой, легочной и других систем.

Эффективность действия интенсивной терапии при перитоните, зависит от количества уменьшения эндогенных микроорганизмов в брюшной полости и в просвете тонкого кишечника и от устранения энтеральной недостаточности [5, 6].

С этой целью нами предложен новый метод санации и дренирования брюшной полости и угольно-минеральный адсорбент УМ-5 для энтеродетоксикации [1, 2, 3].

Для санации и дренирования брюшной полости Азербайджанская Национальная Академия Наук специальное опытно-производственное конструкторно-технологическое бюро по комплексному производству минерального сырья, синтезировал поливинилпирролидоновую пленку с антибактери-

альным свойством в виде "мешка" припаянным по верхнему и нижнему краю микроиригаторов для введения и выведения антисептических жидкостей и антибиотиков. (Свидетельство об изобретении №2001 от 03.08.2001 год). Угольно-минеральный адсорбент УМ-5 для энтеродетоксикации приготовлен в НИИ Нефтехимических Процессов Академии Наук Азербайджана (Свидетельство об изобретении №2000.02 от 12.2000 год).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** При выборе объекта для экспериментального исследования мы руководствовались данными литературы, о том, что анатомия, физиология и морфологическое строение брюшины тонкого кишечника человека и собаки наиболее близки между собой (4).

Поэтому в соответствии с основными задачами исследования эксперименты выполнены на 40 беспородных собаках обоего пола, массой 10-18 кг, в возрасте 5-6 лет. Из них 33-и собак входили в основную группу, а 7-м собак в контрольную группу.

Наркотизацию экспериментальных собак проводили путем внутривенного введения 5%-25 мг/кг тиопентала натрия. Лапаротомию осуществляли разрезом 10-12 см: по средней линии живота. Экспериментальный перитонит был создан путем аппендэктомии по методу Усикова Ф.Ф. с оставлением кушочка червеобразного отростка в брюшной полости и введение аутокаловой взвеси.

Комплексную интенсивную терапию мы начинали с момента дачи наркоза и операции из расчета 5 мл/кг/час. Интенсивную терапию в обеих группах проводили одинаково.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Коррекция водно-электролитного баланса наряду с инфузией полиионных растворов (Рингер-Локка, лактасол), проводилось путем введения гипертонических растворов хлорида натрия (10% растворы 30-40 мл/сутки), хлорида кальция (10% раствора 20-30 мл/сутки) под контролем показателя кальция и натрия. Для ликвидации метаболического ацидоза, сопровождающейся гипокальциемией, проводили инфузию хлорида калия 1 ммоль/кг/сут. Коррекцию ацидоза и для повышения уровня щелочного резерва, мы проводили инфузию 4% раствора бикарбоната натрия в 150-200 мл/сут.

С целью энергетического обеспечения вводили концентрированный (20-40%) раствор глюкозы с инсулином внутривенно со скоростью 1 г/час на 1 кг массы, также внутривенно вводили комплекс витаминов ВВ, аскорбиновую кислоту. Для восполнения белка проводили инфузию альбумина из расчета 1 г/кг/сут. Для улучшения реологических свойств крови и ликвидации расстройств микроциркуляции применили реологически активные низко- и среднемoleкулярные декстраны (реополиглюкин, макродекс) 5-10 мл/кг/сут, эуфиллин 2,4%-10-12 мл/сут. Для нормализации ОЦК, имеющего большое значение в возникновении микроциркуляторных расстройств, вводили высокомолекулярный декстран (полиглюкин 5-10 мл/кг/сут). С целью устранения гиперкоагуляции и предотвращения тромбоза и эмболии, после операции экспериментальным животным вводили внутривенно капельно, сочетая с инфузионной терапией гепарин в дозе 1500-20000 ед/сут.

Для предотвращения нарушений функций паренхиматозных органов, коррекцию мы проводили с помощью ингибиторов протеаз (траслол, контрикал 20-40 тысяч ед. в сутки внутривенно с физиологическим раствором), коферментных препаратов (кокарбоксилаза 50 мл/кг/сут).

С целью повышения клубочковой фильтрации и увеличения диуреза, дезинтоксикации проводили инфузии гемодеза (5-10 мг/кг/сут). Для форсирования диуреза применяли салуретики (лазикс 100 мг один раз в день внутривенно). Для восстановления перистальтики кишечника применяли 0,05% прозерин 1 мл-1-2 раз в сутки или же церукал.

Иммуннокорректирующую терапию проводили с помощью Т-активина и мелощимом (В-активин).

Антибактериальная терапия в лечении гнойных перитонитов занимает одно из ведущих мест. Первым решающим принципом антибактериальной терапии является применение препаратов высокоактивных в отношении микроорганизмов, участвующих в инфекционном процессе. Известно, что при перитоните принимают участие как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы, которые приводят к нарушению барьерной функции слизистой оболочки, прорыву бактерий и токсинов в лимфатическое и кровеносное русло. Возникающая при этом ретроградная миграция микроорганизмов из дистальных отделов кишечника в проксимальное сопровождается нарушениями пристеночного экологического баланса и трансляцией микробов через эпителиальный слой в собственную пластинку, подслизистый слой и в брюшную полость, а это приводит к интоксикации и парезу тонкого кишечника. Эффективность его зависит от ряда факторов и прежде всего от чувствительности возбудителя инфекции к назначенному антибиотику.

Поэтому антибактериальную терапию мы проводили после выявления чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Немаловажное значение также имеет уменьшение избыточной колонизации патогенных микроорганизмов в брюшной полости и в просвете тонкого кишечника, которое уменьшает интоксикацию, улучшает действие применяемой комплексной терапии.

Предложенный нами новый метод санации и дренирования брюшной полости при разлитом гнойном перитоните заключался в том, что отдельное промывание брюшной полости от петли тонкого кишечника помещенный в "мешок" из поливинилпирролидоновой пленки, петли тонкой кишки постоянно находится в асептическом растворе и со всех сторон омывается и лишается возможности прижаться к париетальной брюшине, образования абсцессов и межкишечных спаечных процессов. Кроме того, постоянно вводимый в "мешок" асептический раствор не попадая в брюшную полость, омывая со всех сторон петли тонкого кишечника способствует удалению микрофлоры и продуктов ее жизнедеятельности наружу через дренажи. Тем самым уменьшается количество микроорганизмов в брюшной полости и предотвращается действие токсических веществ на брюшину и всасывание его в кровь (3). С другой стороны применяемый нами для энтеродетоксикации новый минеральный адсорбент УМ-5, поглощает токсичные вещества, образующиеся в просвете кишки, способствует сорбции эндогенных и патогенных кишечных бактерий. Кроме детоксикационного эффекта под влиянием угольно-минерального адсорбента УМ-5 происходит связывание внутрикишечных газов, уменьшение видового и количественного состава патогенных микроорганизмов, что дает возможность устранить метеоризм и улучшить кровоснабжение стенки тонкого кишечника, морфофункциональное состояние слизистой оболочки тонкого кишечника. Тем самым способствует эффективному воздействию применяемой нами комплексной интенсивной терапии на микробные штаммы в очаге внутрибрюшной и внутримышечной инфекции.

Результаты эффективности комплексной терапии мы оценивали по состоянию биохимических, гематологических исследований крови, иммунной системы, токсичность крови, бактериологического состояния видового и количественного состава микроорганизмов в химусе и в экссудате из брюшной полости.

Результаты гематологических показателей в динамике лечения у обеих групп, показали, что у основной группы улучшение всех показателей начинается с 3-ей сутки и к 14-м суткам доходит до нормы, а у контрольной группы незначительное улучшение начинается с 14-ой сутки и то до нормы не доходит. Снижение гемоглобина при этом составлял 32,6% от нормы, лейкоциты к этому периоду оставался высоким на 83,9% от нормы, на 38% больше по сравнению от основной группы.

При биохимическом исследовании уже к 1-м суткам в основной группе, отмечается незначительное увеличение общего белка в сыворотке крови от  $60,1 \pm 0,2$  г/л до  $63,0 \pm 0,6$  г/л при исходном  $78,2 \pm 0,2$  г/л, а в контрольной группе к этому периоду отмечалось снижение данного показателя от  $69,2 \pm 0,9$  г/л до  $59,0 \pm 0,6$  г/л при исходном  $77,9 \pm 0,7$  г/л. Уже к 14-м суткам общий белок у основной группы доходит до нормы, а у контрольной группы к этому времени потеря белка составляло 13%.

Такие же изменения отмечались и в других биохимических показателях.

Исследование токсичности крови по уровню МСМ (молекул средней массы) к 1-м суткам токсичность крови у основной группы имело место незначительное, но достоверное снижение, где составлял 94,3% (от нормы), а у контрольной группы наоборот его повышение составляло 109% (от нормы). К 14-м суткам повышение токсичности крови у основной группы составлял 4,6%, а у контрольной группы 65%. То есть, уровень МСМ в основной группе был близок к норме.

При статистическом сопоставлении иммунологических данных у экспериментальных собак обеих групп в динамике лечения отмечалось улучшение иммунного статуса у основной группы, которое начинался с 3-ей сутки и к 14-м доходит до нормы. А также из 12-и показателей иммунитета, из них 10 показателей у основной группы статистически значимо отличается от контрольной группы, то есть отмечается улучшение этих показателей. Даже при проведении интегральной оценки иммунного статуса суммой индексных показателей обеих групп на 14-е сутки показал, что в основной группе отмечалось снижение суммы индексов до 23,1 относительно здоровых животных 27,6, в то время, как у собак контрольной группы сумма индексов остается высокой 37,4.

При бактериологическом исследовании в основной группе начиная с 1-ой сутки видовой и количественный состав патогенных микроорганизмов в брюшной полости и в просвете тонкого кишечника уменьшается на 79,3%. К 14-м суткам в брюшной полости обнаружен только протей 2,5%, а в хи-

мусе видовой и количественный состав микроорганизмов был в норме. В контрольной же группе к этому времени не смотря на уменьшение видового и количественного состава микроорганизмов: кишечная палочка на 18%, энтеробактерий на 30,9%, протей на 35,9%, бактероиды на 11,9% по сравнению с перитонитом через 24 часа после его создания и отсутствии стафилококка, стрептококка, клостридиума, в экссудате, все же присутствовали аэробные микроорганизмы в ассоциации с анаэробной бактерией. А это способствовало продолжению воздействия токсических веществ оставшихся микроорганизмов на брюшину и всасывание его в кровь, что ухудшал эффективное воздействие применяемой комплексной инфузионной терапии на микробные штаммы, в очаге внутрибрюшной внутрикишечной инфекции.

Анализируя результаты гематологических, биохимических, иммунологических, бактериологических исследований, токсичность крови у экспериментальных собак обеих групп можно утверждать, что применяемый нами угольно-минеральный адсорбент УМ-5 и новый метод отдельной санации и дренирования брюшной полости от петли тонкой кишки помещенный в "мешок" из поливинилпирролидоновой пленки, способствует поглощению токсических веществ, образующихся в просвете кишечника, сорбируют эндогенные и патогенные кишечные бактерии, максимизирует удаление из брюшной полости микроорганизмов и продуктов его жизнедеятельности наружу через дренажи. Тем самым уменьшают количество патогенных микроорганизмов в просвете кишечника и в брюшной полости и улучшают эффективное действие применяемой комплексной интенсивной терапии на микробные штаммы в очаге внутрибрюшной и внутрикишечной инфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Э.А. Применение полистиленового "мешка" для санации брюшной полости при экспериментальном разлитом гнойном перитоните. // Достижение медицинской науки и практического здравоохранения Азербайджана. II том, 2001, с.502-504;
2. Алиева Э.А. Влияние нового метода санации и дренирования брюшной полости на состояние клеточного иммунитета при экспериментальном разлитом гнойном перитоните. Саьламлыг. №4. Баку, 2002г, с.24-26;
3. Алиева Э.А. Применение угольно-минерального адсорбента УМ-5 для энтеродетоксикации при экспериментальном гнойном перитоните. Саьламлыг, №8, Баку, 2001, с.9-11;
4. Стручков А.И., Петров В.И., Пыжов В.С. Острый разлитой перитонит. М., Медицина, 1987, с.288-289;
5. Кригер В.Г., Линдербург А.А. Эндогенная интоксикация при перитоните. //Обзор литературы. Вестн. хирургии, 1985, №3, с.130-133;
6. Ханевич М.Д. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните и кишечной непроходимости. // Диссерт. на соиск. учен. степ. д.м.н. Санкт-Петербург, 1993, 289 с.

#### SUMMARY

#### THE WAYS OF IMPROVEMENT OF ACTION OF A COMPLEX OF INTENSIVE THERAPY AT EXPERIMENTAL PERITONITIS

E.A.Aliyeva

Used by us separate sanation of adomen from a loop thin intestine, placed in a bag from polyvinyl-pirrolidon film and new coal-mineral adsorbent CM-5 promotes to adsorbition of the toxic sustances formed in a intestine gleam, absorption indigen and pathogen colon bacillus, increases the removal of pathogen microfloras and products of their vital activity from the abdomen, thus improves action of complex intensive therapy, used by us, at experimental peritonitis.

\*\*\*

## ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИЕЙ ПРИ ИЗОМЕТРИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

*З.К.Рахманов, И.И.Исоев*

*НИИ кардиологии им. акад. Д.Абдуллаева, г.Баку*

В последние годы сформировалось мнение о том, что первичные патологические изменения возникают не в органе-мишени, а в аппарате его нервной регуляции [10]. В связи с тем, что вегетативная нервная система (ВНС) является одним из основных звеньев регуляции, своевременное выявление доклинических признаков нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с дисфункцией ВНС, к которым относятся больные вегето-сосудистой дистонией (ВСД), может способствовать не только предупреждению этих изменений, но и снижению патологии органов кровообращения взрослого населения [1].

Несмотря на то, что нарушения вегетативных механизмов регуляции могут способствовать развитию таких грозных заболеваний сердечно-сосудистой системы, как ИБС, ГЭ, различные нарушения сердечного ритма, вопросам определения начального состояния органов кровообращения у детей с ВСД в литературе не уделяется достаточного внимания [4, 8]. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с ВСД различных возрастных групп изучено неполно, а имеющиеся данные поверхностны и противоречивы.

Для определения функционального состояния сердечно-сосудистой системы при отсутствии выраженных органических изменений применяются различные нагрузочные тесты, ведущее место среди которых занимают пробы с дозированной физической нагрузкой [5, 6]. Вместе с тем, в повседневной жизнедеятельности человека, наряду с динамическими, имеют место также и изометрические нагрузки (ИМН). Однако, вопрос о влиянии вегетативной дисрегуляции на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы детей как в покое, так и в условиях изометрических нагрузок, остается не изученным.

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования явилось изучение влияния изометрической нагрузки на состояние миокарда и кардиогемодинамики у детей с ВСД.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 162 ребенка в возрасте 7-15 лет, из которых 129 детей с ВСД и 33 здоровых ребенка. Все обследованные были разделены на две возрастные группы - 7-11 и 12-15 лет. Больные с ВСД предъявляли различные жалобы: 72,5% обследованных отмечали быструю утомляемость, 46,5% - нарушение сна, 58,9% - головные боли, 76,7% - похолодание конечностей, 62,8% - изменение окраски кожи, 43,4% - повышенную потливость, 61,2% - сердцебиение, ощущение "замирания, перебоев" в работе сердца, 64,5% - одышку, затрудненное дыхание, неудовлетворенность вдохом, 22,7% - дисфункцию желудочно-кишечного тракта в виде периодически возникающих болей в животе, запоры, 3,1% - обмороки.

Для изучения состояния вегетативного гомеостаза, включающего в себя состояние исходного вегетативного тонуса (ИВТ) и вегетативной реактивности (ВР), мы использовали кардиointервалографию (КИГ), проводимую в покое и в процессе проведения пробы с ручной ИМН [2].

Изучение состояния миокарда и кардиогемодинамики проводилось методом эхокардиографии (ЭхоКГ) в М-режиме на аппарате "Mark-III" с синхронной записью ЭКГ в покое и в процессе проведения пробы с ИМН. Методика проведения пробы с ИМН у детей описана нами ранее [7]. До исследования, а также на 30 секунды и 1 минуте ИМН регистрировали артериальное давление (АД) методом Короткова, ЭхоКГ. Оценку показателей гемодинамики проводили по результатам определения частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД, конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов левого желудочка (ЛЖ), ударного (УО) и минутного (МО) объемов, фракции изгибания (ФИ), степени укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу (%S), скорости циркулярного укорочения волокон миокарда (Vef), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), удельного периферического сосудистого сопротивления (УПСС), двойного произведения (ДП). ЧСС определяли по синхронно записанной ЭКГ. Показатели КДО, КСО, УО, МО, %S, Vef, ОПСС, УПСС, ДП рассчитывали по общепринятой методике [3].

Обработка полученных результатов проводилась с использованием непараметрического метода статистики - U-критерия Уилкоксона [9]. Различия считались статистически достоверными при 5% уровне значимости.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Анализ результатов исследования показал, что у детей с ВСД, как и у здоровых, наблюдалась выраженная прессорная реакция в ответ на пробу с изометрической нагрузкой, заключающаяся в существенном увеличении АДс и АДд по отношению к исходным значениям. Степень увеличения ЧСС практически не отличалась от нарастания показателя, наблюдаемого у здоровых. В процессе ИМН, отражая возросшие потребности миокарда в кислороде, значительно увеличивалось ДП.

В процессе пробы с ИМН у детей с ВСД в обеих возрастных группах наблюдалось недостовер-



ное уменьшение КДО по сравнению с исходными значениями. Динамика показателей КДО в основной группе не отличалась от его изменений у здоровых детей, ( $p>0,05$ ).

Динамика показателей КСО в процессе ИМН была различной в зависимости от возраста обследованных с ВСД детей. Так, в 1-й группе к 60-й секунде нагрузки отмечалось недостоверное увеличение исходных показателей КСО на 1,2% ( $p>0,05$ ). Во 2-й возрастной группе динамика КСО при ИМН была более выраженной: к 60-й секунде пробы прирост средних значений показателя, по сравнению с исходными данными, составил 6,9% ( $p>0,05$ ). Результаты исследования выявили различную динамику КСО у больных и здоровых детей в ответ на ИМН. Так, если у здоровых детей величина КСО к концу ИМН недостоверно уменьшалась, то у обследованных детей с ВСД к 60-й секунде нагрузки отмечалась тенденция к увеличению данного параметра. Причём, значения КСО больных старшей возрастной группы на 60-й секунде пробы достоверно отличаются от показателей здоровых детей ( $p<0,05$ ).

При анализе результатов средние значения УО у обследованных 1-й возрастной группы, как и в группе здоровых, имели тенденцию к недостоверному уменьшению по отношению к исходным данным ( $p>0,05$ ). Во 2-й возрастной группе динамика УО отличалась от изменений данного показателя в группе здоровых. Если в контроле значения УО имели тенденцию к снижению на всём протяжении ИМН, то у детей основной группы к концу пробы средние значения показателя увеличились на 1,4% по сравнению с исходными значениями ( $p>0,05$ ).

В процессе проведения пробы с ИМН у всех обследованных детей с ВСД, как и у здоровых, наблюдалось статистически достоверное увеличение МО по отношению к исходным данным. Прирост показателей МО в 1-й возрастной группе к 30-й и 60-й секунде составил соответственно 24,8% ( $p<0,001$ ) и 21,9% ( $p<0,01$ ), а во 2-й группе - соответственно 27,6% и 27,3% ( $p<0,001$ ).

Динамика показателей ФВ при ИМН была одинаковой у всех детей с ВСД независимо от возраста, заключааясь в недостоверном уменьшении её величины по сравнению с исходными данными. Следует отметить, что динамика ФИ у детей с ВСД 1-й группы не отличалась от динамики показателя здоровых детей того же возраста. В отличие от этого, у больных старшей возрастной группы проба с ИМН приводила к некоторому снижению средних значений ФИ по сравнению с исходными данными, тогда как в контрольной группе показатели ФИ при нагрузке недостоверно увеличивались.

Такая же динамика прослеживается при анализе и другого показателя насосной функции сердца - %S. К концу ИМН исходные значения %S недостоверно уменьшались в 1-й группе на 1,9% ( $p>0,05$ ), и во 2-й группе - на 2,4%, ( $p>0,05$ ).

При проведении пробы с изометрической нагрузкой у детей с ВСД обеих возрастных групп, так же как и в группах здоровых обследованных, наблюдалось существенное увеличение показателей сократимости. Прирост средних значений Vef к 60-й секунде нагрузки у больных 1-й и 2-й группы составил соответственно 8,5% и 8,7%, ( $p<0,001$ ), по отношению к исходным данным. Следует отметить, что степень прироста Vef в ответ на нагрузку у больных с ВСД была несколько меньше, чем у здоровых детей.

В процессе ИМН у детей с ВСД обеих возрастных групп, так же как и у здоровых, наблюдалось статистически достоверное увеличение показателей работы левого желудочка по сравнению с исходными данными, ( $p<0,001$ ). Степень прироста показателей Рлж у больных практически не отличалась от таковой у здоровых. При этом следует отметить, что у детей 1-й группы как исходные показатели работы левого желудочка, так и значения показателя при ИМН, были статистически достоверно выше, чем в контроле, ( $p<0,05$ ). Достоверных различий в показателях Рлж при ИМН у больных 2-й группы и здоровых выявлено не было.

В ответ на ИМН у всех детей с ВСД к концу пробы, в отличие от здоровых обследованных, наблюдалось недостоверное увеличение исходных значений показателей периферической гемодинамики - ОПСС и УПСС, ( $p>0,05$ ).

Таким образом, в процессе пробы с ИМН у всех обследованных с ВСД детей, как и у здоровых обследованных, отмечено значительное повышение АД и увеличение работы левого желудочка. Такая реакция гемодинамики у здоровых детей обусловлена увеличением МО и усилением контрактильности миокарда на фоне некоторого уменьшения сосудистого сопротивления. У больных же с ВСД при ИМН для поддержания гемодинамики на должном уровне наряду с увеличением МО и усилением сократительной способности миокарда включаются дополнительные механизмы гемодинамической адаптации, а именно, некоторое повышение периферического сосудистого сопротивления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А. Предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний с детства - новый подход к профилактической кардиологии. Кардиология, 1987, № 7, с.5-9; 2.Бавеский Р.М., Кириллов О.И., Клёцкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. - М.: Наука, 1984, 221 с.; 3.Воробьев А.С., Бутов Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков. - С-Петербург: Спец.Литература, 1999, 422 с.; 4.Глазунов И.С. Риск сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний и его оценка при массовых обследованиях населения и в профилактических программах. Обзорная информация, 1989, № 4, 88 с.; 5.Иевев И.И., Гаджиев А.А., Рафиева С.К. Динамика эхокардиографических показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики у здоровых детей школьного возраста при субмаксимальной физической нагрузке. Педиатрия, 1994, № 3, с.94; 6.Кажорин С.В. Применение физических нагрузок для оценки тяжести и эффективности лечения гипертонической болезни. Кардиология, 1992, № 9-10, с.97-102; 7.Рахманов З.К. Состояние вегетативной регуляции органов кровообращения у детей с различными вариантами вегето-сосудистой дистонии. Сальмапыг, 2000, №10, с.25-29; 8.Роща Ю.И., Роща Т.С. Современные аспекты артериальной гипертензии и метаболического синдрома у подростков. Педиатрия, 2002, №4, с.82-86; 9.Рушнов Р. Справочник по непараметрической статистике. - М.: Финансы и статистика, 1982, 197 с.; 10.Царегородцева Л.В. Дискуссионные вопросы синдрома вегетативной дистонии у детей. Педиатрия, 2003, №2, с.103-105.

## SUMMARY

### CHANGES IN THE ECOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN CHILDREN WITH VEGETO-VASCULAR DYSTONIA IN ISOMETRIC EXERCISE TEST

*Z.K.Rakhmanov, I.I.Isayev*

The purpose of research was the study of effect of isometric exercise test on status of myocardium and cardiohemodynamics at children with vegeto-vascular dystonia.

\*\*\*

### ЗАПЫЛЕННОСТЬ ВОЗДУХА СТАНЦИЙ МЕТРОПОЛИТЕНА Г. БАКУ И ЕЕ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

*М.А.Казымов, Н.О.Назарова*

*Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку*

Тесная взаимосвязь и взаимозависимость метрополитена и городской среды определяет необходимость в настоящее время при решении проблем городского хозяйства обратить особое внимание на возможность влияния антропогенных нарушений окружающей среды на состояние воздуха станций метрополитена. При рассмотрении этого вопроса важное значение может иметь состояние запыленности воздуха станций. В связи с этим одним из направлений наших исследований явилось изучение запыленности воздуха станций Бакинского метрополитена.

Отбор проб воздуха на общую запыленность проводили на платформе станций в утренние часы дня (9<sup>00</sup>-11<sup>00</sup>) на высоте 1,5 м от пола. Пробы воздуха были отобраны электроаспиратором в течение 15 - 20 минут со скоростью 20 л/мин на беззольные аналитические фильтры АФА - ВП - 10. Анализ фильтров для оценки общей запыленности воздуха проводился общепринятыми методами [3], при которых количество пыли в мг/м<sup>3</sup> определяли весовым способом, изучали также морфологию пылинок и их дисперсность. Всего были отобраны и проанализированы 195 проб воздуха для оценки общей запыленности, для определения дисперсности просмотрено 14 проб.

Гигиеническая оценка общей запыленности воздуха станций осуществлялась сопоставлением установленных величин с ПДК пыли для атмосферного воздуха и воздуха закрытых помещений, составляющей 0,15 мг/м<sup>3</sup>.

Результаты изучения общей запыленности воздуха станций метрополитена представлены в таблице 1. Рассмотрение этих данных позволяет отметить разную степень запыленности воздуха помещений станций. При этом не прослеживается определенная закономерность в содержании пыли в воздухе помещений. Например, на станциях "Баку Совети" и "Сахил" уровень запыленности выражается в близких величинах, как на верхней части, так и на нижних участках станций. Так, в кассовом вести-

**Таблица 1. Результаты исследования запыленности воздуха на станциях Бакинского метрополитена**

Станция	Место замеров и концентрация пыли, мг/м <sup>3</sup>					
	Кассовый вестибюль			Платформа		
	Мин	макс	M ± m	мин	макс	M ± m
«Баки Совети»	0	0,50	0,25±0,04	0,25	0,50	0,33±0,04
«Сахил»	0,25	0,50	0,35±0,05	0,25	0,50	0,33±0,04
«28 Май»	0,67	1,33	0,94±0,12	0,50	0,75	0,71±0,04
«Дж.Джаббарлы»	0,17	0,67	0,37±0,01	0,50	0,75	0,67±0,03
«Гюндюк»	0	0,25	0,08±0,04*	0,25	0,50	0,46±0,03
«Н.Нариналиев»	0	0,25	0,08±0,04*	0,25	0,50	0,33±0,05
«Улус»	0,5	1,0	0,72±0,04	0,75	1,0	0,92±0,04
«М.Алиевский»	1,25	1,5	1,40±0,05	1,25	1,50	1,33±0,04
«К.Карооглы»	0,25	0,50	0,33±0,05	0,75	1,0	0,92±0,03
«Нефтячар»	0,33	1,0	0,64±0,10	1,0	1,25	1,12±0,04
«Халгал Достлуу»	0,25	0,75	0,54±0,09	0,50	1,0	0,75±0,10
«Ахмедов»	0,25	0,75	0,54±0,08	0,75	1,25	1,0±0,08
«Низами»	0,33	1,3	0,87±0,20	0,25	0,50	0,46±0,04
«20 Января»	0,67	1,0	0,72±0,05	1,0	1,67	1,33±0,11
«Аджиев»	0,67	1,0	0,78±0,05	0,33	0,67	0,56±0,06
«Исмаилчелеу»	0,25	0,5	0,29±0,04	0,33	0,67	0,42±0,09
«Эльмур Ахмедовский»	0,67	1,0	0,81±0,06	0,22	0,89	0,62±0,14

\* - исследование проводилось в дождливую погоду.

бюле запыленность колеблется в пределах 0,25-0,35 мг/м<sup>3</sup>, а на платформе обеих станций регистрируется одинаковый уровень загрязнения воздуха пылью (0,33±0,04 мг/м<sup>3</sup>). На станции «Дж.Джаббарлы» (станция глубокого заложения) запыленность воздуха достоверно (по сравнению со станциями «Баки Совети» и «Сахил») больше как в воздухе кассового вестибюля, так и на платформе. Причем, концентрация пыли на платформе этой станции почти в 2 раза больше, чем в воздухе кассового вестибюля (0,67±0,03 вместо 0,37±0,01 мг/м<sup>3</sup>; P<0,05). Значительно высокая степень запыленности определяется также на верхней и нижней части станции «28 Май» - соответственно 0,94±0,12 и 0,71±0,04 мг/м<sup>3</sup>. Загрязнение пылью воздуха станции «Низами» (глубокого заложения) также отличается от такового других станций глубокого заложения. Как видно из таблицы 1, в воздухе кассового вестибюля запыленность значительно больше, чем в воздухе платформы этой станции (0,87±0,20 и 0,46±0,04 мг/м<sup>3</sup>).

Сопоставление полученных данных с ПДК пыли в атмосферном воздухе (0,15 мг/м<sup>3</sup>) позволяет отметить, что если концентрации пыли на станциях «Баки Совети» и «Сахил» превышают ПДК в 1,67 - 2,33 раза, то в воздухе кассового вестибюля и платформы станции «28 Май» это превышение составляет соответственно в 6,27 и 4,73 раза, на тех же участках станции «Низами» - соответственно в 5,80 и 3,07 раз.

Анализ приведенных данных показывает, что на станциях глубокого заложения отмечается разная степень запыленности. Можно предположить, что в этом различии немаловажное значение имеет район размещения станции, степень загрязнения атмосферного воздуха района, количество пассажиров и т.д. Так, станции «28 Май» и «Низами» находятся в относительно загрязненных районах города и этими станциями пользуются в основном пассажиры, приезжающие из периферии городской агломерации. Возможно, этим объясняется достоверно высокая концентрация пыли в помещениях этих станций по сравнению со станциями «Баки Совети» и «Сахил» аналогичного типа. Подтверждением этого предположения является также тот факт, что на этих станциях («28 Май» и «Низами») воздух кассового вестибюля загрязняется больше, чем воздух платформы.

Запыленность воздуха станций мелкого заложения существенно не отличается от таковой станций глубокого заложения. Вместе с тем, в характере запыленности этих станций прослеживается он-

Таблица 2. Показатели дисперсного состава пыли на станциях Бакинского метрополитена

Станция, место измерен	Размеры частиц, в %				
	до 2 мкм	3 – 4 мкм	5 – 7 мкм	8 – 10 мкм	более 10 мкм
«Баки Совети» кассовый вестибюль	56	27	10	2	5
платформа	42	19	21	8	10
«28 Мая» кассовый вестибюль	66	20	11	1	2
платформа	53	13	16	9	9
«Издакчи» кассовый вестибюль	60	22	11	4	3
платформа	57	22	10	8	3
«Инджамали» кассовый вестибюль	61	22	8	3	6
платформа	49	19	14	6	12
«М.Азизбеков» кассовый вестибюль	62	20	11	4	3
платформа	62	14	16	5	3
«20 Января» кассовый вестибюль	54	26	8	7	5
платформа	67	10	8	10	5
«Халглар Достлугу» кассовый вестибюль	56	21	12	6	3
платформа	50	15	18	5	12

ределённая специфика. Так, из таблицы 1 видно, что на станциях "Улдуз", "К.Карасв", "Халглар Достлугу", "Ахмедлы", "20 января" и "Иншаатчылар" отмечается одинакового характера запыленность воздуха: в воздухе кассового вестибюля запыленность достоверно меньше, чем в воздухе платформы и во всех случаях превышает ПДК пыли в атмосферном воздухе и в воздухе закрытых помещений. Например, на станции "К.Карасв" запыленность воздуха платформы около 3-х раз превышает таковой в воздухе кассового вестибюля (соответственно  $0,92 \pm 0,03$  и  $0,33 \pm 0,05$  мг/м<sup>3</sup>;  $P < 0,05$ ). Следует отметить, что степень пылевого загрязнения воздуха платформы у ряда выше перечисленных станций молкого заложения колеблется в значительно высоких пределах: на станциях "Улдуз", "Нефтчиляр", "Ахмедлы", "20 Января" этот уровень составляет 0,92 до 1,33 и превышает ПДК в 6,13-8,87 раз.

Рассмотрение этих данных позволяет отметить, что если на запыленность воздуха помещений станций влияет загрязненность окружающей среды, атмосферного воздуха и поток пассажиров, то высокий уровень запыленности должен регистрироваться на верхних участках станций (преимущественно воздух кассового вестибюля). Такая закономерность прослеживается на станциях "Эмляр Академиясы" (запыленность воздуха кассового вестибюля и платформы составляет соответственно  $0,81 \pm 0,06$  и  $0,62 \pm 0,14$  мг/м<sup>3</sup>), "Аджеми" (соответственно  $0,78 \pm 0,05$  и  $0,56 \pm 0,06$  мг/м<sup>3</sup>), "М.Азизбеков" (соответственно  $1,40 \pm 0,05$  и  $1,33 \pm 0,04$  мг/м<sup>3</sup>). Предположение о важной значимости пассажиропотока и загрязненного атмосферного воздуха в запыленности помещений метрополитена согласуется с теми фактами, что, во-первых, большой пассажиропоток на станции "М.Азизбеков", состоящий в основном из пригородного населения вносит значительное количество пыли на станцию, в результате чего запыленность воздуха кассового вестибюля этой станции доходит до  $1,40$  мг/м<sup>3</sup> и превышает ПДК в 9,33 раза. Во-вторых, измерение запыленности воздуха в кассовом вестибюле станций "Гянджлик" и "Н.Нариманов" в дождливую погоду, установило самый минимальный уровень общей запыленности, составляющей  $0,08$  мг/м<sup>3</sup>. Что касается вопроса о причине высокой запыленности воздуха платформ по сравнению с таковой кассового вестибюля некоторых станций ("Улдуз", "К.Карасв", "Нефтчиляр", "Халглар Достлугу", "Ахмедлы", "20 Января", "Иншаатчылар"), то, возможно, здесь имеет место неудовлетворительная уборка платформы, поступление вентиляционной системой недоочищенного воздуха и пылеобразование в тоннелях при движении поездов. Последнее предположение согласуется с результатами исследований [1], доказавшими, что пылеобразование на платформе станций в основном связано с поршневым эффектом движения поездов.

Как известно, в оценке опасности запыленности воздуха для здоровья людей важное значение имеет дисперсность пылевых частиц. Как и следовало ожидать, на станциях метрополитена регистри-

рутся мелкодисперсная пыль. Из таблицы 2 видно, что пылевые частицы размером до 2 мкм в кассовом вестибюле составляют 54-66%, а на платформе - 42-62%. Если принимать во внимание тот факт, что в массовой концентрации аэрозоля пылинки размером до 5 мкм относятся к мелкодисперсной фракции, то по зарубежным стандартам [2] от 65 до 86% пылинок, встречающихся в воздухе станций метрополитена, относят к респираторной пыли. Что касается дифференциации пыли по дисперсному составу, встречающейся на различных станциях, то нами не были установлены существенные различия.

Таким образом, исследования запыленности воздуха станций метрополитена показали, что массовая концентрация пыли, превышающая допустимых величин, встречается в кассовом вестибюле и на платформе большинства станций. Преимущественно мелкодисперсные пылинки способны длительное время находиться в воздухе и попадать в глубокие отделы дыхательной системы. Состоящая, в основном, из глины и различных минералов пыль, попадая в дыхательные пути, может оказывать раздражающее действие и спровоцировать развитие патологий дыхательной системы [5, 4].

Учитывая характер распространения и уровень витающей пыли в воздухе помещений, можно отметить об умеренной запыленности воздуха станций метрополитена. В связи с этим и с целью уменьшения загрязнения воздуха рабочих помещений станций, предлагается осуществление следующих мероприятий, направленных на снижение уровня общей запыленности воздуха станций:

- 1) для снижения запыленности воздуха на верхних участках станций (предупреждения вноса пыли пассажирами) следует установить щеточные коврики у входа с регулярным увлажнением;
- 2) увеличить частоту влажной уборки помещений (для этого использовать механические уборочные машины);
- 3) повысить эффективность вентиляционных систем;
- 4) осуществлять озеленение близлежащих к входу территорий;
- 5) воздухозаборные вентиляционные колодцы установить на хорошо защищенных от пыле-газовой смеси местах района размещения станций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гофмеклер В.А., Грибанов О.И., Игумнов А.С. и соавт. Некоторые данные о воздушной среде и водоснабжении метрополитена. - Гигиена и санитария. - 1979, № 4. - с. 68-69; 2. Козлов Д.Н., Кузнецов А.Н., Туринский И.И. Дисперсный состав пыли как критерий патогенности аэрозольного загрязнения воздуха. - Гигиена и санитария. - 2003, №1. - с. 45-47; 3. Руководство к лабораторным занятиям по гигиене труда. Под редакцией Израэльсона З.И., Тарвенко Н.Ю. - М., "Медицина". - 1981. - 432с.; 4. Brenner S.A., Anderson H.R., Atkinson R.W. et al. Short-term associations between outdoor air pollution and mortality in London. - Occup Environ Med. - 1999, № 4. - p.237-244; 5. Hadoog W., Stiller-Winkler R., Idel H. Immunological alterations in sera of persons living in areas with different air pollution. - Toxicology Lett. - 1996. № 88. - p.147-153.

#### SUMMARY

### DUST CONTENT OF AIR OF STATIONS OF UNDERGROUND OF BAKU AND ITS HYGIENIC ESTIMATION

*M.A.Kazimov, N.O.Nazarova*

At a hygienic estimation of air medium of stations of the Baku underground the relevant place is retracted to a condition of a dust content of air on places of stay, both passengers, and staff of stations. The researches were conducted on stations of small-sized and steep location. The hygienic estimation of parameters a condition of a dust content of air of stations implemented confrontation of the obtained data, as with the available standards. The distinctions in parameters of stations of small-sized and steep location in miscellaneous seasons of year are established.

• • •

## YUMŞAQ TOXUMALARIN QEYRİ KLOSTRİDİAL ANAEROB İNFEKSİYALARINDA YARALARIN SANASIYASI

E.B.Mirzəyev

Akad.M.Ə.Mirqasımov adına Respublika Klinik xəstəxanası, Bakı ş.

Kəskin jərrahi infeksiyalardan yumşaq toxumaların qeyri klostridial anaerob infeksiyalarının (YTQKAİ) daha ağır intoksikasiya ilə, yüksək letallıqla müşahidə olunması son vaxtlar jərrahların diqqətini daha çox cəlb etməkdədir [1, 3, 6].

R.Steynler və həmmüə. [4] oksigenə olan həssaslığa və tolerantlığa görə anaerobları 3 qrupa bölür:

1. Aerotolerant anaeroblar - aqar səthində oksigenin konsentrasiyası 0,5%-dən artıq olduqda bu mikroorqanizmlər öz inkişafını dayandırır.

2. Oblıqat anaeroblar - oksigen olan mühitdə 1 dəq. ərzində məhv olan mikroorqanizmlərdir.

3. Fakültativ anaeroblar - bu mikroorqanizmlər molekulyar oksigen istifadə edir və ona görə də oksigen olan və olmayan mühitdə yaşayırlar.

Həmçinin həmin xassələrinə görə Y.G.Morris (1980) anaerobları 2 qrupa bölür: jiddi və mülayim anaeroblar. Jiddi anaeroblar oksigenə qarşı həssaslığına görə mülayim anaeroblara nisbətən daha həssasdırlar [5].

Mülayim anaeroblar oksigenin 2-8% konsentrasiyasında inkişaf edə bilirlər. Bunlara aşağıdakı klinikı vəjib anaeroblar aiddir: B.Fragilis, B. Melaninogenicus, Fusobacterium, nucleatum, cl.novii, peptococcus və b. Bu bakteriyalar təbii mühitdə həyat qabiliyyətlərini 60 dəq-dən 90 dəq-yə kimi saxdayırlar.

YTQKAİ-nın jərrahi müəlijesində geniş lampas kəsiklər aparılmasında əsas məqsəd yara səthinin oksigenlə təması artırmaq və beləliklə anaerob mikroorqanizmlərin məhvə nail olmaqdır. Lakin patoloji prosesdə aerotolerant anaerob mikroorqanizmlər iştirak etdikdə havada olan oksigenin parsial təzyiqi bu mikroorqanizmləri məhv etmir, ona görə də aparılan bütün sanasiya üsulları heç bir effekt vermir [2]. Hiperbarik oksigenasiya üçün isə xüsusi kameralar, şərait və ixtisaslaşdırılmış mütəxəssislər lazımdır. Bu nöqtəyi nəzərdən işin məqsədi YTQKAİ-da kompleks müəlijeni tək milləşdirməkdə müəlijenin nətiyələrinin yaxşılaşdırılmasından ibarət olmuşdur.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** 1994-2002-ji illər ərzində RKX-nın irinli-septik jərrahiyyə şöbəsində YTQKAİ diaqnozu ilə 120 xəstə müəlije olunmuşdur. Bunlardan 60 xəstə nəzarət qrupu olmuş, qəbul edilmiş ənənəvi metodla müəlije olunanlardır, 60 xəstə isə əsas qrup olmuş bizim təkliif etdiyimiz üsulla müəlije olunanlardır.

54 (45%) xəstə qadın, 66 (55%) xəstə kişi olmuşdur. Yaş həddi 17 yaşdan 82 yaşa kimi olmuşdur. Orta yaş həddi əsas qrupda 44,8±3,12 yaş, nəzarət qrupunda isə 46,3±2,9 yaş olmuşdur.

Bütün xəstələrə tam klinikı, laborator, instrumental müayinələr aparılmışdır: Yaranın gediyini dinamikada izləmək üçün xəstələrin bədən temperaturu, ağrı sindromunun intensivliyi, yaranın ölçüsü (planimetriyası), yara ətrafı hiperemiya və ödemin keçmə müddəti, sitoloji müayinələr, morfoloji müayinələr, yaranın nekrotik toxumalardan təmizlənmə müddəti, epitelizasiyanın eməle gəlmə müddəti, 1 ml yara eksudatında mikrobların səpələnmə səviyyəsi və s. öyrənilmişdir.

Anaerob mikroorqanizmləri təyin etmək üçün ABS istehsalı olan "NAPJO-302" stasionar anaerostatından və vakuum nasosla işləyən portativ anaerostat "M-72 Q"-dən istifadə etmişik.

Müəlijenin effektivliyinə və reperativ regenerasiya proseslərinə nəzarət etmək üçün yara möhtəviyyatının sitoloji müayinəsi aparılmışdır.

Yara sahəsinin kiçilməsini ölçmək üçün L.N. Popov üsulundan istifadə olunmuşdur. Bunun üçün avtoklavda sterilizasiya olunmuş sellafon yaranın üzərinə qoyulur və işarə olunur. Bundan sonra sellafon mm-lik kağız üzərinə yerləşdirilməkdə yaranın ölçüsü təyin olunur. Ölçmələr 1-3-7-11-ci sutkalarda aparılmışdır. Xəstələrdə yaranın kiçilmə sahəsi aşağıdakı düsturla təyin olunmuşdur:

$$\frac{S - S_n}{S_T}$$

burada: S - əvvəljə ölçülmüş yaranın sahəsi; S<sub>n</sub> - hazırkı vəziyyətdə ölçülmüş yaranın sahəsi; T - ölçmələr arasındakı vaxtdır.

Qruplarda kəmiyyət göstərijiləri arasındakı fərqi qiymətləndirmək üçün variasion-statistika üsullarından istifadə olunmuşdur. Fərqi statistik qiymətləndirmək üçün Stüdentin t-meyarından istifadə olunmuşdur.

Keyfiyyət analizi aparmaq üçün χ<sup>2</sup> - meyarından (Pirsonun uyğunluq meyanı) istifadə olunmuşdur.

Hesablamalar EXCEL-97 elektron jədvalində həyata keçirilmişdir.

**NƏTİJƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** YTAQKI-nın kompleks müəlijesində əsas yeri adekvat jərrahi müdaxilə tutur. Jərrahi müəlijədə əsas məqsəd geniş kəsiklər aparmaq bütün nekrozlaşmış toxumaları radikal xariz etmək, 1 ml yara eksudatında mikrobların səpələnmə səviyyəsinə azaltmaq, ya-

ranı adekvat drenaj etməklə yara möhtəviyyətinin maneəsiz xaric olmasına şərait yaratmaq, infeksiyanın progressivləşməsinin və yayılmasının qarşısını almaq üçün əlavə kəsiklərin aparılmasından ibarətdir.

YTAQKI-da jərrahi müdaxilə təcili göstərişlə ijrə olunmuşdur. Xəstələrin ağırlıq dərəcəsi və yanaşı olan xəstəliklərdən asılı olaraq, əməliyyatın hazırlıq müddəti  $2,5 \pm 0,5$  saat olmuşdur. Lakin 12 (10%) xəstə çox ağır vəziyyətdə klinikaya daxil olmuşdur. Bu xəstələrdə yanaşı olaraq ağır dərəcəli şəkərli diabet, postinfarkt kardioskleroz, tənəffüs çatmamazlığı, ağır intoksikasiya olmuşdur. A/t 80/40 mm.j.süt., nəbzi-130 1 dəqiqədə, aritmik, zəif dolğunluqdadır. Buna görə bu xəstələrdə əməliyyatın hazırlıq müddəti 8-12 saat olmuşdur. Belə xəstələr daxil olan kimi yerli keyitmə altında patoloji proses nahiyəsində yara eksudatının xaric olması məqsədilə kiçik kəsik aparılmışdır, əməliyyatın hazırlıqdan sonra isə ümumi endotraxeal narkoz altında radikal jərrahi əməliyyat olunmuşdur.

Əməliyyat ümumi endotraxeal və ya venadaxili narkoz altında olunmalıdır. Lakin xəstələrin vəziyyəti çox ağır olduqda, ağır yanaşı xəstəliklər olduqda əməliyyat yerli keyitmə altında aparılır. 1-2 gündən sonra xəstənin ümumi vəziyyətində nisbi yaxşılaşma olduqda, ümumi narkoz altında radikal jərrahi əməliyyat ijrə olunur. Bizim təcrübədə belə 6 xəstə olmuşdur.

Əməliyyat vaxtı bütün xəstələrdə patoloji proses nahiyəsində geniş nekrotomiya edildikdən sonra yara 3%-li hidrogen-peroksid, 1%-li kalium-permanqanat məhlulu, furosilin məhlulu ilə yuyulmuşdur. Bundan sonra dəri loskutları geri çevrilərək sağlam toxumaya tikilmişdir, bunda məqsəd yara səthinin havada olan oksigenlə temasını yaxşılaşdırmaqdan ibarət olmuşdur. Bu metad xüsusən dərialtı piy təbəqəsi çox inkişaf etmiş xəstələrdə ijrə olunmuşdur. Sonra yaraya metroqil məhlul ilə islanmış tamponlar boş qoyularaq əməliyyat başa çatdırılmışdır.

Əsas qrupda olan xəstələrdə isə yara təzyiqlik altında oksigenləşdirilmiş antiseptik məhlullarla aerosol şəklində yuyularaq sanasiya olunmuşdur. Bu metodla yaraların sanasiyasının çox böyük üstünlükləri vardır. Xüsusən patoloji prosesdə aerotolerant anaerob mikroflora (*B.meloninoqenijus*, *Jl. Perfringes* və s.) iştirak etdikdə. Çünki bu mikroorqanizmlər havada olan oksigenin parsial təzyiqlik altında məhv olurlar, yalnız təzyiqlik altında oksigenin təsiriylə məhv olurlar.

Yaraları təzyiqlik altında oksigenləşdirilmiş antiseptiklərlə aerosol şəklində yumaq üçün 40-50 mm j.süt. təzyiqlik altında oksigen antiseptik olan qıfı vurularaq antiseptik oksigenləşdirilir və təzyiqlik altında yara yuyulur. Əməliyyatdan sonra da hər sarğı vaxtı yara oksigenləşdirilmiş antiseptiklərlə aerosol şəklində yuyulur.

Əməliyyatdan sonra I-II sutkalarda sarğılar venadaxili narkotiklər vurulmaqla ijrə olunmuşdur. Hər sarğı vaxtı təkrar nekrotomiya edilmişdir. Yaralar oksigenləşdirilmiş antiseptiklərlə aerosol şəklində yuyulduqdan sonra suda həll olan çox komponentli məlhəmlərlə sarğı qoyulmuşdur. Çox komponentli məlhəmin tərkibinə aiddir: antibakterial preparatlar, toxuma mübadiləsi proseslərini tənzim edən metilurasil, hidrofil əsaslı polietilenoksid. Belə fizioloji indifferent birləşmələr yaranın səthində eyni səviyyədə yayılır, yara eksudatı ilə qarışaraq yaranın dərinliyinə nüfuz edir. Polietilenoksid az toksikdir, toxumaların fizioloji funksiyasını pozmur. Dehidratasiya xassəsinə görə polietilenoksid 10%-li natrium xloriddən 20 dəfə yüksəkdir, təsir müddətinə görə isə 10 dəfə yüksəkdir. Onun osmotik effektivliyi 18-20 saatdır. Polietilenoksidin iştirakı ilə antibiotiklərin antibakterial aktivliyi bir neçə dəfə yüksəlir, onun təsiri ilə antibiotiklər və başqa kimyəvi preparatlar məlhəmin tərkibindən maksimum çıxaraq yaranın dərinliyinə keçir. Beləliklə suda həll olan çoxkomponentli məlhəm dehidratasiya, nekrotik, antibakterial, iltihab əleyhinə təsir etməklə yaranın birinci mərhələdən tezliklə ikinci mərhələyə keçməsinə şərait yaradır, reparativ prosesləri sürətləndirir.

Yara nekrotik toxumalardan təmizləndikdən sonra dəri loskutlarına qoyulan fiksəedici tikişlər sökülərək dəri sərbəstləşdirilmişdir. Müəllijədə olan 120 xəstədən 100 xəstədə yaraya 2-li tikişlər qoyulmuşdur. 11 xəstədə böyük dəri defekti olduğu üçün Tirş üsulu ilə sərbəst dəri toxuması köçürülmüşdür, 9 xəstədə isə yara epitelizeasiya olunaraq bağlanmışdır.

Əsas qrupda olan xəstələrdə ağrı sindromu  $4,5 \pm 0,42$  sutkada, hiperemiya  $9,8 \pm 0,75$  sutkada, yara ətrafı ödem  $10,1 \pm 0,52$  sutkada ( $p < 0,001$ ) keçmişdir.

Nezaret qrupda olan xəstələrdə isə ağrı sindromu  $7,6 \pm 0,84$  sutkada, yara ətrafı ödem  $16,2 \pm 0,30$  sutkada, hiperemiya  $15,4 \pm 0,83$  sutkada keçmişdir. Beləliklə ağrı sindromu  $3,1 \pm 0,42$  sutka, ( $p < 0,001$ ), hiperemiya  $5,6 \pm 0,08$  sutka ( $p < 0,001$ ), yara ətrafı ödem  $6,0 \pm 0,78$  sutka əsas qrupda nezaret qrupda olan xəstələrdən tez olmuşdur.

Əsas qrupda olan xəstələrdə yaranın irinli-nekrotik toxumalardan təmizlənmə müddəti

13,5±0,64 sutka, nəzarət qrupunda olan xəstələrdə isə 20,3±0,72 sutka ( $p<0,001$ ) olmuşdur. Beləliklə, 1,5 dəfə tez olmuşdur.

Yarada epitelizasiyanın əmələ gəlmə müddəti, əsas qrupda 15,9±0,15 sutka, nəzarət qrupunda 23,4±0,25 sutka olmuşdur. Müalicədən əvvəl hər iki qrupda olan xəstələrdə yarada mikrobları səpələnmə səviyyəsi 1 ml toxumada 108-1010 olmaqla kritik səviyyədən yüksək olmuşdur. Müalicə müddətində isə yarada mikrobları səpələnmə səviyyəsi 1 ml toxumada əsas qrupda 5-6-ji sutkada, nəzarət qrupunda isə 8-9-ju sutkada 103-104 enmişdir. Yaranın planimetriyası aparılmaqla müəyyən olmuşdur ki, yara səthinin kiçilmə sahəsi əsas qrupda sutkada 3,2% olmaqla nəzarət qrupunda olan xəstələrdən 1,5 dəfə çox olmuşdur.

Əsas qrupda olan xəstələrin stasionarda qalma müddəti 22,5±2,30 sutka, nəzarət qrupunda olan xəstələrdə isə bu göstərici 40,2±1,85 sutka olmaqla əsas qrupda 17,7 ±0,45 sutka tez olmuşdur.

Beləliklə, YTQKAİ-da təzyiç altında oksigenləşdirilmiş antiseptiklərlə aerosol şəklində yaralanın sanasiyası digər sanasiya üsulları ilə müqayisədə yüksək üstünlüyə malikdir.

### ƏDƏBİYYAT

1. Бакунова Л.Н. Лечение анаэробной неклостридиальной инфекции мягких тканей с применением высокоэнергетических потоков. Автореферат диссерт. на соиск. канд. мед. наук, М., 1997, 21с.; 2. İsayev N.B., Mirzəyev E.B., Hüseynov S.Ə., Həsənov V.M. Yumşaq toxumaların anaerob qeyri, klostridial infeksiyalarının diaqnostikası və kompleks müalicəsi. Metodik tövsiyələr. Bakı, 2000; 3. Hüseynov S.A. Qeyri klostridial anaerob peritonit. Bakı, 2000, 261s.; 4. Стойков Р., Эдельберг Э., Ниррен Д.П. Мир микробов. (пер. с англ.), В 3-х томах., М., Мир, 1979, 5. Цвелов Ю.В., Кочеров В.И., Кира Е.Ф., Баскаков В.П. Анаэробная инфекция в акушерстве-гинекологической практике. Санкт-Петербург, 1995, 313 с.; 6. Stremmel W. Anaerobic Infection. Fortsch. Med., 1999, v.99, №41, p.1690-1693.

### SUMMARY

#### SANATION OF WOUNDS AT ANAEROBIC NON-CLOSTRIDIAL INFECTION OF SOFT TISSUES

*E.B.Mirzoyev*

With the purpose of improvement of results of treatment was investigated 120 patients with an anaerobic non-clostridial infection of soft tissues.

\*\*\*

#### ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

*А.А.Эюбова, М.К.Керимова*

*Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Детям, часто болеющим (ЧБД) острыми респираторными инфекциями (более 4 раз в год), обычно свойственны вторичные иммунодефицитные состояния. По данным литературы, у них либо выявляются нарушения в гуморальном звене иммунитета в сочетании с различными дефектами функции нейтрофилов, либо встречается дефицит Т-лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов [1, 3, 7].

Известно, что регуляция иммунных и воспалительных реакций осуществляется с помощью цитокинов, которые с одной стороны, выполняют защитные функции, а с другой - участвуют в патогенезе многих заболеваний, в том числе респираторных [2, 4, 6-8].

Задачей настоящей работы явился анализ цитокинового, иммунного и иммуногенетического статусов ЧБД с целью выявления взаимосвязей этих показателей и возможных механизмов возникновения вторичных иммунодефицитов.

С этой целью были обследованы 45 ЧБД острыми респираторными инфекциями. По возрасту дети были разделены на 3 группы: 1-я группа - 9 детей до 1 года, 2-я - 25 детей от 1 до 6 лет, 3-я - 11



детей от 7 до 14 лет. Дети были обследованы в период ремиссии. Самочувствие детей было удовлетворительным, температура нормальной.

У всех детей определяли уровни IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови по методу иммунохемилюминесценции в системе "IMMULITE" ДРС (США). Субпопуляции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) изучали с помощью проточной цитометрии, концентраций иммуноглобулинов А, М, G - по методу Манчини. HLA-антигены определяли в лимфоцитотоксическом тесте (NIH, USA) с использованием гистотипирующей панели РЦТТ (Санкт-Петербург).

Показатели клеточного иммунитета у ЧБД представлены в таблице 1. В среднем у 57,7% детей было значимое снижение числа Т-хелперов, причем эти изменения встречались в 1-й группе в 22,2%, во 2-й - в 64% и в 3-й - в 63,6% случаев. Несколько снижение числа CD8+ лимфоцитов встречалось в 28,8% случаев, причем в 1-й группе таких детей не было, во 2-й они составили 28%, в 3-й - 54,5%.

Таблица 1. Показатели иммунной системы у ЧБД ОРИ (M $\pm$ m)

Показатель	0-1 года		1-6 лет		7-14 лет	
	Контроль n=10	ЧБД n=9	Контроль n=10	ЧБД n=25	Контроль n=10	ЧБД n=11
CD3+	46,1 $\pm$ 0,06	45,2 $\pm$ 0,15	50,0 $\pm$ 0,04	42,0 $\pm$ 0,2	50,4 $\pm$ 0,02	38,0 $\pm$ 0,19
CD4+	28,7 $\pm$ 0,1	28,3 $\pm$ 0,1	30,2 $\pm$ 0,08	22,4 $\pm$ 0,28	31,2 $\pm$ 0,08	19,8 $\pm$ 0,21
CD8+	17,1 $\pm$ 0,28	19,4 $\pm$ 0,39	17,4 $\pm$ 0,24	19,8 $\pm$ 0,28	20,6 $\pm$ 0,2	18,2 $\pm$ 0,21
CD4+/CD8+	1,5	1,43	1,53	1,13	1,55	1,1
CD19+	14,2 $\pm$ 0,07	15,0 $\pm$ 0,13	15,2 $\pm$ 0,08	12,4 $\pm$ 0,12	15,8 $\pm$ 0,06	13,8 $\pm$ 0,14
IgA (г/л)	0,56 $\pm$ 0,05	0,54 $\pm$ 0,14	0,57 $\pm$ 0,05	0,57 $\pm$ 0,2	0,54 $\pm$ 0,02	0,54 $\pm$ 0,13
IgM (г/л)	1,28 $\pm$ 0,02	1,53 $\pm$ 0,18	1,24 $\pm$ 0,01	1,59 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,08	1,45 $\pm$ 0,13
IgG (г/л)	11,46 $\pm$ 0,09	9,45 $\pm$ 0,05	12,34 $\pm$ 0,1	9,84 $\pm$ 0,2	11,82 $\pm$ 0,06	9,1 $\pm$ 0,17

P<0,05 при сравнении показателей контрольной группы

Уровень IgA у обследованных детей был в пределах нормы, тогда как содержание IgM оказалось повышенным, а IgG - сниженным, что говорит об активации В-клеточного звена иммунной системы персистирующей циркуляцией патогенного агента.

Данные о продукции цитокинов у ЧБД представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели цитокинов у ЧБД ОРИ (M $\pm$ m)

Наименование	0-1 года		1-6 лет		7-14 лет	
	Контроль n=10	ЧБД n=9	Контроль n=10	ЧБД n=25	Контроль n=10	ЧБД n=11
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	42,4 $\pm$ 0,03	76,0 $\pm$ 0,01	48,6 $\pm$ 0,14	65,4 $\pm$ 0,03	45,0 $\pm$ 0,05	62,3 $\pm$ 0,06
IL-2 (U/ml)	295,0 $\pm$ 0,09	112,0 $\pm$ 0,01	302,0 $\pm$ 0,06	108,4 $\pm$ 0,03	310,0 $\pm$ 0,04	92,0 $\pm$ 0,05
IL-6 (pg/ml)	7,54 $\pm$ 0,04	11,3 $\pm$ 0,08	7,2 $\pm$ 0,04	9,2 $\pm$ 0,3	7,66 $\pm$ 0,05	9,61 $\pm$ 0,08
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	74,6 $\pm$ 0,04	102,0 $\pm$ 0,02	75,8 $\pm$ 0,03	99,8 $\pm$ 0,05	74,0 $\pm$ 0,02	93,6 $\pm$ 0,03

P<0,05 при сравнении показателей контрольной группы

Анализ показателей в первую очередь выявляет нарушения в продукции цитокинов провоспалительного действия. Так, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 спонтанно продуцируются выделенными мононуклеарами, а стимуляция последних индукторами приводит к гиперпродукции этих цитокинов.

Анализируя данные о продукции цитокинов, в целом можно отметить, что клиническая ремиссия проходит на фоне выраженных воспалительных реакций, которые поддерживаются персистенцией инфекционных агентов.

Снижение числа Т-лимфоцитов у этих детей можно объяснить отсутствием продукции IL-2 (ростового фактора Т-лимфоцитов), либо рефрактерности к антигенному сигналу.

С целью выяснения взаимоотношений врожденных и приобретенных факторов в развитии повторных ОРИ у детей определяли HLA-фенотипы. Распределение HLA-антигенов у обследованных детей сравнивалось с таковым у здоровых детей того же возраста. Особенности распределения HLA, В, DR-антигенов у обследованных детей представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Особенности распределения HLA антигенов у ЧБД ОРИ**

HLA-антигены	0-1 года		1-6 лет		7-14 лет	
	Контроль, n=10	ИБД, n=9	Контроль, n=10	ИБД, n=25	Контроль, n=10	ИБД, n=11
A 1	37,4	28,6	16,7	30,7	21,9	30,0
A 28	5,2	14,3	3,8	7,7	6,7	10,0
B 7	30,4	28,6	25,6	42,3	23,0	30,0
B 8	12,2	14,3	7,7	26,9*	15,1	20,0
D 12	14,8	14,3	20,5	7,7	16,3	10,0
DR 3	29,5	42,8	31,2	42,3	32,5	50,0
DR 5	35,9	28,5	33,5	11,5*	30,5	10,0

\*  $P < 0,05$  при сравнении показателей контрольной группы

У обследованных детей чаще, чем в контроле встречаются антигены HLA-A1, A28, B7, B8, DR3 и реже антигены B12 и DR5. Достоверные изменения в их частоте были выявлены только во 2-й группе (антигены B8 и DR5), что может быть связано как с малочисленностью обследованных детей, так и с разнородностью группы, объединяющей ЧБД ОРИ. Значимое снижение числа Т-хелперов (CD4+) по данным литературы коррелирует с увеличением частоты B7 [5]. У обследованных нами детей со сниженным числом Т-хелперов, частота антигена B7 составила 65,3%, а среди детей с нормальным числом Т-хелперов - 25% ( $p < 0,01$ ). Однако у 84,6% детей-носителей B7 было снижено число Т-хелперов.

**ВЫВОДЫ:** 1. Клиническая ремиссия у ЧБД не сопровождается нормализацией цитокинового статуса и показателей иммунной системы. 2. ЧБД, в генотипе которых есть HLA-B7, в 84,6% случаев имеют сниженное число Т-хелперов и индекс CD4+/CD8+, что может свидетельствовать о генетической расположенности этих детей к иммунодефициту. 3. Высокий уровень провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе, что возможно, связано с персистенцией инфекционного агента. 4. Сниженное число CD4+-лимфоцитов у ЧБД может быть связано как с отсутствием продукции ими IL-2, так и рефрактерностью клеток к воздействию цитокина; сниженная продукция IL-2 не связана с антигеном HLA-B7.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каукунайнен А.Б., Черникова М.А., Тимофеева Н.П., Борисов А.А. Антигены гистосовместимости и заболевания. Спб., 1991, с.104-107; 2. Кетлинский С.А., Симбирцева А.С., Воробьев А.А. Эндогенные медиаторы иммунитета. Спб., 1992; 3. Колесников А.П., Хабаров А.С., Коллов В.А. Диагностика и дифференцированное лечение вторичных иммунодефицитов. Терпев. архив. 2001. №4, с.55-59; 4. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Колесников Н.В. Цитокины в патогенезе инфекций и иммунокоррекции. - Аллергология и иммунология. 2001. №6, с.6; 5. Лезовой В.П., Коленков В.И., Прокофьев В.Ф., Гельфанд Е.Л. Клиническая иммунология и иммуногенетика - Новосибирск. 1988, с.69-75; 6. Зайцева О.В., Лаврентьев А.В., Самсыгина Г.А. Роль некоторых цитокинов при бронхиальной астме у детей. - Педиатрия, 2001, №1, с.13-19; 7. Хантов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. Иммунология, 2001, №4, с.4-6; 8. Kuznetsov V.P., Markelov E.V., Belyar D.L. et al. "The cytokine burst in pathogenesis of infections: What does it mean?". - International Journal on Immunorehabilitation 2002, vol.4, №3, p.433.

#### SUMMARY

### CYTOKINES STATUS, IMMUNOLOGICAL AND IMMUNOGENETIC PARAMETERS AT CHILDREN WITH SEVERE RECURRENT ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

*A.A.Eyubova, M.K.Kerimova*

45 children with severe recurrent acute respiratory illness (SRARI) were under observation. It was established, that children with SRARI in clinical remission exhibited pronounced changes in cellular and humoral immunity.

Their clinical remission did not coincide with immunologic remission. Spontaneous and induced cytokines production evidenced continuous inflammation and persistence of the infections agent. SRARI children with HLA-B7 in genotype had reduced number of T-helpers and CD4+/CD8+ index.

\*\*\*

## АНАЛИЗ ОРГАНИЗАЦИИ ПРЕДУПРЕДИТЕЛЬНОГО САНИТАРНОГО НАДЗОРА

М.М.Алекберов

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Огромную роль в деле охраны здоровья населения играет выявление, предупреждение и своевременная ликвидация факторов риска среды обитания человека, в том числе окружающей среды, условий быта, труда, питания, учебы, отдыха, обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в целом [1, 4].

Для достижения цели необходимо, прежде всего, обеспечение высокого уровня качества и эффективности решения поставленных задач по организации и осуществлению предупредительного санитарного надзора, непрерывного совершенствования и его развития [2, 3, 5].

Особую необходимость при этом приобретает изучение и объективная оценка организации качества и эффективности предупредительного санитарного надзора, взаимосвязи этих показателей, выявление факторов и причин дефектов и разработка комплекса мер по совершенствованию управления деятельностью центров гигиены и эпидемиологии (ЦГиЭ).

Цель исследования. Изучение и объективная оценка состояния предупредительного санитарного надзора, влияния различных факторов на его качество и эффективность.

Материалы и методика исследования. Анализированы данные выписки из официальных отчетных форм №18 о деятельности центров гигиены и эпидемиологии сельских и городских районов и городов без районного деления за период с 1996-2001 гг. и результаты экспертной оценки качества и эффективности предупредительного санитарного надзора. Экспертная оценка была проведена по методике утвержденной МЗ Азербайджанской Республики [3].

Экспертные подвергнута деятельность врачей ЦГиЭ административных районов г. Баку по оптимизации санитарно-эпидемиологического благополучия 84 объектов предупредительного санитарного надзора.

Удельный вес врачей-гигиенистов со стажем работы до 5 лет составлял 20,2±4,4%, 6-10 лет - 17,9±4,2%, 11-15 лет - 21,4±4,5%, 16-20 лет - 32,1±5,1%, более 20 лет - 8,3±3,0%. Среди них доля специалистов с высшей квалификационной категорией составляла 17,9±4,2%, с первой - 35,8±5,2%, со второй - 19,0±4,3%, не аттестованных - 27,4±4,9%.

Программой исследования предусмотрено изучение качества и эффективности предупредительного санитарного надзора на всех этапах его проведения (рис.).



Рис. Этапы проведения предупредительного санитарного надзора

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Правильный выбор территории для строительства в большой мере определяет эффективность государственного санитарного надзора. На этом этапе решающую роль играет качество осмотра территории врачом-специалистом ЦГиЭ. Результаты экспертной оценки показали, что в 81,0±4,3% случаях врачи-гигиенисты совместно с заинтересованными лицами выбирают территорию для размещения или расширения существующего объекта строительства. В 19,0±4,3% случаев - не проводился осмотр территории под строительством.

Объективность заключения врача о пригодности территории в большой мере ( $\eta^2 = 10,4 \pm 0,2\%$ ) зависит от качества использования лабораторно-инструментальных методов исследования. Вместе с тем, только 27,4±4,9% обследований территории были осуществлены с использованием всех необходимых лабораторно-инструментальных методов исследования. В большинстве же случаев (39,2±5,3%) на стадии выбора территории под строительством не использовались соответствующие лабораторные исследования.

Изучение качества заключений врачей о соответствии территории под строительством показало, что их значительная доля (47,6±5,4%) была необоснованной. Меньше половины (42,4±6,6%) заключений врачей соответствовали заключениям экспертов, 31,8±5,7% соответствовали частично, 25,8±5,4% не соответствовали.

Основными причинами недостатков работы на стадии выбора территории являются низкий уровень организации работы (34,5±5,2%), слабая материально-техническая обеспеченность лаборатории (25,0±4,7%), низкий уровень квалификации врачей (20,2±4,4%), перегруженность врача (15,5±4,0%), трудности в обеспечении транспортом (5,9±2,6%) и прочие причины (26,2±4,8%).

Выявлено, что в период с 1997-2001 гг. в большинстве ЦГиЭ сельских районов Азербайджанской Республики (99,9±0,05%), административных районов г. Баку и городов без районного деления (100,0%) все строящиеся и реконструируемые объекты охвачены предупредительным санитарным надзором (за исключением Ленкоранского (55,0±5,3%) и Дивичинского (95,0±4,0%) центров гигиены и эпидемиологии).

Среднегодовая кратность обследования объектов предупредительного санитарного надзора в административных районах г. Баку за 1997-2001 гг. составлял по всем профилям 2,4±0,1. Кратность обследования различается в зависимости от гигиенических профилей структурных подразделений. Так, средняя кратность обследований объектов предупредительного санитарного надзора по отделениям гигиены детей и подростков составлял 3,7±0,1, по гигиене питания - 1,7±0,1. Результаты анализа данных за 5 лет показали, что в течение анализируемого периода существенных изменений в организации предупредительного санитарного надзора не произошло. Вместе с тем, прослеживается тенденция к повышению кратности обследований по всем отделениям (табл. 1).

**Таблица 1.** Динамика кратности обследований строящихся, реконструируемых объектов по г. Баку за 1997-2001 гг.

Годы	Структурные подразделения				По всем отделениям
	Коммунальная гигиена	Гигиена детей и подростков	Гигиена питания	Гигиена труда и охраны окружающей среды	
1997	3,2	3,5	1,6	2,5	2,3
1998	2,5	3,6	1,4	2,7	2,1
1999	3,1	3,6	1,9	2,6	2,5
2000	3,0	3,8	1,8	3,0	2,6
2001	3,0	3,9	2,0	2,7	2,5
Мед	2,9±0,1	3,7±0,1	1,7±0,1	2,7±0,1	2,4±0,1

Средняя кратность обследований объектов предупредительного санитарного надзора в отдельных районах г. Баку колеблется от 1,7±0,2 до 3,0±0,2 (таб. 2).

Выявлены существенные различия в кратности обследования объектов предупредительного санитарного надзора по отдельным профилям структурных подразделений в большинстве ЦГиЭ административных районов г. Баку и других учреждений первого уровня управления ( $p < 0,05$ ). Установлено, что кратность обследований не зависит от типа и категорий учреждений ( $p < 0,05$ ).

Строительство, как правило, начинается с фундамента и связанных с этим подземных работ. Поэтому врачи-гигиенисты должны своевременно осуществлять санитарный надзор непосредственно в начале строительных работ.

Таблица 2. Среднегодовая кратность обследований объектов предупредительного санитарного надзора в центрах гигиены и эпидемиологии первого уровня управления за 1997-2001 гг.

Наименование ЦГиЭ	Категория	Кратность обследования				Всего
		Комму- нальная гигиена	Гигиена детей и подростков	Гигиена питания	Гигиена труда и охраны окру- жающей среды	
Наставинский	II гор	2,8±0,4	3,2±0,3	1,7±0,5	3,7±0,1	2,0±0,3
Сабуртловский	III гор	2,6±0,4	3,5±0,1	1,8±0,2	3,7±0,7	2,1±0,2
Инджумский	II гор	2,8±0,4	3,9±0,1	1,9±0,2	2,8±0,3	2,1±0,2
Ясамльинский	II гор	3,5±0,2	3,9±0,5	1,2±0,1	2,5±0,3	2,5±0,1
Бингладинский	III гор	3,0±0,4	4,0±0,2	1,5±0,2	3,0±0,2	2,9±0,1
Нарынповский	III гор	3,8±0,3	3,6±0,2	1,9±0,2	2,9±0,4	2,9±0,2
Хатанский	II гор	3,1±0,2	3,7±0,1	2,6±0,2	2,9±0,2	2,8±0,2
Сурахаевский	III гор	3,3±0,3	3,5±0,3	1,9±0,3	2,3±0,1	2,9±0,3
Сабуртлинский	II гор	1,9±0,2	3,6±0,4	1,1±0,1	2,2±0,1	1,7±0,2
Гардаевский	III гор	4,0	3,7±0,3	2,1±0,2	3,3±0,3	3,0±0,2
Алибековский	III гор	3,1±0,1	4,0	1,6±0,1	1,1±0,1	2,0±0,1
По г. Баку		2,9±0,1	3,7±0,1	1,7±0,1	2,7±0,1	2,4±0,1
Сумгаитский	II гор	1,2±0,2	1,0	1,3±0,3	1,1±0,1	1,2±0,3
Газяевский	III гор	1,2±0,2	1,4±0,3	1,7±0,4	1,6±0,3	1,4±0,2
Губинский	III гор	2,6±0,6	2,6±0,7	3,6±0,5	2,6±0,6	3,6±0,4
Ленкоранский	III гор	2,2±0,6	1,0±0,2	1,7±0,4	3,5±0,7	3,1±0,2
Мингочурский	I рай	2,3±0,6	3,0±0,7	0	0	2,8±0,8
Агдабейдинский	I рай	2,3±0,6	0	1,8±0,1	1,4±0,3	1,6±0,4
Дивичинский	II рай	2,9±0,3	1,0±0,3	1,2±0,4	2,0±0,4	2,4±0,2

Результаты экспертной оценки показывают, что 39,3±5,3% обследований проводится своевременно, 45,2±5,4% - несвоевременно. Значительная часть (15,5±4,1%) объектов предупредительного санитарного надзора вообще не контролировались в процессе строительства.

Объективность санитарного надзора во многом определяется полнотой использования лабораторно-инструментальных методов исследования. Вместе с тем, только около половины (51,2±5,5%) обследований проводились с применением, 26,2±4,8% - без применения необходимых лабораторно-инструментальных методов.

Установлено, что полнота выявления врачами имеющихся недостатков в ходе строительства составляет 40,1±5,3%. В ходе одной третьей части (29,8±5,0%) обследований не выявлены, в 30,1±5,1% - частично выявлены имеющиеся недостатки. Определено, что степень выявления имеющихся нарушений санитарно-гигиенического характера зависит от квалификационной категории врачей ( $\eta^2 = 11,7±1,8\%$ ), стажа работы врачей ( $\eta^2 = 58,8±0,2\%$ ) полноты использования лабораторных методов ( $\eta^2 = 20,1±0,2\%$ ).

Изучение предложений и требований по устранению выявленных нарушений санитарного законодательства показало, что в 20,2±4,4% из них полностью, в 29,8±5,0% - частично отражены все вопросы. Меньше половины (45,2±5,4%) предложений и требований предъявлены своевременно, а одна третья часть (31,2±6,7%) их не была обоснована, 40,6±6,6% - были неконкретными.

За выполнением предложений и требований в 39,2±5,3% случаях осуществлялся полный, 33,3±5,1% - частичный контроль. Другими словами, не были контролированы выполнения всех предъявленных предложений по доведению объектов до уровня требований санитарного законодательства.

Сила влияния своевременности контроля за выполнением предложений и требований на полноту их выполнения составляет 12,3±0,7%.

Контроль за выполнением предложений и требований осуществлен в большинстве случаев (35,7±5,2%) несвоевременно, в 12,8±4,9% - неадекватно.

Удельный вес выполненных предложений и требований составлял 36,9±5,3%. Значительная часть (26,2±4,8%) из них не выполняется строительными организациями.

Основными причинами дефектов в организации и осуществлении предупредительного санитарного надзора на стадии строительства объектов были отсутствие нормативных документов (39,3±5,3%), низкий уровень организации работы врачей (38,1±5,2%), слабая материально-техническая база ЦГиЭ (35,8±5,2%), низкий уровень квалификации врачей (29,8±5,0%), неприципиальность врачей (20,2±4,4%), перегруженность врача (10,7±3,3%).

При вводе объектов в эксплуатацию в большинстве случаев (95,6±3,1%) проводились пуско-наладочные испытания. При этом в 74,9±3,9% случаев на стадии ввода объектов в эксплуатацию были применены соответствующие методы лабораторно-инструментальных исследований. Анализ офици-

альных данных за 1997-2001 гг. показывает, что при вводе в эксплуатацию детских и дошкольных объектов в большинстве случаев (в среднем в  $86,9 \pm 7,9\%$ ) были использованы лабораторно-инструментальные методы. Доли объектов по отделениям гигиены питания, введенных в эксплуатацию с использованием лабораторно-инструментальных методов исследования составляла  $75,9 \pm 2,7\%$ , коммунальной гигиены -  $80,9 \pm 5,4\%$ , гигиены труда и охраны окружающей среды -  $83,1 \pm 5\%$ . В отдельных ЦГиЭ г. Баку среднегодовой уровень этого показателя за 1997-2001 гг. колеблется от  $56,9 \pm 18,0\%$  (в Азизбековском ЦГиЭ) до  $100\%$  (в Низаминском ЦГиЭ). В ряде ЦГиЭ сельских районов и городов (в Дивичинском, Сиззаныском, Сабирабадском, Таузском, Хачмазском, Мингечаурском и др.) уровень этого показателя равен нулю. Установлено существенное различие ( $p < 0,001$ ) между уровнями показателей удельного веса объектов введенных в эксплуатацию с использованием лабораторно-инструментальных методов в сельских и городских ЦГиЭ.

За период с 1997 по 2001 гг. уровень этого показателя увеличился почти на  $20,0\%$  и составлял  $86,6\%$  (таб. 3). Увеличение его уровня наблюдается по всем отделениям. Самый низкий уровень темпа роста этого показателя также наблюдается по отделению гигиены питания. Среднегодовая величина его по отделениям гигиены питания в большинстве ЦГиЭ ниже по сравнению с другими отделениями ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3. Частота ввода в эксплуатацию объектов в районах г. Баку с применением лабораторно-инструментальных методов с 1997 по 2001 гг.**

Годы	Отделения				
	Коммунальная гигиена	Гигиена детей и подростков	Гигиена питания	Гигиена труда и охраны окр. среды	По всем отделениям
1997	68,9	59,0	66,0	72,9	61,9
1998	66,5	100,0	78,0	83,3	75,1
1999	90,2	80,0	74,0	73,0	72,2
2000	89,7	95,8	79,6	86,3	83,6
2001	89,5	100	81,5	100,0	81,6
Всего	$89 \pm 5,4$	$86,9 \pm 7,9$	$75,9 \pm 2,7$	$83,1 \pm 5,0$	$74,9 \pm 3,9$

На этой, завершительной стадии строительства в  $55,6 \pm 7,4\%$  обнаружены различные нарушения санитарного законодательства или строительных норм и правил, отклонений от проекта. Только в  $44,4 \pm 7,4\%$  объектов соответствовали требованиям нормативных актов. Установлено, что сила влияния ( $\eta^2$ ) полноты использования лабораторно-инструментальных методов на степень выявления нарушений и отклонений при вводе объектов в эксплуатацию составляет  $13,4 \pm 2\%$ .

Вместе с тем, значительно большая часть ( $70,7 \pm 7,2\%$ ) заключений врачей содержали информацию о возможности ввода объектов в эксплуатацию. Одна третья часть ( $29,2 \pm 7,2\%$ ) заключений запрещали ввода объектов в эксплуатацию до выполнения необходимых мероприятий по устранению обнаруженных нарушений. Почти все объекты охваченные предупредительным санитарным надзором ( $95,6 \pm 3,1\%$ ) введены в эксплуатацию с разрешения ЦГиЭ.

Основными причинами недостатков на стадии ввода объекта в эксплуатацию являются неудовлетворительная организация работы ( $48,9 \pm 7,5\%$ ), низкий уровень квалификации врача ( $40,0 \pm 7,3\%$ ), слабая материально-техническая база ЦГиЭ ( $53,3 \pm 7,4\%$ ), недисциплинированность должностных лиц ( $24,4 \pm 6,4\%$ ) и прочие причины ( $31,1 \pm 6,9\%$ ).

**ВЫВОДЫ:** 1. Почти все ( $99,9 \pm 0,05\%$ ) строящихся, реконструируемых объектов охвачены предупредительным санитарным надзором. Среднегодовая кратность обследований составляет в среднем  $2,4 \pm 0,1$  и имеет тенденцию к увеличению. 2. Имеется существенное различие между уровнями показателей удельного веса объектов введенных в эксплуатацию с использованием лабораторно-инструментальных методов в сельских и городских ЦГиЭ. 3. Наблюдается динамический рост показателя удельного веса использования лабораторно-инструментальных методов. Темп роста этого показателя по оперативным отделениям существенно различаются. 4. Существуют ряд недостатков в осуществлении предупредительного санитарного надзора на его отдельных стадиях. Основными факторами влияющими на качества и эффективность предупредительного санитарного надзора являются низкий уровень организации работы, слабая материально-техническая обеспеченность учреждений санитарно-эпидемиологической службы, уровень квалификации врачей гигиенистов, стаж их работы, недисциплинированность руководителей объектов, отсутствие инструктивно-нормативных документов.

## LİTERATURA

1. Закон Азербайджанской Республики "О санитарно-эпидемиологическом благополучии". Баку, 1992 г.; 2. Иваненко А.В., Хисгизев В.И., Сафонкина А.Н. Формы контроля за обеспечением санитарно-эпидемиологического благополучия населения. - Гигиена и санитария. 2003, №1, с.69-70; 3. Методические рекомендации. Экспертная оценка качества и эффективности работы центров гигиены и эпидемиологии. Сост. Алекберов М.М. Баку, 1996, 24 с.; 4. Ретнев В.М. Отклик на статью Х.М. Мамадагунова и Шиджаевой "Из опыта работы районной санэпидстанции по предупредительному санитарному надзору". - Гигиена и санитария, 1998, №10, с.73-74; 5. Румянцев Г.И. и соавт. Методические подходы к разработке модели деятельности врачей гигиенистов и эпидемиологов. - Гигиена и санитария, 1980, №10, с.41-43.

\*\*\*

## XRONİKİ C HEPATİTİNİN MÜALİCƏSİNDƏ SİKLOFERON VƏ REMANTADİNİN BİRLİKDƏ TƏTBİQİNİN EFFEKTİLİYİ

C.P.İsayev

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

Xroniki virus hepatitləri, xüsusən C və B hepatitləri kifayət qədər təhlükəli naticələrə gətirib çıxara bilən ciddi xəstəliklərdən hesab edirlər. Belə ki, Qaraciyəri öyrənən Avropa Assosiasiyasının (EASL) məlumatına görə bütün dünyada qeyd edilən qaraciyər sirrozlarının (QS) 40%-i hepatosellülar karsinomadan (HSK), 60%-i xroniki C hepatitlərinin (XCH) payına düşür [2]. ÜST-nin məlumatına görə isə B virus hepatiti (BVH) ilə zərflənən QS-nun rastgəlmə təsadüfləri regionlardan asılı olaraq 13-48%-ə çata bilər. BVH üçün endemik olan Cənubi-Şərqi Asiyada isə qeyd edilən HSK-nin 67%-i BVH mənşəli olur [1].

Göründüyü kimi xroniki hepatitlər (XH), xüsusən XCH aktual bir problem olaraq qalmaqdadır. CH-nin xronikləşmə ehtimalının daha yüksək olması, son dövrlər CVH sirrozlarının BVH-nə nisbətən xüsusi çəkisinin artması, tətbiq edilən etiotrop müalicə üsullarının 40-50% hallarda müsbət nəticələr verməsi [5] yeni müalicə üsullarının işlənilməsi və hazırlanmasını tələb edir. Qeyd etmək lazımdır ki, XCH-nin müalicəsində nisbətən müvəffəqiyyətli tətbiq edilən  $\alpha$ -interferonla + ribavirinin birlikdə 6 aylıq kurs müalicəsi 3-4 min dollara başa gəlir ki [3], bu da hazırkı dövrdə - respublikamızın maliyyə çətinlikləri ilə üzləşdiyi bir vaxtda böyük maliyyə vəsaiti olub belə xəstələrin müalicəsinin dövlət proqramları səviyyəsində hazırlanmasına imkan vermir. Eyni zamanda ayrı-ayrı xəstələrdə aksəriyyətinin bu vəsaiti ödəməyə imkanı yoxdur. Ona görə də yüksək maliyyə vəsaiti tələb etməyən, xəstələrin maddi vəziyyətlərinin imkan verəcəyi alternativ etiotrop müalicə üsullarının işlənilməsi və hazırlanması vacib məsələlərdən biridir. Son zamanlar aparılan tədqiqatlara əsaslanaraq VH-nin müalicəsində bir sıra antivirus preparatlarla yanaşı remantadin və endogen interferonun induktorlarından olan sikloferonun tətbiqinə böyük ümidlər bəslənir [5, 7, 8]. Bu baxımdan biz hər iki preparatın birlikdə tətbiqinin XCH-nin müalicəsində effektivliyi araşdırmağa çalışmışıq.

**MATERİAL VƏ METODLAR.** Müşahidə 19-35 yaşlarında olan, əvvəllər virus əleyhinə heç bir müalicə almamış 23 (15 kişi, 8 qadın) XCH xəstələri üzərində aparılmışdır. XCH diaqnozu virus qarşı antitellərin immunferment müayinə üsulu və virus RNT-nin polimeraza zəncirvari reaksiyasının (PZR) köməyi ilə aşkar edilməsi nəticəsində qoyulmuşdur.

Xəstələrdə klinik əlamətlər öyrənilmiş, laborator müayinələr - qanun biokimyəvi, ümumi (hemogramma) müayinəsi, instrumental-qaraciyər, dolağın ultrasəs müayinəsi (USM) aparılaraq nəticələri araşdırılmışdır. Qanun biokimyəvi müayinəsinə hepatositlərdə olan sitolizin intensivliyini və xolestatik sindromun biruzə vermə dərəcəsinə müəyyənəlməyə məqsədi ilə alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST) fermentləri, qammaqlotamün-transpeptidaza (QQT), qlövi fosfataza (QF), bilirubinin səviyyəsi təyin edilib ki qiymətləndirilmişdir.

Bütün xəstələrə gündə 2 dəfə hər dəfə 100mq remantadin daxilə təyin edilmişdir. Sikloferon isə aşağıda göstərilən sxem üzrə verilmişdir. Belə ki, müalicəyə başladığından sonra 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-cü günlər, sonralar isə həftədə iki dəfə, hər dəfə 600mq olmaqla təyin edilmişdir. Hər iki preparatla müalicə 24 həftə - 6 ay müddətində aparılmışdır.

Müşahidə edilən xəstələr müalicədən əvvəl, müalicə dövründə və ondan sonra klinik-laborator, instrumental müayinədən keçirilmişlər. Bu müayinələr müalicə dövründə hər ay, müalicədən sonrakı 6 ay müşahidə dövründə isə 2 aydan bir aparılmışdır. Alınan nəticələrə görə müalicənin effektivliyi qiymətləndirilmişdir.

EASL-in 2002-ci il rəzləşməsinə görə XCH-ni zamanı aparılan etiotrop müalicənin effektivliyi müalicə başladıqdan 12 həftə sonra alınan ikinci virusoloji və biokimyəvi yeri müayinələrin nəticələri ilə qiymətləndirilir və proqnozlaşdırılır [4]. Ona görə də müşahidə edilən xəstələrdə əsasən müalicənin 4-cü (1 ay), 12-ci (3 ay) və 24-cü (6 ay) həftəsinin axırlarında aparılan virusoloji müayinələrin nəticələrinə diqqət yetirilmişdir. Müalicədən sonra alınan nəticələrin nə qədər davamlı olması isə bu dövrdə 3 və 6-cı aylarda təkrar edilən müayinələrə əsaslanaraq qiymətləndirilmişdir.

**NƏTİCƏ VƏ MÜZAKİRƏ.** Müalicəyə başlamamışdan əvvəl aparılan müayinələrdə müşahidə edilən xəstələrin yalnız 18 nəfərində virus RNT aşkar edilmişdir - RZR müsbət olmuşdur. 5 xəstədə isə təyin edil-

məmişdir. Xəstələrin hamısında C virusu əleyhinə IgG sinifindən olan antitellər aşkar edilmişdir. 16 xəstədə heç bir klinik əlamət olmamışdır. Biokimyəvi göstəricilərdən ALT və AST-nin səviyyəsi yüksəlmişdir. 8 xəstədə isə bu və ya digər dərəcədə klinik əlamətlər - astenik sindrom, iştahsızlıq, qaraciyərin böyüməsi, subikteriklik qeyd edilmişdir. Bu xəstələrdə ALT, AST, QQTP, QF və bilirubin miqdarının artması müəyyən olunmuşdur.

Müalicə başladıqdan sonra aparılan kliniki-laborator müayinələrin nəticələrinin təhlili müsbət dəyişikliklərin olmasını göstərmişdir. Belə ki, müalicədən 1 ay keçdikdən sonra xəstələrin 33,3%-də ALT, 47,8%-də AST normaya düşmüşdür. Bu göstəricilərin nəzərə çarpacaq dərəcədə enməsi isə müvafiq olaraq 13% və 30,4% xəstədə qeyd edilmişdir.

Klinik əlamətlər müşahidə edilən xəstələrdə bir aylıq müalicədən sonra əsasən bu əlamətlərin sönməsi baş vermişdir. Həmin xəstələrdə QQTP, QF və bilirubin kimi biokimyəvi göstəricilər normaya düşsə də, ALT və AST səviyyəsi yüksək olaraq qalmış, elə bir nəzərə çarpan dəyişikliklər olmamışdır. Bu xəstələrin bir qisminə (3 xəstədə) qaraciyərin ölçülərinin normallaşması yalnız müalicənin III ayında müşahidə edilmişdir.

Müalicənin III ayında ALT və AST-nin normaya düşməsi müvafiq olaraq 47,8% və 65,2%, nəzərə çarpacaq dərəcədə enməsi isə 26% və 33,3% xəstədə qeyd edilmişdir. 24 həftə - 6 ay aparılan müalicədən sonra isə bu rəqəmlər - normaya düşmə 60,9%, 78,3%; nəzərə çarpan enmə 39,1%, 21,7%-ə bərabər olmuşdur. Müalicə qurtardıqdan 6 ay sonra aparılan müayinədə belə xəstələrin sayı - ALT, AST-nin normaya düşməsi 56,5%, 73,9%-ə enmişdir. ALT və AST-nin nəzərə çarpacaq dərəcədə enməsi isə müvafiq olaraq 43,5% və 26,1% xəstədə müəyyən olunmuşdur.

Aparılan virusoloji müayinələrdə də müsbət göstəricilər əldə edilmişdir. Müalicənin I ayında xəstələrin 30,4%-də, III ayında 43,5%, VI ayında 52,2%-də CVH-nin törədiciləri - virus RNT-si aşkar edilməmişdir. Müalicədən 6 ay keçdikdən sonra aparılan müayinədə isə belə xəstələrin sayı 47,8%-ə enmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, qaraciyərin ölçülərinin normallaşması gecikən xəstələrdə virusoloji müayinənin nəticələri həmişə müsbət olmuşdur. Aşağıdakı cədvəldə xəstələrdə virusoloji və biokimyəvi müayinələrin nəticələri verilmişdir (Cədvəl).

Cədvəl. Sikloferonun remantadinlə birlikdə tətbiqinin xroniki CH xəstələrində virusoloji və biokimyəvi göstəricilərinin dəyişmə tezliyinə təsiri

Müayinənin müddəti	Qanda virus RNT-nin itməsi		Göstəricilərin normallaşması				Göstəricilərin nəzərə çarpacaq enməsi			
			ALT		AST		ALT		AST	
	Xəstələrin sayı	%	Xəstələrin sayı	%	Xəstələrin sayı	%	Xəstələrin sayı	%	Xəstələrin sayı	%
Müalicənin I ayı	7	30,4	8	33,3	11	47,8	3	13	7	30,4
III ayı	10	43,5	11	47,8	15	65,2	6	26	8	33,3
VI ayı	12	52,2	14	60,9	18	78,3	9	39,1	5	21,7
Müalicədən VI ay sonra	11	47,8	13	56,5	17	73,9	10	43,5	6	26,1

Müşahidə göstərir ki, xroniki CH-nin müalicəsində sikloferonun remantadinlə birlikdə tətbiqi müsbət təsir göstərərək xəstələrin əksəriyyətində - 62,5%-də klinik əlamətlərin tezliklə çəkilməsinə səbəb olur. Yalnız xəstələrin az bir qisminə 33,3%-də əlamətlərin çəkilməsi gecikir, müalicənin III ayınadək davam edir. Müalicədən sonrakı 6 ay müddətində isə bu əlamətlərin təkrar meydana çıxması qeyd edilmir. QQTP, QF və bilirubin kimi biokimyəvi göstəricilərin miqdarı normaya düşmüş və sonrakı dövrlərdə də normal olaraq qalmışdır. Müalicə nəticəsində qanında virusemiya qeyd edilən xəstələrin sayı əhəmiyyətli dərəcədə azalmış, müalicədən 6 ay sonra isə yalnız xəstələrin 52,2%-də olmuşdur. Qaraciyərdə sitolitik proseslərin göstəricisi olan ALT xəstələrin az qisminə yüksək olaraq qalsa da - 44,5%, əksəriyyətində - 56,5%-də normaya düşmüşdür. AST-də isə bu göstəricilər müvafiq olaraq 26,1% və 73,9% bərabər olmuşdur. Qeyd etmək lazımdır ki, ALT və AST normaya düşməmiş xəstələrdə onların səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə aşağı enmişdir.

Bütün xəstələr müalicəni yaxşı keçirmişlər. Təyin edilən preparatlar elə bir yanasi təsir göstərməmişdir. Subyektiv və obyektiv əlamətlər, eləcə də narahatlıq doğuran hemotoloji dəyişikliklər qeyd edilməmişdir.

Beləliklə sikloferonun remantadinlə birlikdə xroniki CH-nin müalicəsində 24 həftə müddətində tətbiqi effektiv təsir göstərərək müalicədən sonrakı 6 aylıq müşahidə dövrü üçün alınan nəticələrin davamlılığını təmin etmişdir. Əldə edilən məlumatlar ilkin tədqiqatların nəticələri kimi qəbul edilir. Davam etdirilən müşahidələrdə əlavə məlumatlarla tamamlanacağı istisna edilməsə də bu yönündə aparılan tədqiqat işlərini [5, 7, 8]



nəzərə alaraq biz sikloferonun remantadinlə birlikdə xroniki CH-nin müalicəsində tətbiqinə iqtisadi cəhətdən daha sərfəli və ümidverici bir müalicə üsulu kimi baxırıq.

#### ƏDƏBİYYAT

1.Абдурахманов Д.Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2002, т.12, №6, с.31-37; 2.Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV-инфекции. - Рос.журн.гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002, т.12, №6, с.11-16; 3.Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю. Лечение хронического гепатита с в России. - Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2001, т.11, с.51-53; 4.Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Лапшин А.В. и др. Опыт применения веро-рибоверина при лечении больных хроническим гепатитом С. - Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2003, Т.13, №2, с.38-41; 5.Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. - М.Медицина. 2000, с.227-228; 6.Никитин И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра. - Рос.журн.гастроэнтерол.гепатол., колопроктол. 2002, т.12, №6, с.11-16; 7.Радченко В.Г., Стельмак В.В. Двойная терапия хронического вирусного гепатита С: реферон плюс циклоферон у пациентов не ответивших монотерапию интерфероном-α. - Циклоферон от эксперимента к клинике. Сборник статей. Санкт-Петербург. 2002, с.114-120; 8.Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Горячева М.Г. Современные подходы к лечению вирусных гепатитов. - Циклоферон - от эксперимента к клинике. Сборник статей. Санкт-Петербург. 2002, с.94-113.

#### SUMMARY

#### THE EFFECTIVITY OF CYCLOFERON AND REMANTADINE COMBINATION IN CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT

*C.P.Isayev*

In the study author shows effectivity of cycloferon and remantadine combination in treatment of chronic hepatitis C.

\*\*\*

#### УРАТНАЯ НЕФРОПАТИЯ (ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ)

*Ф.З.Сардарлы*

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку*

За последние годы интерес к подагрической нефропатии резко возрос. Актуальность проблемы связана с распространённостью подагры среди населения и постоянным увеличением численности больных, сдвигом начала болезни на более молодые возрастные группы, нередко поздним установлением правильного диагноза [1, 5, 6, 9, 12, 14]. Несомненное значение приобретает ранняя диагностика подагрической нефропатии, что позволяет своевременно проводить патогенетическую урикостати-ческую терапию [2, 3, 4, 8].

В настоящее время полностью не определены все варианты поражения почек при подагре, нет чёткой их классификации. Практически отсутствуют работы, посвящённые детальной оценке клинических проявлений подагрической нефропатии, не выяснены диагностические возможности рентгенологического, ультразвукового, радионуклидного, морфологического и доплерографического методов исследования [7, 10, 11, 13, 15]. Недостаточно изучен патогенез поражения почек, участие в нём иммунологических процессов и липопероксидации, и как следствие этого не разработаны высокоэффективные методы лечения. Требуется дальнейшее совершенствование диспансерного наблюдения за больными с оценкой особенностей течения и прогноза различных типов подагрической нефропатии.

Таким образом, недостаточная изученность механизмов почечного поражения при подагре, от-

сутствие надёжных информативных методов диагностики таких поражений на ранних этапах болезни, а также неразработанность подходов ведения больных подагрической нефропатией обуславливают актуальность избранной темы для изучения.

Цель исследования - повысить качество диагностики и эффективность лечения подагрической нефропатии. В соответствии с этим были поставлены следующие задачи: разработать информативные клинические, лабораторные, рентгенологические, ультразвуковые, радионуклидные, морфологические, доплерографические критерии диагностики подагрической нефропатии, изучить патогенез заболевания с иммунологических позиций, изучить перекисное окисление липидов и антиоксидантную защиту, исследовать состояние почечной гемодинамики методом дуплексной доплерографии, разработать дополнительный критерий диагностики "антиоксидантного статуса" и нарушений почечной гемодинамики для оценки степени тяжести патологического процесса, определить характер течения и прогноз различных вариантов подагрической нефропатии, разработать методы коррекции выявленных нарушений антиоксидантами и эффективные способы терапии нефропатии на этапах диспансерного наблюдения.

Под нашим наблюдением находилось 207 больных первичной подагрой, среди которых было 182 (87,9%) мужчин и 25 (12,1%) женщин в возрасте от 19 до 73 лет (в среднем  $47 \pm 0,6$  лет). Диагностика подагры базировалась на критериях заболевания, разработанных в Институте ревматологии АМН СССР в 1985 году. Длительность подагры составляла от 3 месяцев до 34 лет (в среднем  $11 \pm 0,4$  лет). Эти сроки у мужчин и женщин практически равны (соответственно  $11 \pm 0,5$  лет и  $10 \pm 1,3$  лет). Поражение почек после первого суставного криза диагностировали в среднем через  $7 \pm 0,5$  лет. Следует подчеркнуть, что нефропатия у мужчин клинически дебютировала несколько позже, чем у женщин (соответственно через  $7 \pm 0,6$  и  $5 \pm 1,4$  лет). Среди этих 152 пациентов поражение почек было обнаружено у 100 (65,8%) человек (92 мужчины и 8 женщины). Полученные данные свидетельствуют о том, что нефропатия у женщин дебютирует мочевым синдромом или артериальной гипертензией, у мужчин же чаще остаётся самым распространённым ранним клиническим признаком поражения почек. В определённой степени эти данные позволяют после первого суставного криза прогнозировать дальнейшее течение подагрической нефропатии и направлять обследование мужчин и женщин на соответствующие диагностические мероприятия.

Комплекс обследования больных подагрой был построен на лабораторном, рентгенологическом, ультразвуковом, радионуклидном, эходоплерографическом, иммунологическом, морфологическом методах.

Обследование начинали с клинических анализов крови и мочи. Состояние пуринового обмена трактовали по концентрации мочевой кислоты и оксипуринола в крови, их клиренсу, суточной урикурии и уровню циклических нуклеотидов в плазме.

Для изучения состояния иммунитета у больных определяли относительное и абсолютное число Т- и В-лимфоцитов в крови, их функциональную активность, уровень циркулирующих иммунных комплексов и содержат в них иммуноглобулинов, фагоцитарную активность нейтрофилов, ряд аутоантител.

Для изучения перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты у больных в крови и моче определяли содержание общего холестерина, липидов высокой плотности, триглицеридов, продуктов ПОЛ - малонового диальдегида (МДА), гидроперекисей липидов (ГПЛ), содержание витамина Е в плазме крови и каталазу.

Рентгенологическое исследование почек включало в себя обзорную рентгенографию мочевыделительного тракта, томографию почек, экскреторную урографию и ретроградную пиелографию (по показаниям). Ультразвуковое исследование почек производили на аппарате фирмы "Тошиба" (Япония). Для радионуклидной ренографии применяли гиппуран, меченный йодом-131 и радиометр "Гамма".

Изучение почечной гемодинамики проводилось с помощью ультразвукового сканера Combison-320-5 (Австрия) с доплеровской приставкой Doppler-300. Новый метод двухмерной эходоплерографии (ДЭП) с применением различных доступов позволил визуализировать качественно охарактеризовать неизменённые и поражённые почечные артерии практически на всём протяжении от их устьев до ворот почек.

Прижизненное и секционное исследование почек больных было построено на световой и электронной микроскопии. Нефробиопсию проводили чрескожно иглой И-118.

Информативность лабораторных, рентгенологических, ультразвуковых, ренографических и

морфологических признаков для диагностики нефропатии оценивали по Нихлаку. С этой целью рассчитывали чувствительность, специфичность и относительную диагностическую ценность (ОДЦ) того или иного признака.

Результаты клинико-лабораторного исследования показали, что к характерным признакам подагрической нефропатии можно отнести многократные двусторонние почечные колики с отхождением конкрементов, лабильный характер артериальной гипертензии, преходящую протеинурию и уратурию. Общая ОДЦ их составила 145%. Боли в поясничной области, дизурические расстройства, отёки, макрогематурия и выраженная эритроцитурия, стойкий характер артериальной гипертензии и протеинурии для подагрической нефропатии неспецифичны. Общая ОДЦ их составила 4,4%.

Возможности рентгенодиагностики при подагрической нефропатии изучены недостаточно. Восполняя этот пробел мы обследовали 152 больных (140 мужчин и 12 женщин в возрасте от 19 до 66 лет). Тяжёлое течение суставного процесса было у 59 обследованных, средней тяжести - у 56. Хроническая форма артрита установлена в 80 наблюдениях. Функция почек была сохранена у 3/4 больных. 138 пациентам произведена экскреторная урография, а 14 с выраженной почечной недостаточностью - только обзорная рентгенография почек. Кроме того, у 11 больных осуществили ретроградную пиелографию.

При рентгенологическом исследовании патологические изменения почек установлены у 62 (40,8%) больных подагрой (основная группа), у 166(93,8%) - хроническим пиелонефритом и у 110 (76,4%) - хроническим гломерулонефритом (контрольные группы). Среди больных подагрой, обследованных путём экскреторной урографии, рентгенологические признаки нефропатии обнаружены в 61 (44,2%) наблюдениях, приём изменения урограмм имели место у 3 человек при отсутствии клинико-лабораторных данных в пользу поражения почек.

Рентгенологические проявления нефропатии при подагре весьма разнообразны, но малоспецифичны. Наибольшей распространённостью обладают такие признаки, как снижение интенсивности теней почек, асимметрия выделения, изменения чашечек и наличие конкрементов, однако их диагностическая ценность по отношению к контрольным группам невелика. Практически нехарактерны для подагры изменения формы и контуров почек. Среди обследованных лиц асимметрия выделения установлена у 23 больных, снижение интенсивности теней почек - у 29 (двустороннее - у 20), бутристая деформация почек - у 5, дефекты наполнения чашечек - у 3, спазм их - у 6, гипотония - у 7, другая деформация чашечек - у 6, расширение лоханок - у 2, вертикальность их - у 5, дефекты наполнения - у 2, другая деформация лоханок - у 4, конкременты в почках - у 16 (коралловидные - у 4) и в мочеточнике - у 3.

Для больных пиелонефритом к наиболее типичным признакам можно отнести асимметрию выделения, изменения чашечно-лоханочной системы, формы и контуров почек, которые были не только высокоспецифичны, но и имели определённую диагностическую значимость. При гломерулонефрите, как правило, выявляли лишь двустороннее снижение интенсивности теней почек, но этот признак оказался информативным даже в качестве диагностического критерия. В целом, уровень рентгенологического метода исследования, достигнутый в распознавании подагры, составил всего 12,7%, при гломерулонефрите - 27,5%, в то время как при пиелонефрите он играл очень важную роль в диагностике болезни - 227,7%. Тем не менее частота поражения почек при подагре (и особенно при уролитической форме нефропатии) свидетельствует о необходимости обязательного включения экскреторной урографии в комплекс обследования этих больных. При диагностике мочекаменной болезни информативность метода составила 110,3%, а изменения чашечно-лоханочной системы (как следствие вторичного пиелонефрита) были для неё полностью специфичны и не встречались у остальных больных.

Для диагностики подагрической нефропатии используется также метод ультразвукового исследования почек, который безвреден, не требует специальной подготовки и может неоднократно повторяться в процессе амбулаторного наблюдения за больными. Главным достоинством эхолокации почек при подагре по праву считается способность выявления рентгенонегативных уратных конкрементов в мочевыводительном тракте. Ультразвуковое исследование не зависит от функции почек и может применяться при почечной недостаточности для дифференциальной диагностики поражения паренхимы и обструктивной патологии.

Мы провели ультразвуковое исследование почек у 46 больных подагрой (41 мужчины и 5 женщин в возрасте от 25 до 65 лет). У 3/4 обследованных наблюдалось тяжёлое или среднетяжёлое течение артрита, у 2/3 - хроническая его форма. Лабораторные, рентгенологические и радиоизотопные

признаки нефропатии были установлены у 35 (76,1%) человек. Клинические проявления мочекаменной болезни имели место у 18 (39,1%) пациентов, хроническая почечная недостаточность (ХПН) - у 21 (45,7%).

В результате экोलокации почек патологические изменения обнаружены у 41 (89,1%) больного, что вдвое превышает информативность рентгенологического исследования. Следует отметить равноценную диагностическую значимость ультразвукового метода у больных с клиническими проявлениями уролитиаза и без него: и в первой и во второй группах обследованных изменения в почках обнаружены с одинаковой частотой.

Наиболее частыми проявлениями нефропатии при ультразвуковом исследовании почек были уменьшение чашечно-лоханочных сегментов (косвенный признак пиелонефрита) и нефролитиаз, что обнаружено соответственно у 2/3 и 1/2 больных подагрой. Представляет определённый интерес большое число обследованных с конкрементами в почках, у которых ранее клинических симптомов мочекаменной болезни не наблюдалось (учитывались эколокационные образования размерами не менее 5 мм). Обращает на себя внимание у этих пациентов частота двустороннего нефролитиаза. Уменьшение размеров одной из почек характерно для пиелонефрита. Такой признак нефропатии имел место только у больных с почечными коликами и отхождением конкрементов на предыдущих этапах течения заболевания. Кисты почек в виде экотрициальных образований с чёткими гладкими контурами округлой или овальной формы найдены нами исключительно у пациентов без проявлений мочекаменной болезни. Диаметр кист составил от 0,5 до 0,6 см, а число их не превышало 4 в одной почке.

Нами была изучена диагностическая значимость ультразвуковых признаков подагрической нефропатии и других заболеваний почек (хронического гломерулонефрита, первичного пиелонефрита, мочекаменной болезни и хронического интерстициального нефрита). Диагностическая значимость всех изученных признаков нефропатии у больных подагрой выше, чем в контрольной группе. Среди них особо выделялись конкременты в почках и уменьшение чашечно-лоханочных сегментов. Двусторонний нефролитиаз и кисты были практически нехарактерны для неподагрических нефропатий. Уровень диагностики ультразвуковых критериев, достигнутый в распознавании патологии почек при подагре, почти в 7 раз превышал аналогичный в группе сравнения, составляя соответственно 90,6% и 13,2%.

Для определения диагностической значимости рентгенологического и ультразвукового методов исследования почек у больных подагрой мы провели сопоставление полученных данных. Такая сравнительная оценка была проведена у 39 пациентов. Во всех наблюдениях нормального ультразвукового исследования оказались неизменными и урограммы. Но ни разу не удалось встретить обычных экотрициальных экотрициальных образований у больных с нарушенной рентгенологической картиной почек. Изменения чашечно-лоханочной системы при экскреторной урографии коррелировали с уменьшением чашечно-лоханочных сегментов и наличием конкрементов, установленных во время экोलокации почек. Проведённый анализ полученных данных позволяет говорить о более высокой значимости ультразвукового метода диагностики в распознавании нефропатии при подагре. Так, у 3 из 4 больных рентгенографически не обнаружены кисты, у 11 из 18 - конкременты, у 5 из 8 - уменьшение размеров почек. Вместе с тем экодиагностика не даёт информации о выделительной функции почек, что особенно ценно при наличии нефролитиаза. В этой связи оба метода целесообразно использовать параллельно, не противопоставляя один другому, а дополняя их полученной информацией.

Анализ полученных данных свидетельствует о необходимости комплексного обследования больных с обязательным использованием рентгенологического и ультразвукового методов. Можно выделить наиболее информативные признаки подагрической нефропатии, которые включают в себя двусторонние конкременты, уменьшение чашечно-лоханочных сегментов и кисты с ранним снижением секреторно-выделительной функции почек. Изменения формы и контуров почек, асимметрия выделения рентгеноконтрастного вещества для нефропатии при подагре нехарактерны. Каких-либо высокоспецифичных признаков, обладающих большой диагностической значимостью, мы не установили. Тем не менее одновременное проведение лабораторного, рентгенологического и ультразвукового обследования позволяет диагностировать изменения со стороны почек у подавляющего числа больных подагрой. Дополняя друг друга перечисленные методы диагностики способствуют конкретизации патологического процесса и своевременной оценке функционального состояния почек.

При радионуклидном исследовании почек изменения ренографических кривых выявлены у 69,9% больных. У 1/3 обследованных с асимметрией выделения рентгеноконтрастного вещества не наблюдалось асимметрии выведения радиофармпрепарата. При нормальной ренотомографии почек у

9% обследованных обнаружена асимметрия выделения радионуклида, у 41,8% - нарушение секреции, у 38,8% - нарушение экскреции.

Изменения в почках при морфологическом исследовании обнаружены у всех без исключения обследованных. Клубочки и строма поражались в 100% случаев, канальцы - в 87,8%, сосуды - в 73,2%. При жизни повреждения клубочков в 79,3% случаев имели сходство с очаговым мезангиопролиферативным гломерулонефритом, в 20,7% - с мезангиокапиллярным. Морфологическая диагностика подагрической нефропатии представляет трудности. Это обусловлено тем, что наиболее характерный признак заболевания - подагрические тофусы в почках обнаруживаются редко. Тофусы располагаются глубоко в мозговом слое почки и практически недоступны для прижизненного исследования с помощью биопсии. Такая особенность нефропатии заставляет искать другие морфологические изменения, которые достаточно часто встречались бы при подагре и вместе с тем обладали максимальной специфичностью и диагностической значимостью.

В нашем исследовании морфологическое изучение ткани почки проведено у 41 больного. Изменения в почках при световой микроскопии обнаружены у всех без исключения больных. Клубочки и строма поражались в 100% случаев, каналцы - в 87,8%, сосуды - в 73,2%. Наиболее типичные изменения со стороны клубочков при световой микроскопии характеризовались очаговым утолщением базальных мембран капилляров, увеличением в них мезангиального матрикса, очаговой, реже диффузной пролиферацией мезангиальных и эндотелиальных клеток различной степени выраженности. Нередко обнаруживались склероз и гиалиноз клубочков, сращения листков капсулы Шумликовского-Боумана и её склероз. Описанные изменения в 23 случаях имели сходство с очаговым мезангиопролиферативным гломерулонефритом, в 6 - с мембранозно-пролиферативным. С увеличением продолжительности болезни или на убыль расширение капиллярных петель, пролиферация мезангиальных клеток, исчезал очаговый сегментарный характер поражения клубочков. При этом резко возрастала частота развития склероза капсулы и клубочков. При электронно-микроскопическом исследовании также обнаруживались пролиферация, выраженное набухание эндотелия в отдельных капиллярных петлях, пролиферация и активация мезангиальных клеток с тенденцией к интрузии их отростков между эндотелием и базальной мембраной капиллярной петли. Существенные изменения выявлены в подоцитах. Во многих клетках имело место расширение цистерн зернистой цитоплазматической сети с потерей рибосом. Наряду с этим в подоцитах обнаруживалось большое количество рибосом и полисом, гиперплазия зернистой эндоплазматической сети, что свидетельствует о повышении их метаболической активности. На отдельных участках капиллярных петель отмечалось слияние малых отростков подоцитов. Особый интерес представляют вакуоли в цитоплазме и отростках подоцитов, отличающиеся электронно-прозрачным содержанием и мелкими округлыми образованиями, формирующими небольшие скопления и столбики. Эти образования напоминают кристаллы уратов. В некоторых случаях под эндотелием капилляров можно было выявить просветления в базальной мембране капилляров. Не исключается, что эти просветления являются местом отложения уратов, вымытых в процессе обработки материала. В канальцах определяли дистрофию, атрофию и слущивание эпителия, расширение просвета, гиалиноз и утолщение базальной мембраны, белковые цилиндры, лейкоциты, микрокальцинаты и отложения кристаллов мочевой кислоты. Длительность заболевания была тесно связана с прогрессированием повреждения эпителия, появлением в расширенных просветах канальцев белковых цилиндров и уратов. Отложения уратов мы встретили только на втором десятилетии от начала болезни. Подагрической нефропатии всегда присущ склероз интерстиция. Поражение стромы проявлялось также инфильтрацией лимфоцитами, гистиоцитами, плазмодитами и нейтрофилами с наличием гигантских клеток. Следует отметить, что гигантские клетки в клубочках и интерстиции выявлялись только при жизни больных. Напротив, обнаруженные кристаллы уратов в канальцах и тофусы в строме наблюдались исключительно при исследовании секционного материала. При изучении почечной ткани больных подагрой наряду с гломерулярными, канальцевыми и интерстициальными повреждениями мы определяли тяжелые изменения со стороны сосудов. Можно нередко встретить склероз, пролиферацию эндотелия, сужение просвета, иногда миезоластофиброз, плазматическое пропитывание, а при длительном течении заболевания - муконидное и фибриноидное набухание. Усиление повреждения эпителия канальцев было тесно связано с наличием мочевого синдрома. Дальнейшее развитие склероза и гиалиноза клубочков сопровождалось патологическим клеточным осадком мочи. Отложения лейкоцитов в канальцах, муконидное и фибриноидное набухание сосудов всегда проявлялись протенурией и эритроцитурией, уратов - протеинурией и лейкоцитурией, плазматическое пропитывание сосудов - лейко-

цитурной и эритроцитурией. Лейкоцитурия оказалась связанной с наличием нейтрофилов в канальцах и строме. Интересно, что кристаллурия не зависела от отложения уратов в канальцах. У обследованных больных более существенными оказались изменения стромы и канальцев, в меньшей степени - сосудов. В клубочках наиболее отчетливой была пролиферация мезангиальных клеток. Утолщение базальной мембраны капилляров, увеличение мезангиального матрикса и пролиферация эндотелиальных и эпителиальных клеток были выражены слабее. Морфологические данные во многом коррелировали с клиническим течением нефропатии. Например, у больных с артериальной гипертензией несколько реже, чем у остальных обследованных наблюдались очаговый сегментарный характер поражения клубочков (соответственно у 52,6% и 81,8%), пролиферация мезангиальных (у 68,4% и 95,5%), эндотелиальных (у 36,8% и 59,1%) и эпителиальных (у 21,1% и 54,6%) клеток. Вместе с тем чаще встречались склероз-гигалиноз клубочков (у 84,2% и 50,0%), инфильтрация стромы лимфоцитами (у 94,7% и 50,0%), гистиоцитами (у 79,0% и 50,0%) и плазмочитами (у 21,1% и 13,6%). Особенно существенными были различия в степени повреждения сосудов, которые констатированы соответственно в 94,7% и 54,6% случаев. Среди пациентов с повышением артериального давления склероз сосудов установлен в 79,0% наблюдений, миоэластофиброз - в 31,6%, мукоидное и фибриноидное набухание - в 21,1%. У больных с нормальным давлением склероз имел место лишь в 22,7% случаев, миоэластофиброз - в 9,1%, а мукоидное и фибриноидное набухание вообще не выявлены.

Мы сопоставили морфологические признаки поражения различных почечных структур при подагрической нефропатии и первичном (идиопатическом) гломерулонефрите. Контрольная группа выбрана не случайно: во первых, у больных подагрой наряду с поражением канальцев и стромы по нашим данным всегда развиваются изменения в клубочках, напоминающие мезангиопролиферативный или мезангиокапиллярный гломерулонефрит, во-вторых, при первичном гломерулонефрите не столь редко присоединяется тубулоинтерстициальный компонент. В первую очередь обращал на себя внимание очаговый и сегментарный характер поражения клубочков. По отношению к гломерулонефриту диагностическая ценность этого критерия велика. Наличие гигантских клеток в клубочках вместе с очаговыми и сегментарными изменениями представляют наибольшую специфичность повреждения гломерулярного аппарата при подагрической нефропатии. Определенное диагностическое значение имеют также такие признаки, как сращение листков и склероз капсулы Шумлянского-Боумана. Утолщение базальной мембраны капилляров, пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток хотя и встречались более чем у половины больных подагрой, однако относительная диагностическая ценность (ОДЦ) этих признаков оказалась минимальной. Изменения канальцев при подагрической нефропатии явно превосходили аналогичные у больных контрольной группы. Высокой специфичностью обладали атрофия и слущивание эпителия, наличие белковых цилиндров и лейкоцитов, гиалиноз базальной мембраны и её утолщение, а микрокальцинаты и соли уратов можно было встретить только у больных подагрой. Несмотря на большую специфичность перечисленных морфологических признаков нефропатии. ОДЦ поражения канальцев не очень ощутима, так как чувствительность признаков невелика. Тем не менее уровень, достигнутый в распознавании подагрической нефропатии в 8 раз превышает таковой при гломерулонефрите (соответственно 182,3% и 22,2%). Большое значение приобретает при подагре поражение стромы. Суммарная ОДЦ склероза и лимфогистиоцитарной инфильтрации интерстиция составляет 90,4% (в контроле 20,6%). Хотя в единичных случаях обнаружены плазмочиты и гигантские клетки, однако эти морфологические критерии диагностики были полностью специфичны для подагрической нефропатии. При сопоставлении с больными гломерулонефритом пролиферация эндотелия, плазматическое пропитывание, мукоидное и фибриноидное набухание были специфичны для больных подагрой. Большой ОДЦ обладали склероз и миоэластофиброз сосудов. Перечисленные морфологические признаки можно рекомендовать для дифференциальной диагностики между подагрической нефропатией и гломерулонефритом.

Наше исследование позволило выявить наиболее значимые критерии диагностики при отсутствии строго специфических, но редко встречающихся признаков. К ним относятся очаговость и сегментарность поражения клубочков, атрофия канальцев, склероз стромы и стенки сосудов. Известно, что последние три признака могут встречаться при сморщивании почек любого генеза, но в таких случаях отсутствуют своеобразные очаговые и сегментарные гломерулярные изменения. При сочетании обнаружения этих признаков в процессе морфологического обследования можно заподозрить подагрическую нефропатию и назначить проведение дополнительных исследований для диагностики заболевания.

Результаты иммунологического обследования больных подагрической нефропатией выявили изменения в системе иммунитета в виде уменьшения числа Т-лимфоцитов в крови и ослабления их активности, увеличения количества В-лимфоцитов и усиления их функции, диспропорции соотношения циклических нуклеотидов, гиперпродукции циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), подавления фагоцитарной способности нейтрофилов, появления аутоантител. Иммунные нарушения участвуют в патогенезе подагрической нефропатии, в частности, повреждении клубочков и интерстиция, и усугубляются при развитии хронической почечной недостаточности.

Изучение почечной гемодинамики с помощью доплерографического метода исследования обнаружилось у больных с латентным типом подагрической нефропатии вазоспастический тип почечной гемодинамики. Данный факт указывает на то, что усиленный транспорт мочевой кислоты через почку уже на ранних этапах нефропатии вызывает нарушение экскреции мочевой кислоты с тенденцией к внутрипочечной гипертензии, что несомненно требует медикаментозной коррекции. Результаты обследования больных также свидетельствуют о том, что метод двухмерной эходоплерографии (ДДГ) является высокоинформативным и информативным, что делает целесообразным его применение в целях своевременной диагностики нарушений почечной гемодинамики на ранних стадиях подагрической нефропатии.

Выявленные в процессе исследования изменения в состоянии липопероксидации и антиоксидантной защите больных подагрической нефропатией участвуют в патогенезе заболевания и требуют включения антиоксидантных препаратов в комплекс лечения.

На основании анализа полученных данных нами выделены 4 клинико-лабораторных типа подагрической нефропатии, которые наиболее полно отражают особенности течения и прогноз заболевания: уролитиазный, латентный, протенинурический, гипертензивный. Характер морфологических изменений почечных структур при различных вариантах нефропатии примерно одинаков, но степень их поражения различается и прекальрирует у больных протенинурическим типом. Уролитиазный тип нефропатии чаще протекает с выраженным нарушением целостности канальцев, протенинурический - клубочков, гипертензивный - сосудов.

В результате проведенных исследований мы пришли к заключению о том, что при комплексном лабораторном, рентгенологическом, ультразвуковом и морфологическом методах обследования изменения со стороны почек можно обнаруживать у всех без исключения больных подагрой. К наиболее информативным признакам подагрической нефропатии, обладающих диагностической значимостью, относятся многократные двусторонние почечные колики с отхождением конкрементов, лабильная артериальная гипертензия, преходящий характер протенинурии, уратурия, двусторонние конкременты, кисты почек и уменьшение бокалолоханочных сегментов при ультразвуковом исследовании, очаговое сегментарное поражение клубочков по типу мезангиопролиферативного или мезангиокапиллярного гломерулонефрита с атрофией и слущиванием эпителия канальцев, лимфоцитарной инфильтрацией стромы, склерозом стромы и сосудов. Признаки почечной недостаточности наблюдаются у 43% больных. Самый серьезный прогноз заболевания установлен при протенинурическом типе нефропатии; выживаемость больных с гипертензивным типом выше, с уролитиазным ещё выше; прогноз при латентном типе благоприятный. На течение почечного процесса отрицательное влияние оказывает гиперурикемия. Гиперурикемия видоизменяет уже имеющуюся патологию в почке, переводя процесс в более тяжёлый, прогностически неблагоприятный, требующий помимо назначения урикодепрессантов, коррекции антиоксидантного статуса, мембранодеструкции, внутривидеочечной гипертензии.

В лечении больных подагрической нефропатией нами были применены урикодепрессанты, уроантисептики, иммунодепрессанты, антиоксиданты, была проведена оценка эффективности лечения различных типов нефропатии. Кроме того, у больных с уролитиазным типом нефропатии, применялась дистанционная ударноволновая литотрипсия (ДУВЛ), которая проводилась на аппарате "Литостар Плюс" фирмы "Сименс" (Германия). ДУВЛ является оптимальным методом лечения больных уролитиазным типом подагрической нефропатии, дающим положительный эффект у 90% больных с камнями.

В заключение, следует отметить, что постоянное диспансерное наблюдение за больными с проведением длительной рациональной комбинированной терапии позволяет существенно улучшить течение и прогноз нефропатии, приостановить прогрессирование почечной недостаточности, отдалить сроки инвалидизации больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Држак А.И., Василенио И.В., Стяченко О.В. и др. Тубулонтерстициальный нефрит у больных первичной подагрой. Тезисы докладов сателлитного симпозиума XI Международного нефрологического конгресса. Иркутск. 1990, с.32; 2. Сардарлы Ф.З. Диагностика и коррекция гиперурикемии при хронических заболеваниях почек. Методические рекомендации. Баку, 1996; 3. Сардарлы Ф.З. Особенности лечения подагрической нефропатии урикодепрессантами в сочетании с антиоксидантной терапией. Азербайджанский медицинский журнал. 1996, № 12, с. 118-121; 4. Сардарлы Ф.З. Опыт выявления и комплексного обследования больных подагрической нефропатией. - Саптамлыг. 2003, № 6, с.54-58; 5. Сардарлы Ф.З. Допплерографические показатели почечной гемодинамики у больных подагрической нефропатией. - Саптамлыг. 2004, № 1, с. 32-34; 6. Drach G.W. Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis and medical management. In: Walsh P.C., Retik A.B., Stamey T.A., Vaughan E.D. Jr. (eds.) Campbell's Urology 6th ed. Philadelphia, W.B.Saunders, 1992; 7. Green E.R., Venkes M.D., Avastchi P.S. et al. Noninvasive characterization of renal artery blood flow. - Kidney Journ, 1980, vol.20, p.523-529; 8. Grunort O., Schoning M., Rosenthal W. Renal blood flow and flow velocity in children and adolescents duplex Doppler evaluation. - Eur.J.Pediatr., 1990, vol.149, №1; 9. Kramer H.M., Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III. Am.J.Kidney Dis.2002 Jul, 40(1): 37-42; 10. Fogo A. Gouty nephropathy. Am.J.Kidney Dis.2000 Dec; 36 (6): E.30; 11. Lhotka K., Gruber J., Sgonc R., Fend F., Konig P. Apoptosis of tubular epithelial cells in familial juvenile gouty nephropathy. Nephron, 1998, 79(3):340-4; 12. Steele T.H. Hyperuricemic nephropathies. Nephron. 1999; 81, Suppl. 1:45-9; 13. Mandell B.F. Hyperuricemia and gout: a reign of complacency. Cleve Clin.J.Med. 2002 Aug, 69 (8):589-90, 592-3; 14. Shekariz R., Stoller M.L. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. - J.Urol.2002 Oct; 168 (4 Pt.1):1307-14; 15. Shestkova M.V., Mukhin N.A., Dedov et al. Proteinloading test, urinary albumin excretion and renal morphology in diagnosis of subclinical diabetic nephropathy. - Int. Med., 1992, vol.231, p.213-217.

## SUMMARY

### GOUTY NEPHROPATHY (DIAGNOSTIC AND TREATMENT)

F.Z.Sardarly

The submitted scientific investigation was undertaken with the object of the study of renal destructions in the patients with gouty nephropathy. Renal destructions was studied by means of the sensitive and informative methods. It was included the clinico-laboratory, roentgenologic, ultrasonic, renographic, immunological, morphological methods and echodopplerography in the complex of investigation.

\*\*\*

## УЧАСТИЕ СОМАТОСТАТИНА В РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ МОЛОКА

Ю.Б.Исмаилов, Н.Р.Дадашева, Р.Х.Кочарли, И.Б.Абдулова

Азербайджанский медицинский университет; Университет "Одлар Юрду", г.Баку

Регуляция функции молочной железы во время лактации находится под сложным нервно-гормональным контролем. Важную роль в этом процессе играет пролактин (ПРЛ). ПРЛ является основным лактогенным гормоном, аденогипофиза. Исследования ряда авторов, в том числе и наши предыдущие работы, указывают на патогенетическую роль гипопрولاктинемии в развитии гипогалактии [1, 2, 3, 4, 9]. В этом аспекте последние годы нами проводятся систематические исследования молекулярно-генетических механизмов регуляции ПРЛ и секреции молока при различных функциональных состояниях организма [1, 2, 3]. Вместе с тем лактация не является функцией одного гормона, напротив она представляет собой интегративный процесс, в реализацию которого вовлечены ряд гормонов [1, 7, 8]. Многочисленные литературные данные [7, 8] указывают, что вторым важным лактогенным гормоном является соматотропин (СТГ).

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что СТГ имеет важное значение для поддержания и стимуляции лактации [7, 8]. В то же время наши знания о регуляции секреции этого гормона, в частности центральных механизмов по ходу, как физиологической лактации, так и при гипогалактии нейрогенного происхождения изучены далеко не достаточно.

Соматостатин (СТ) оказывает ингибирующее влияние на секрецию СТГ, а гипоталамический контроль регуляции синтеза самого СТ осуществляется через дофаминовых рецепторов [11, 14]. Отсюда вытекает вывод о том, что несмотря на прямое действие СТ на уровне соматотропов [11, 12, 13, 14] его эффект на синтез СТГ зависит от уровня гипоталамического дофамина (ДА). Однако интим-



ные механизмы, лежащие в основе этих процессов, при различной интенсивности секреторной деятельности молочных желез во многом остаются неясными. Между тем исследование гипоталамического контроля секреции СТГ и молокообразования представляет не только значительный научный интерес, но и имеет также важное практическое значение, которое определяется необходимостью создания эффективных способов лечения гипогалактии нейрогенного происхождения, вызванных воздействием на животных и человека разнообразных стресс-факторов.

В этой связи мы изучаем функциональную взаимозависимость между уровнем синтеза и секреции СТГ и секреторной активностью молочных желез.

**Методика.** В экспериментах, поставленных на крысах-самках линии Вистар живой массой  $240 \pm 10$  г, были созданы модели разного уровня секреторной активности молочных желез. Лактирующие крысы (90 животных) были разделены на 3 группы: 1-я группа с нормальной лактацией (контроль), 2-я - экспериментальная гипогалактия (стресс-воздействие), 3-я - экспериментальная гипогалактия (блокирование дофаминовых рецепторов метоклопримидом или сульфпиридом).

Стрессовое состояние создавали электрическим раздражением крыс электростимулятором ЭСЛ - с автоматической приставкой. Раздражение производили ежедневно в течение 10 дней. Применяли ток напряжением 30V продолжительностью 30 мин с одноминутным интервалом [10]. Уровень секреции молока определяли по разнице живой массы крысят до и после 30-минутного состояния (после 6-часовой изоляции от матерей). Фоновые опыты в течение 3 дней проводили на группе интактных крыс, начиная с 3-го дня лактации, причем среднее значение полученных у них показателей принималось за исходное (100%). Чтобы проследить за изменением изучаемых показателей до опыта, на 5-й и 10-й дни опыта от его начала, в 10 ч. утра производили деканитацию крыс гильотиной (а также у лактирующих крыс на 1-й, 5-й, 10-й, 15-й, 20-й и 25-й дни лактации производили деканитацию).

Концентрацию биогенных аминов-ДА, серотинина (С), в гипоталамусе и крови крыс определяли универсальным флуориметрическим методом [5] на спектрометре МРФ-4 фирмы "Хитачи" (Япония). Микрометодом электрофореза на полиакриламидном геле с последующей спектрофотометрией устанавливали содержание ПРЛ и СТГ в аденогипофизе [6]. Концентрацию СТ, ПРЛ, СТГ и крови и СТ в гипоталамусе и аденогипофизе определяли радиоиммунологически на гамма спектрометре ГАММА-1. Все данные экспериментов обработаны методом статистики, включая корреляционный анализ. При этом использовали программный вычислитель электроника-БЗ-21.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Исследование показало, что в начале лактации и по мере повышения секреторной активности молочных желез (табл. 1) наблюдается повышение уровня содержания СТГ в аденогипофизе и крови (табл. 2). Так, образование СТГ в аденогипофизе повышалась на 45,2% ( $P < 0,001$ ) по сравнению с первым днем лактации, а на 10-ый день лактации 46,2% ( $P < 0,001$ ). В период лактопоеза наблюдается более интенсивное образование СТГ в аденогипофизе (в среднем на 43%). Во второй половине лактации, т.е. когда секреция молока постепенно уменьшается наблюдается обратная картина - в аденогипофизе снижается содержание СТГ (табл. 1).

**Таблица 1.** Динамика изменения секреции молока (г) и темп весового роста крысят (г) лактирующих крыс в процессе нормальной лактации ( $M \pm m$ )

Показатель	ДНИ ЛАКТАЦИИ											
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20	21-22	23-24
Секреция молока	$0,31 \pm 0,01$	$0,75 \pm 0,11$	$1,20 \pm 0,04$	$1,45 \pm 0,02$	$1,62 \pm 0,01$	$1,77 \pm 0,01$	$1,95 \pm 0,08$	$2,2 \pm 0,14$	$2,6 \pm 0,01$	$1,62 \pm 0,01$	$1,74 \pm 0,02$	$1,62 \pm 0,09$
100%	24,17	587,1	467,7	522,6	571,0	629,0	709,7	838,7	587,1	561,3	532,3	532,3
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Масса крысят	$6,2 \pm 0,09$	$7,4 \pm 0,09$	$9,2 \pm 0,14$	$12,4 \pm 0,14$	$13,8 \pm 0,04$	$14,9 \pm 0,09$	$16,2 \pm 0,07$	$17,9 \pm 0,06$	$20,3 \pm 0,21$	$22,8 \pm 0,30$	$24,9 \pm 0,07$	$26,7 \pm 0,04$
100,0%	114,4	148,4	200,0	223,6	233,7	261,3	288,7	327,4	367,7	401,6	436,6	436,6
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Вышеуказанная закономерность сохраняется в концентрации СТГ на 1 мг ткани аденогипофиза (табл. 1), которая также значительно и достоверно выше в начале и середине лактации, а в период затухания ее наблюдается обратная картина.

Повышение содержания СТГ в аденогипофизе сопровождалось усилением выброса его в кровь (табл. 1). По мере развертывания лактации происходит усиление секреции СТГ в кровь. Так, на 5-й, 10-й и 15-й дни лактации его уровень составляет соответственно 36,8% ( $P < 0,001$ ), 63,1% ( $P < 0,001$ ) и 42,1% ( $P < 0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем (табл. 1), во второй половине лактации, т.е. когда секреция молока постепенно уменьшается отмечается постепенное снижение содержания СТГ в крови (табл. 1).

Таблица 2. Динамика изменения содержания моноаминов и СТ в гипоталамусе и в крови, СТ и СТГ в аденогипофизе и в крови у крыс в процессе нормальной лактации (M±m)

ПОКАЗАТЕЛИ		ДНИ ЛАКТАЦИИ						
		1	3	10	15	20	25	
МАССА АДЕНОГИПОФИЗА, мг		8,44±0,01 100,0	9,22±0,07 109,8; < 0,001	9,45±0,03 112,5; < 0,001	8,8±0,06 104,8; < 0,001	7,6±0,09 90,5; < 0,001	7,4±0,06 88,1; < 0,001	
СТГ	МЕ	0,310±0,01 100	0,450±0,03 145,2; < 0,001	0,46±0,02 146,2; < 0,001	0,44±0,02 141,9; < 0,001	0,30±0,01 96,8; < 0,001	0,29±0,02 92,5; < 0,001	
	Низкая МЕ/мл	0,077±0,000	0,048±0,007	0,049±0,007	0,050±0,007	0,09±0,004	0,09±0,004	
	Кровь, мкг/мл	1,9±0,003 100,0	2,6±0,03 176,8; < 0,001	3,17±0,03 163,1; < 0,001	2,7±0,02 142,1; < 0,001	1,4±0,01 73,6; < 0,001	1,6±0,01 84,2; < 0,001	
СТ	Гипоталамус, мкг	51,4±0,60	57,3±1,0 <0,001	52,5±1,9 <0,001	50,1±1,0 <0,001	56,4±1,0 <0,001	69,1±2,0 <0,001	
	Аденогипофиз, мкг	45,1±0,09	56,3±2,0 <0,001	58,3±1,0 <0,001	54,5±1,0 <0,001	48,4±1,0 <0,001	52,5±2,0 <0,001	
	Кровь, мкг/мл	65,4±3,0	41,3±3,0 <0,001	56,1±1,2 <0,001	50,1±1,1 <0,001	68,4±1,2 <0,001	79,1±3,0 <0,001	
Гипоталамус, мкг	ДА	780±10	604±16 <0,001	587±29 <0,001	510±19 <0,001	878±26 <0,001	9600±50 <0,001	
	С	908±12	1116±37 <0,001	1201±31 <0,001	1296±29 <0,001	972±10 <0,001	809±10 <0,001	
Кровь, мкг/мл	ДА	314±2,1	287±5,3 <0,001	267±4,8 <0,001	241±1,0 <0,001	323±1,5 <0,001	375±2,1 <0,001	
	С	308±29	402±4,1 <0,001	449±4,8 <0,001	493±1,2 <0,001	329±29 <0,001	280±1,6 <0,001	

Примечание: достоверность различий с 1-м днем лактации

Для более глубокого понимания сущности нейрогормональных сдвигов, происходящих в организме животных в период развития секреции молока в норме и при гипо- и гиперлактации, нами изучено состояние моноаминов в гипоталамусе и крови.

Исследование динамики ДА и СТ и С в гипоталамусе показали, что по ходу лактации повышение секреторной активности молочных желез в первой половине лактации сопровождается снижением содержания ДА, СТ и повышением С в гипоталамусе и крови (табл. 1), что ведет к стимуляции секреции СТГ. В период затухания лактации наблюдается обратная картина в динамике концентрации МА и СТ в гипоталамусе и крови (табл. 1).

Наши исследования несколько расширяют представление о центральных механизмах регуляции секреторной деятельности молочных желез. Здесь СТГ играет роль регулятора секреторной функции молочных желез. При этом уровень его в период прогрессирования лактации достаточно высок, так как гормон участвует в поддержании лактопоза.

При стрессовом воздействии и недостаточной секреторной функции молочных желез во всех периодах эксперимента наблюдается преобладание катехоламинов и СТ над индоламинами [1-4], что сопровождается снижением массы аденогипофиза по сравнению с группой нормолактации (табл. 3). В результате нарушения гипоталамических моноамино- и соматостатинергических функциональных систем по-видимому, происходит значительное торможение процессов синтеза СТГ и его секреции клетками аденогипофиза. Так, содержание СТГ в аденогипофизе снижалось в среднем на 20% (P<0,001) по сравнению с контролем (табл.3).

Таблица 3. Динамика изменений уровня моноаминов, соматостатина в гипоталамусе, аденогипофизе и крови крыс при разном уровне секреции молока (M±m)

Показатели	Диффузия		серотонин		смактостатин			СТГ		
	Гипоталамус, мкг	Кровь, мкг/мл	Гипоталамус, мкг	Кровь, мкг/мл	Гипоталамус, мкг	Гипофиз, мкг	Кровь, мкг/мл	Гипофиз, мкг	Кровь, мкг/мл	
Условия опыта	Нормолактация									
ДНИ ОПЫТА	Фев	780±16	314±6	908±8	908±5,6	47,7±0,78	42,8±2,6	63,1±4,7	0,268±0,004	1,8±0,1
	5	604±16 <0,001	287±5 <0,001	1116±37 <0,001	1201±11,8 <0,001	51,7±1,0 <0,001	36,4±3,0 <0,001	413±3,0 <0,001	0,311±0,01 <0,05	2,5±0,2 <0,001
	10	589±25 <0,001	267±9 <0,001	1201±31 <0,001	149±98 <0,001	32,5±1,9 <0,001	28,3±3,0 <0,001	36,1±1,2 <0,001	0,340±0,020 <0,05	2,8±0,15 <0,001
	15	981±22 <0,001	478±67 <0,001	790±39 <0,001	213±6,2 <0,001	70,9±4,2 <0,001	55,1±2,6 <0,001	74,9±2,6 <0,001	0,270±0,008 <0,001	1,6±0,12 <0,001
ДНИ ОПЫТА	10	950±34 <0,001	445±13 <0,001	784±8 <0,001	285±7,8 <0,001	66,3±3,1 <0,001	60,3±3,2 <0,001	80,6±3,2 <0,001	0,250±0,009 <0,001	1,8±0,09 <0,001
	15	544±15 <0,001	237±8 <0,001	1396±25 <0,001	685±21 <0,001	28,1±1,3 <0,001	29,1±1,9 <0,001	35,2±1,9 <0,05	0,48±0,016 <0,001	3,3±0,1 <0,001
ДНИ ОПЫТА	10	524±9 <0,001	248±7 <0,001	1426±13 <0,001	521±21 <0,001	22,3±1,8 <0,001	18,2±1,6 <0,001	28,3±2,0 <0,001	0,490±0,012 <0,001	3,2±0,1 <0,05

Последнее сопровождалось снижением его в крови. При этом содержание в крови СТГ уменьшалось в среднем на 36% ( $P < 0,001$ ) по сравнению с контролем (табл. 3).

Эти данные несколько расширяют наше представление о роли нарушений системы СТ-СТГ в патогенезе нейрогенного происхождения.

Для полного познания центральных механизмов регуляции секреции СТГ необходимо было раскрыть роль моноаминов и соматостатина в них. С этой целью нами в эксперименте изучено участие СА и МА в регуляции секреции СТГ. Для экспериментального решения поставленной задачи применяли блокаторы ДА рецепторов.

Результаты исследований показали, что при блокировании ДА рецепторов гипоталамуса (гипергалактия) сдвиги уровня гипоталамических моноаминов (МА) сочетались с уменьшением синтеза и секреции СТ, что приводило к заметному повышению образованию СТГ в аденогипофизе на 45,7% ( $P < 0,001$ ) и при концентрации СТГ в крови на 23,2 % ( $P < 0,001$ ).

Совокупность приведенных фактов позволила нам прийти к выводу, что эффект СТ в контроле синтеза и секреции СТГ в процессе лактации осуществляется через рецепторы ДА. У нормально лактирующих животных в ходе лактации, а также при гипогалактии установлена отрицательная корреляция между СТ и содержанием СТГ как в аденогипофизе, так и в крови. Хотя во второй группе коэффициент выше, чем 1-й ( $r = -0,70$  и  $-0,80$ ,  $P < 0,001$ ). Одновременно, отмечается высокая отрицательная корреляция ( $r = -0,75$ ;  $P < 0,001$ ) и в 3-й группе (гипергалактия). Этот анализ показал наличие в ткани и крови лактирующих животных положительной корреляции между ДА и СТ ( $r = +0,80$ ;  $P < 0,001$ ) и отрицательной между соматостатином и серотонином ( $r = -0,56$  и  $-0,72$   $P < 0,001$ ).

Итак наши исследования позволяют заключить, что при различной секреторной активности молочных желез ДА воздействует на СТ секретирующие клетки гипоталамуса и аденогипофиза и тем самым контролирует соматотропную функцию аденогипофиза. А также полученные данные показывают, что в патогенезе гипогалактии, помимо снижения секреции ПРЛ и изменения баланса биогенных аминов в гипоталамусе и крови [1-3], определенную роль играет нарушение оси СТ-СТГ. Это происходит благодаря изменению баланса моноаминов и соматостатина ответственных за регуляцию секреции этих гормонов. Поэтому повышение активности ДА и СТ и снижение активности СТ с системой приводит к подавлению секреции СТГ. На этом фоне применением блокаторов ДА рецепторов можно восстановить функции этих систем.

Таким образом, выяснение роли СТГ и взаимоотношения его с МА и СТ в контроле синтеза и секреции молока как при нормальном течении лактации, так и при гипо- и гипергалактии позволяет охарактеризовать СТГ как одно из основных звеньев в регуляторных механизмах лактационного процесса. Это важно для понимания нейрохимического механизма патогенеза гипогалактии нейрогенного происхождения и решения ряда практических вопросов, связанных с лечением этого распространенного патологического состояния организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Г., Рагимова Ш.А., Исмаилов Ю.Б. Новая веха в изучении физиологии лактации человека и животных. Баку 1990, 90 с.;
2. Алиев М.Г., Исмаилов Ю.Б. Стимуляция секреции пролактина одновременной ингибцией дофаминергической и активацией серотонинергической систем гипоталамуса. Физиол. Журн. СССР. 1990, т.76, № 6, с.785-801;
3. Алиев М.Г. Снятие дофаминового торможения секреции пролактина как новый подход к лечению гипогалактии. В кн.: Современные проблемы лактации и грудного вскармливания. Баку 1996, с.15-19;
4. Исмаилов Ю.Б. Соматостатин в гипоталамическом механизме контроля секреции пролактина и молока. Физиол. журн. им. И.М.Сеченова 1994, т.80, №4, с.38-45;
5. Коган М.Б., Печен Н.В. Чувствительный и быстрый метод одновременного определения дофамина, норадреналина, серотонина и 5-оксипиридоксусной кислоты в одной пробе. - Лаб. дело №5, с.301-303;
6. Курц М., Надь И., Борини Н. Новый биохимический микрометод определения пролактина в аденогипофизе. - Проб. зидов. 1969, т.15, №7, с.63-69;
7. Лагоднов П.З. и др. Гормональная регуляция биосинтеза молока у коров. В кн.: Современные достижения физиологии и биохимии лактации. Л. 1981, с.134-138;
8. Маричченко Г.М. Обмен липопротеидов и секреция молока у кор под влиянием пролактина, соматотропина и комплекса аденогипофизарных гормонов. В кн.: Современные достижения физиологии и биохимии лактации. Л. 1981, с.145-148;
9. Рагимова Ш.А. Нейроэндокринная картина ранней гипогалактии. В кн.: Современные проблемы лактации и грудного вскармливания. Баку 1996, с.20-28;
10. Фурдуй Ф.И. Функция цитонидной и пазовых желез при эмоциональном напряжении. Эмоции и висцер. функции. Тез.докл. симп. Баку 1974, с.111-112;
11. Enjalbert A., Epelbaum J., Le Dreniet A. et al. Somatostatin and regulation of prolactin secretion. - Psychoneuroendocrinology. 1986, vol.11, №2, p.42-47;
12. Koch B.D., Shonbrunn A. The somatostatin is directly coupled to adenylate cyclase in G H4-C4 pituitary cell membranes. Endocrinology. 1984, vol.114, p.1787-1790;
13. Lewis B.M., Dieguez C., Lewis M. et al. Dopaminergic control of the release of somatostatin (SS) 14 and 28 from the hypothalamus in vitro. Endocrinology 1985, vol.104, p.63-69;
14. Keubi J.C., Lamberts S.J., Maurer R. Somatostatin receptors in normal and tumoral tissue Hormon.

\*\*\*

## KOKTSIQODYNİA - KLİNİKA, DİAQNOSTİKA, DİFFERENSİAL DİAQNOSTİKA VƏ MÜASİR MÜALİCƏ TAKTİKASI

*N.İ.Hüseynov, K.Ə.Hüseynova, N.N.Hüseynova*  
*Mərkəzi Nefçilər Xəstəxanası, Həkimlərin Təkmilləşdirmə İnstitutu;*  
*Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

Koktsiqovynia (Sakrodynia) oma-büzdüm nahiyəsində olan daimi ağrılarla özünü birüzə verir. Koktsiqodyniyanın (KD) emələ gəlmə səbəbləri müxtəlifdir. Koktsiqodynia birincili və ikincili olur. Birincili KD emələ gəlməsinə səbəb birbaşa oma-büzdüm sümüyüdür (os sacrum). İkincili KD-ya isə kiçik canaq orqanlarının müxtəlif xəstəlikləri (düz bağırsağın çatı, praktit, siqmoidit, babasil, sidik-cinsiyyət orqanlarının xəstəlikləri və s.) nəticəsində baş verir.

Koktsiqodynia əsasən 30-60 yaş arasında olan qadınlarda daha çox müşahidə olunur. Xəstəlik oma-büzdüm nahiyəsində olan müxtəlif intensivliki və xarakterli ağrılar və ağrıların sağrı, anus nahiyəsinə, eləcə də cinsiyyət orqanlarına irradiasiya etməsi ilə özünü birüzə verir [1, 2]. Ağrı sindromu ətraf mühit faktorlarından asılı olmayaraq, daimi ola bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, koktsiqodyniyanın bir variantında - xəstənin müəyyən bir vəziyyətində ağrının emələ gəlməsi daha çox təsadüf edilir (məsələn, xəstənin oturaq vəziyyətində, qamətin önə eylmə vəziyyətində ağrının artması, əksinə uzanma, ayaq üstə durma, eləcə də hərəkət zamanı ağrının çəkilməsi). Bəzi hallarda xəstələr ağrının emələ gəlmə səbəbini defikasiya aktı ilə əlaqəndirirlər (xroniki kolitlər zamanı, bərkimiş nəcis kütləsinin büzdüm sümüyünə mexaniki təsiri nəticəsində, çanaq dibi əzələlərinin spastik yığılmasına səbəb olan qıcıqlanma və s.).

İkincili KD və ya psevdokoktsiqodynia əsas etibar ilə uroloji, qinekoloji və praktoloji xəstəliklərin 60-70 %-də müşahidə olunur. Qeyd etmək lazımdır ki, bu qrup xəstələrdə əsas xəstəliyin hər hansı bir simptomunun klinik təzahürləri olmaya da bilər. Ona görə də, ilk dəfə revmatoloqa müraciət etmiş ikincili KD ilə olan xəstələr, mütləq müvafiq ixtisaslı həkimlərdə tam müayinə və müalicə olunmalıdırlar. Birincili KD-nın müalicəsi isə sırf həkim-revmatoloqun kompetensiyasına aid problemdir. Birincili KD idiopatik və posttravmatik mənşəli olur [7].

Posttravmatik KD, emələ gəlməsi oma-büzdüm oynaqına və onun əzələ-bağ aparatına olan birbaşa travma ilə ələqədardır. KD-ya uzun müddət bərk yerdə oturmaqla və ağır keçən doğuş prosesi ilə də ələqədar ola bilər. KD-ın emələ gəlməsində əsas patoqenetik faktor, oma-büzdümü əhatə edən fibroz toxumanın ağrı reseptorlarının qıcıqlanması nəticəsində və osteoxondroz zamanı radikulopatiya ilə müşahidə olunan reflektor reaksiyalar nəticəsində baş verən əzələ-tonusu reaksiyaları və çanaq dibinin dərin əzələlərin spastik yığılması hesab olunur [1, 5].

Oma-büzdüm nahiyəsinin palpasiya zamanı ağrılı olması və rektal müayinənin nəticəsi, diaqnozun təsdiqlənməsinə dəlalət edir [4]. Diaqnozun təsdiqində obyektiv və subyektiv məlumatlarla yanaşı, instrumental müayinə üsullarından, rentqenoloji müayinənin nəticələrinə xüsusən üstünlük verilir. Belə ki, posttravmatik KD zamanı büzdümün yarımcığı, oma-büzdüm diskində degenerativ dəyişikliklər, diskin elastikliyi azalması, subxondral skleroz, spondiloz aşkar edilir.

Kompyuter və maqnit-nüvə rezonansı tomoqrafiya müayinəsində büzdüm sümüyünün ətraf toxumalarında baş verən şişkinlik və iltihab əlamətləri aşkar edilir.

Birincili və ikincili KD-nın differensial diaqnostikası üçün tətbiq edilən anestetiklərin sınaq inyeksiyası böyük diaqnostik əhəmiyyət kəsb edir. Belə ki, oma-büzdüm oynaqına yeridilən ağrı-kəsicici, ağrı impulsasiyanın mənbəyi kimi effektiv olduğu halda [7], ikincili KD-ya zamanı sınaq inyeksiyası ağrı sindromuna təsir etmir [8].

### **Koktsiqodyniyanın müalicə taktikası.**

Birincili KD müalicəsi 3-istiqamətdə aparılır:

I. Qeyri-dərman müalicəsi. Bu üsulla müalicə, oma-büzdüm və onu əhatə edən struktur toxumalara olan mexaniki qıcıqların azaldılmasına yönəldilməlidir.

II. Dərman preparatları ilə müalicə; sümük-əzələ-bağ aparatında olan degenerativ dəyişikliyin iltihabi komponentlərinə təsir edən: 1. İltihab Əleyhinə Qeyri-Steroidli Preparatların (İƏQSP) qəbulundan ibarətdir. Bu sahədə işlədilən İƏQSP-nin sayı həddən artıq çoxdur. Onların təyinatı zamanı müalicəvi effektivliyi ilə yanaşı, eyni zamanda onların qəbulunun təhlükəsizliyi də həkimin nəzər-

diqqət mərkəzində olmalıdır. Məhz bu təlabata son zamanlar Boehringer-İngelheim (Almaniya) firmasının istehsal etdiyi Movalis (Meloxicam) preparatı cavab verir.

2-ci qrup dərman preparatlarına - mərkəzi təsir göstərən miorelaksantlar (tolperizon) aiddir. Çanaq dibini əzələlərinin dərin spazmı zamanı bu qrup preparatların müalicə kompleksində istifadə olunması məqsədəuyğun sayılır.

3-cü qrup dərman preparatlarına - antidepressantlar və trankvilizatorlar aiddir. Bu qrup preparatlar KD-nın patogenezinə psixogen faktorların diaqnostikası zamanı böyük terapevtik əhəmiyyət kəsb edir.

4-cü qrup dərman preparatları - mikrokristallik kortikosteroidlərin (betametazon, metilprednizolon) anestetiklərlə birlikdə (2% lidokain və ya novokain) oma-büzdüm nahiyəsinə lokal yeridilməsi məsləhət görülür. Prosedura həftədə 1 dəfə aparılır. Bu müalicə üsulu 80% hallarda effektiv olur [3, 6]. Müvafiq müalicə üsulu, xəstəliyin torpid gedişli variantında İƏQSP-nın və miorelaksantların təsirinə effektiv olduğu dövrdə tətbiq edilir.

III - cərrahi müalicə üsulu. Ayrılan bütün konservativ müalicə üsulları effektiv olarsa, problemin həlli, yalnız cərrahi yol - koktsiqektomiya ilə nəticələnir. Cərrahi müdaxiləni aparmazdan əvvəl, patoloji prosesin büzdümlə bağlı olması, mütləq sübuta yetirilməlidir. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən koktsiqektomiya 90% hallarda effektiv müalicə üsulu sayılır [6].

### ƏDƏBİYYAT

1. Поповский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертебрология). Руководство для врачей. - М.Медпресс-информ. 2003, с.120-121;
2. Ревматические Болезни. Москва: Медицина, 1997, с.519;
3. Пекина Е.В., Баябанова Р.М. Комбинированные анальгетики в симптоматической терапии болевого синдрома в ревматологии. - Ж. Ревматология, 2004, т.12, №6, с.422-424;
4. Баркан М.Б. О кокцигдинии. Клиническая Медицина. - 1980, №1, с.96;
5. Fogel G.R., Cunningham P.Y., Essex S.I. Coccygodynia: evaluation and management - J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2004, v.2, №1, p.49-54;
6. Ramsey M.L., Toohy J.S., Neidre A. Et. al. Coccygodynia: treatment. - Orthopedics, 2003, v.26, №4, p.403-405;
7. Maigne J.Y., Guedj S., Strass C. Idiopathic coccygodynia. Lateral roentgenograms in the sitting position and coccygeal discography. - Spine, 1994, v.19, №8, p.930-934;
8. Traycoff R.B., Crayton H., Dodson R. Sacrococcygeal pain syndrome: diagnosis and treatment. - Orthopedics, 1989, v.12, №10, p.1373-1377.

\*\*\*

## МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМОЙ

Ф.А.Аббасов

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, г.Москва

В последние десятилетия определенные успехи были достигнуты в области изучения первичных злокачественных опухолей костей. Но это в большей степени коснулось вопросов морфологии сарком скелета, создания гистологических классификаций, разработки новых методов подхода к лечению первичного очага поражения. Однако, результаты этих исследований отчетливо показали, что любой из методов локального воздействия на опухоль не предупреждает гематогенного метастазирования.

Следовательно, одной из ведущих задач в терапии указанного новообразования является лечение как субклинических, так и реально определяемых метастазов.

Естественно, основным органом, подвергающимся метастатическому поражению, остаются легкие, однако, в литературе также встречается описание случаев диссеминации основного заболевания в органы брюшной полости, в подкожную клетчатку, кости скелета, имеются единичные сообщения о метастатическом поражении сердца и т. п. [16, 19, 20, 21, 29].

Наряду с этим, некоторые первичные костные саркомы могут иметь мультицентричный очаг. Так, фибросаркома и хондросаркома кости обычно являются солитарным поражением, однако, в редких случаях эти опухоли встречаются одновременно по всему скелету. В таких случаях не может быть исключено раннее гематогенное распространение [14, 15, 22, 26, 30].

Второй тип малигнизированного фиброзного поражения кости - это злокачественная фиброзная гистиоцитома. У 22% больных с этой опухолью отмечается патологический перелом. Злокачественно фиброзная гистиоцитома метастазирует в кости скелета, приблизительно, в 5-10% случаев [13, 18].

Терапевтические сложности возникают при наличии поражения, во всех отношениях имеющего сходство с первичным очагом, после проведенного соответствующего лечения и при отсутствии других метастатических проявлений.

У незначительного количества больных остеосаркомами выявляются мультицентричные костные поражения, каждое из которых имеет сходство с первичным очагом как рентгенологически, так и патоморфологически.

Это обстоятельство часто создает трудности при определении, является ли это мультицентричным костным поражением, представляющим собой метастатическое поражение, или это новая первичная костная опухоль. Данная проблема и по сей день остается нерешенной.

Ряд исследователей придерживается мнения, что данные саркомы имеют мультицентричный характер поражения, другие считают, что одно из поражений является следствием быстрого распространения из другого очага.

Тем не менее, ввиду того, что рассматриваемый синдром синхронного появления костных сарком ассоциирует с быстрой смертью, является ли данное поражение следствием мультицентрического развития или метастатического распространения. Это представляет только лишь академический интерес.

До использования многократной лекарственной адьювантной химиотерапии при костных саркомах клинические и рентгенологические признаки легочных или костных метастазов обнаруживались в течение 18 мес. после хирургического лечения [23, 25, 27, 28].

Ранее считали, что остеогенная саркома не метастазирует в другие кости и использовали этот признак в дифференциальной диагностике [9, 11].

Сроки обнаружения метастазов в кости с момента первых клинических признаков поражения могут быть различными. Публикаций по диагностике больных остеосаркомой с выявленными до начала лечения отдаленными и Skip-метастазами (распространяющимися через ближайший сустав в другие кости) в доступной литературе, практически, очень незначительное количество. Своевременное же распознавание и квалифицированная трактовка отдаленных и, особенно, Skip-метастазов в значительной мере определяют не только тактику лечения и объем проводимых хирургических вмешательств, но и оказывают несомненное влияние на показатели выживаемости больных [3].

Только в единичных работах на небольшом числе наблюдений проведен анализ зависимости локализации, разновидности первичного очага остеосаркомы и метастазов в кости при значительном распространении процесса после проведенного лечения первичной опухоли [1, 4, 5, 6, 12, 21].

В зарубежных и отечественных публикациях последних лет представлено немало наблюдений множественных вторичных поражений различных костей остеосаркомой. Однако, в основном, описаны метастазы, установленные в сроки заболевания до года и более уже после проведенного лечения первичной опухоли [2, 7, 8, 21, 24].

В настоящее время установлено, что метастазы из основного опухолевого очага в скелет могут проникать несколькими путями: гематогенным, лимфогенным и лимфогематогенным. Как известно, опухолевые клетки, проникая в кровеносные сосуды кости, не всегда образуют метастазы. Это связано, по-видимому, с тем, что под влиянием иммунной системы организма они могут погибнуть или временно утратить жизнеспособность, или же долгое время находиться в латентном состоянии и не развиваться.

Метастатическое поражение скелета встречается довольно часто и поэтому их важно вовремя диагностировать у пациентов с диссеминацией процесса для получения специальной терапии. Диагностика поражения должна включать не только размеры поражения и степень распространенности, но и наличие других осложнений; протяженность мягкотканного поражения, особенно при метастазах в позвоночник, васкуляризацию поражения. В настоящее время для выявления метастазов в кости доступными являются довольно обширные методы диагностики (МРТ, ангиография).

Большинство авторов, описывая обнаруженные метастазы остеосаркомы в скелете, отмечают одновременное или более раннее обнаружение метастазов в легкое.

Вопрос о путях распространения метастазов из первичного очага, несмотря на довольно значительное количество публикаций, до сих пор считается нерешенным. Возможно, поэтому существуют такие разноречивые мнения не только о самом процессе метастазирования, но и об очередности возникновения метастазов как в легкое, так и в кости. В основном, авторы склонны считать, что появление метастазов в легкое, как правило, предшествует или сопровождает обнаружение метастазов в кости [1, 5, 6, 10, 12, 17].

Метастазы в кости скелета являются следствием ряда совокупных причин, включающих в себя слипание первичных злокачественных клеток инвазивно во внутрисосудистое пространство, диссеминацию в кости, поражение эндотелия сосуда опухолевыми клетками в пределах кости, трансудацию клеток из сосудистой лакуны и развития метастатического процесса. Последний этап зависит напрямую от активности остеокластов. Вероятно, остеокласты и являются инициаторами костной деструкции, которая провоцирует развитие метастатического процесса. Данное предположение подтверждает и то, что при гистологическом исследовании некоторых остеобластных пролифераций и большинства метастатических процессов выявляется картина сочетания костной деструкции, причем, последнее выявляется независимо от рентгенологически подтвержденного диагноза. Данный фактор зависит от процессов, происходящих на клеточном уровне, от баланса сетчатой структуры между этими процессами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бахтиярова В.И., Бурылов А.Ф., Пивфилова Т.К. - Клин. рентгенология, Киев, 1982, вып.13, с.79-83; 2. Бизер В.А., Цыб А.Ф., Афанасов Н.В. и др. - Вестн. рентгенологии, 1973, №3, с.30-34; 3. Забродин А.В. Лучевая диагностика остеогенной саркомы. Можайск-Терра, 1995, с.138-149; 4. Лагунова И.Г. Опухоли скелета. М., 1962, с.87-117; 5. Мачишневская Г.К. - Вестн. рентгенологии, 1969, №6, с.7-12; 6. Мезганская Г.В. - Вестн. Рентгенологии, 1973, №3, с.26-30; 7. Натанов Ю.В. - Вопр. онкологии, 1989, №10, с.1155-1160; 8. Петрова А.С., Полонская Н.Ю. - Архив патологии, 1985, т.47, вып.9, с.35-39; 9. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. М., 1964, т.2, с.413-432; 10. Тривельников Н.Н., Еремина Л.А., Ампрасланов А.Т. и др. Опухоли костей, М., 1986, с.77-122; 11. Хмельев О.И. - Вестн. рентгенологии, 1967, №3, с.35-44; 12. Bullimore J. - *Pediatr. Oncol.*, 1983, p.89-97; 13. Capanna R., Bertoni F., Bacchini P. et al. - *Cancer*, 1984, v.54, p.177-187; 14. Disler D., Rosenberg A., Springfield D. et al. - *Skeletal Radiol.*, 1993, v.22 (s.8), p.595-599; 15. Geschlechter C. - *Am. J. Cancer*, 1936, v.26, p.155-180; 16. Giteis S., Bertoni F., Pisci P. - *Am. J. Bone Joint Surg. [Am.]*, 1981, v.63, p.1248-1257; 17. Giuliano A.E. - *Cancer*, 1984, v.54, №10, p.2160-2164; 18. Havos A., Heil-weil M., Bretsky S. - *Am. J. Surg. Pathol.*, 1985, v.9, p.853-871; 19. Havos A., Higginbotham N. - *Cancer*, 1975, v.35, p.837-847; 20. Jeffrey G., Price C. - *J. Bone Joint Surg. [Br.]*, 1976, v.58, p.418-425; 21. Jeffrey G., Price C., Sissons H. - *Brit. J. Cancer*, 1975, v.32, p.87-107; 22. Lockshin M., Higgins I. - *Arch. Intern. Med.*, 1966, v.118, p.203-204; 23. Maccove R., Mike V., Hajek J. et al. - *J. Bone Joint Surg.*, 1970, v.52, p.411-423; 24. Mirra J. - *J. Bone Joint Surg. [Br.]*, 1975, v.57, p.341-345; 26. Ray P., Galstain G. - *Br. J. Surg.*, 1938, v.25, p.910-914; 27. Stein J. - *Am. J. Roentgenol.*, 1975, v.123, p.607-613; 28. Sweetnam R. - *Proc. R. Soc. Med.*, 1976, p.547-549; 29. Vezendix M., Moore R., Karakousis C. - *Arch. Surg.*, 1983, v.118, p.915-918; 30. Wolman I. - *J. Clin. Pathol.*, 1961, v.14, p.109-114.

## ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЖЕЛУДКА, ОПЕРИРОВАННОГО ПО ПОВОДУ РАКА

*А.Х. Керимов, Э.И. Ибрагимов, А.А. Абдуллаев*  
*Онкологический научный центр, г.Баку*

В лечении рака желудка определяющим все еще остается хирургический способ [2]. Методики операций, применяемых при этой патологии, постоянно совершенствуются. Однако, зачастую, в погоне за улучшением качества жизни онкологических больных вне досягаемости остаются сложности и опасности ближайшего послеоперационного периода, недооценивание которых может завершиться летальным исходом. Одним из таких нарушений являются послеоперационные стрессовые язвы. Грозным осложнением их является кровотечение. Оно может быть первичным (скрытым) или вторичным. Наиболее опасны повторные кровотечения, при которых быстро развивается декомпенсация и организм не справляется с потерей значительно меньшего количества крови, по сравнению с тем, которое было при первичном кровотечении. Профузное кровотечение сопровождается снижением артериального давления, уменьшением сердечного выброса, снижением кровенаполнения периферических органов и тканей, тахикардией, гиповолемией. Выраженные расстройства гемодинамики ведут к развитию основных метаболических нарушений - гипоксии и метаболического ацидоза [1]. Развивающийся в этой ситуации спонтанный гемостаз является комплексной местной реакцией, имеющей важное физиологическое значение, осуществляемой одновременным участием некоторых местных механизмов, а также системных факторов крови, благодаря которым в ряде случаев кровотечение из средних и мелких сосудов прекращается [3]. В диагностике внутреннего кровотечения радионуклидное исследование обладает высокой информативностью и дает возможность получить представление о локализации источника кровотечения, судить о наличии кровотечения или его прекращении. Оно позволяет осуществить динамическое наблюдение за больным путем повторных радиометрий без дополнительного введения индикаторов, что особенно важно в послеоперационном периоде [4]. Однако, радионуклидный метод в силу ряда обстоятельств, зачастую, бывает недоступен. Поэтому основными методами диагностики кровотечения все еще остаются опрос, эндоскопия и клинико-лабораторные исследования крови [5].

В течение последних 7 лет в Онкологический научный центр МЗ Азербайджана госпитализировано 362 первичных больных раком желудка. Диагноз рака желудка был установлен на основании данных клинического, рентгенологического, эндоскопического и гистологического исследований. 256 пациентам по поводу рака нижней и средней/трети желудка были произведены субтотально-дистальная резекция желудка и паллиативно-дренирующая операция, заключающаяся в формировании желудочно-тонко- и тонко-тонкокишечного соустья. Из 256 больных у 3,51% пациентов в ближайшем послеоперационном периоде наблюдалось идентичное неординарное осложнение, явившееся основанием данной публикации.

Из 9 больных компенсированный стеноз выходного отдела желудка наблюдался у 4, декомпенсированный - у 3. У 2 пациентов клинико-рентгенологических признаков сужения опухолю пилорического канала получено не было. Наличие метастазов в печень и забрюшинные лимфатические узлы, по данным ультразвукового исследования, было выявлено у 4 пациентов. Снижение показателей гемоглобина и эритроцитов имелось у 7 пациентов, а общего белка - у 5. Изменений гематокрита установлено не было. В предоперационном периоде всем больным была проведена направленная корригирующая медикаментозная терапия, а пациентам со стенозом дополнительно проводилось ежедневное промывание желудка. Всем больным было произведено оперативное вмешательство. Из них 6 пациентам выполнена субтотальная дистальная резекция желудка с анастомозом по Бильрот-2 и формированием тонкотонкокишечного соустья. 3 пациентам в связи с нерезектабельностью была произведена паллиативно-дренирующая операция, заключающаяся в наложении желудочно-тонко- и тонкотонкокишечного анастомозов. В послеоперационном периоде на 3-7 сутки после операции у всех 9 оперированных больных наступило внезапное ухудшение состояния, той или иной, степени выраженности. Последнее выражалось в клиническом проявлении синдрома кровопотери: снижении артериального давления, тахикардии, понижении напряжения пульса, выраженной общей слабости, побледнении кожных покровов и видимых слизистых оболочек и др. Живот был мягким, безболезненным, синдром



раздражения брюшины отсутствовал, перкуторно отмечался тимпанит, печеночная тупость была сохранена. Проведенное в экстренном порядке комплексное обследование заключалось в клинико-лабораторных исследованиях крови и электрокардиографии. Острой патологии со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы обнаружено не было. На фоне стабильных показателей крови в течение первых трех послеоперационных суток подозрений на желудочно-кишечное кровотечение не было. Однако, показатели исследования периферической крови (гемоглобина - до 60 г/л и эритроцитов - до 2 млн) были резко снижены у 5 больных, умеренно - у 4 (гемоглобин - до 80 г/л, эритроциты - до 2,5 млн). В связи с этим фактом было заподозрено желудочное кровотечение, что явилось основанием для проведения срочного эндоскопического исследования.

Для этого предварительно было проведено промывание оперированного желудка. Промывная вода была получена с примесью крови и ее сгустков. Премедикация состояла из внутривенного введения реланиума и анальгетиков. Проведенное срочное эндоскопическое исследование оперированного желудка выявило источник кровотечения. Гастроскопия выполнялась аппаратом "Olympus - KS". После введения аппарата в оперированный желудок было установлено наличие кровоточащих язв. Диаметр их колебался в параметре 0,2-0,6 см. Эндоскопическая картина представляла язвы с ровной плоской поверхностью, отсутствием вокруг них воспалительного вала и инфильтративных изменений, захватывающих окружающие ткани. У 4 больных было выявлено по одной язве. Причем, у 3 из них процесс локализовался в проксимальном отделе оставшейся части желудка: на передней стенке у 2 больных и задней - у 1. У четвертого пациента язва была выявлена по большой кривизне на расстоянии 1,0 см от линии желудочно-тонкокишечного соустья.

У 3 пациентов наблюдалось по две язвы. В одном случае язвы локализовались на задней стенке оперированного желудка на расстоянии до 6,0 см от желудочно-тонкокишечного анастомоза и в области его дна. Во втором случае - на передней стенке оперированного желудка и также в области дна его. В третьем случае - на передней стенке оперированного желудка и по линии соустья.

Гастроскопия у оставшихся 2 больных выявила по три язвы. У одного из них 2 язвы находились на задней стенке, а одна - в области дна оперированного желудка. У второго пациента язвы локализовались на передней стенке оперированного желудка в 5,0-8,0 см от линии желудочно-тонкокишечного соустья и на расстоянии до 2,0 см друг от друга.

Учитывая заключения дооперационного эндоскопического и рентгенологического исследований, а именно отсутствие язв в желудке, результаты интраоперационной ревизии, спокойное течение первых трех дней послеоперационного периода, нами с уверенностью было установлено, что имеет место развитие послеоперационных стрессовых язв в оперированном желудке. Поэтому всем больным была проведена эндоскопическая электрокоагуляция язвенных поверхностей в оперированном желудке. Дальнейшее течение послеоперационного периода протекало без осложнений. Больные выписаны из стационара на 12-16 сутки после операции. По истечении первых трех месяцев после операции контрольное эндоскопическое исследование было проведено 5 радикально оперированным больным. Каких-либо изменений в оставшейся части желудка у оперированных больных выявлено не было. Слизистая оболочка в зоне локализации стрессовых язв была ровной, гладкой, розовато-красного цвета.

Таким образом, по нашему мнению, при выявлении в ближайшем послеоперационном периоде кровоточащих стрессовых язв первичным, основным, методом их лечения является эндоскопическая электрокоагуляция. Причем, коагуляции подлежат не только кровоточащие на момент исследования язвы, но и не кровоточащие.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лисицын Н.М., Ренсков А.К. Неотложная хирургия при онкологических заболеваниях органов брюшной полости. М.: Медицина, 1986, с.12-17; 2. Тимуленвичего Д.И., Витязев А.М. Болезни пищевода и желудка. М.: Медицина, 1986, с.63-78; 3. Теодореску Ехсарку И. Общая хирургическая аггессология. Бухарест: Мед. Изд., 1972, с.433-434; 4. Шапошников Ю.Г., Азизарова Э., Шемкович И.С. - Хирургия, 1982, №11, с.19-22; 5. Юдин С.С. Эпидемия желудочной хирургии. М.: Мед. Гиз, 1953, с.147.

\*\*\*

## К ВОПРОСУ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОЧКИ

*В.А.Али-заде, С.С.Калантарлы, Э.Р.Гусейнова  
Онкологический научный центр, г.Баку*

В почке встречаются некоторые доброкачественные опухоли и опухолевидные процессы (кисты, аденомы и т.д.). Этиология простой кисты не выяснена. Данные литературы позволяют поддерживать точку зрения, что заболевание может быть как врожденным, так и приобретенным. В первом случае простая почка развивается из зародышевых канальцев, утративших связь с выводящими путями. Как показали исследования последних лет, причиной является внутриутробная обструкция уретры (клапан - у мальчиков и контрактура шейки мочевого пузыря - у девочек), которая приводит к возникновению субкапсулярных простых солитарных кист почки [8].

Многие авторы считают, что ретенционных процессов, развившихся вследствие многих заболеваний, чаще пиелонефрита, мочекаменной болезни, туберкулеза, опухоли почек и т.д. [6, 3].

К сопутствующим простой кисте уронефрологическим заболеваниям относятся аденома предстательной железы и пиелонефрит, причем, пиелонефрит почти в 4 раза чаще отмечается у женщин, чем у мужчин, что соответствует обычному соотношению при этом заболевании. Далее следует мочекаменная болезнь (выявленная из анамнеза или в момент осмотра) и аномалии развития почек и мочевых путей как на стороне расположения кисты, так с противоположной стороны [4, 5].

Существуют три основные теории патогенеза простой кисты почки.

1. Ретенционно-воспалительная. Киста развивается в результате обструкции канальцевых и мочевых путей, а также воспаления, в том числе возникающего в период внутриутробной жизни.

2. Проллиферативно-неопластическая. Киста возникает как следствие избыточной пролиферации почечного эпителия (уротелия) с нередким злокачественным превращением.

3. Эмбриональная. Киста развивается в результате диффектного соединения между фильтрационной и секреторной частями метанефрона и экскреторной ткани мезонефральных протоков (вольфов проток).

В этих случаях киста возникает из: а) зародышевых (примитивных) зачатков нефронов; б) зародышевых канальцев, сохранившихся на уровне кистозной стадии развития; в) эмбриональных остатков мочеточниковых и доханочных клеток, включенных в паренхиму [12, 25, 26].

Подобная группировка существующих в настоящее время теорий патогенеза простой почечной кисты наиболее удачна. Тем не менее, можно отметить, что в каждой из групп имеют место общие процессы, например, ретенция. Особое значение имеет вторая теория, на основе которой можно объяснить процесс злокачественного превращения [24].

В последние 10-12 лет исследования ряда ученых, проведенные экспериментально и в клинике с использованием микродиссекции тканей, позволили выдвинуть некоторые новые концепции по патогенезу кистозных заболеваний почек [20, 21].

Путем микродиссекции было доказано, что при нарушении пассажа мочи у животных возникают веретенообразные расширения собирательных канальцев почки с последующим образованием настоящих кист нефрона [19].

Применив этот вид исследования у лиц 45-77 лет с признаками обструкции мочевых путей разной длительности, А. Steg (1976) обнаружил в почках дивертикулообразные расширения на уровне петель Генле и дистальных извитых канальцев, а у 3 из 5 больных - настоящие кисты. Отсюда был сделан вывод, что некоторые кисты почек, к которым можно отнести и простую кисту, возникают в результате нарушения пассажа мочи по мочевым путям.

Привычно считать, что характерным для простой кисты почки является жидкое содержимое прозрачно-лимонного цвета.

В литературе встречаются данные о том, что фиброзная ткань капсулы кисты изнутри выстлана эпителием, напоминающим эндотелий или мезотелий; в коллагеновой ткани стенки кисты видны дегенерированные нефроны, изредка гладкомышечные волокна и клетки хронического воспаления. Эпителий кисты может быть прерывистый - в некоторых местах капсулы он исчезает (атрофируется), в других - имеет 2-3 слоя клеток. В отдельных случаях в толще стенки кисты наблюдались отложения извести, эмбриональные включения, остатки ткани почки и даже надпочечника [11, 12].

Ряд авторов считает, что отложение извести в стенке кисты указывает на ее поздний возраст. Кроме того, было обнаружено большое количество десквамированных эпителиальных клеток в жидкости кисты, что, очевидно, позволяет подтвердить прерывистость эпителия капсулы кисты. Большинство кист имеет в стенке волокна гладких мышц, а у многих больных эпителиальная выстилка кисты полностью отсутствует [24,25].

Из числа доброкачественных опухолей почки наиболее часты аденомы.

Аденома - доброкачественная эпителиальная опухоль паренхимы почки. Это маленькие, заключенные в фиброзную оболочку новообразования, расположенные в корковом слое почки. Их часто обнаруживают в качестве случайной находки. Иногда же они в своем развитии достигают таких размеров, что по симптоматологии ничем не отличаются от злокачественных опухолей. Аденомы являются самыми частыми из доброкачественных опухолей почек, превышая частоту мезенхимальных доброкачественных опухолей в 1,5-2 раза [2, 7].

Чаще всего обнаруживается солитарная аденома одной из почек, иногда множественные опухоли как с односторонним, так и с двусторонним поражением органа. Типичной локализацией аденомы является корковый слой почки. Иногда на разрезе опухоли, особенно значительных размеров, видны кисты, а также кровоизлияния, очаги некроза [9, 10].

Аденомы почек, по данным литературы, наблюдались у лиц любого возраста, включая новорожденных, но наиболее часто - в возрасте от 40 до 80 лет, у мужчин чаще, чем у женщин [13, 14].

Мелкие аденомы клинически, как правило, протекают бессимптомно. При значительных размерах аденомы ее, нередко, можно пальпировать [15].

Гистологически различают папиллярные, тубулярные и альвеолярные, смешанные формы аденом. Эти аденомы обладают способностью превращения в раковые опухоли [29].

По виду клеток (окраске цитоплазмы) различают базофильные (темноклеточные), ацидофильные (эозинофильные) и светлоклеточные. Клетки мноморфные, с правильно расположенным ядром. Признаки митотической активности обнаруживаются редко. Скудная цитоплазма клеток может быть светлой или зернистой или сочетает два упомянутых признака. Опухоль отграничена от окружающей ткани, но не окружена капсулой [22, 23].

Аденомы могут быть компактными или содержать кисты различных размеров. В редких случаях все клеточные элементы опухоли или их часть имеют резко эозинофильную мелкозернистую цитоплазму, богатую митохондриями, т.е. представляют собой так называемые онкоциты. Опухоли, состоящие из таких клеток, могут достигать больших размеров и имеют характерную коричневую поверхность разреза [27, 28].

Дифференциальная диагностика между аденомой и небольшим по размеру раком I степени злокачественности на основе гистологического строения чрезвычайно трудна или же совсем невозможна. Однако, такие признаки, как однослойный характер расположения клеток со скудной цитоплазмой и небольшими, правильно сформированными ядрами, а также наличием явной фиброваскулярной основы в сосочках папиллярных опухолей, склоняют специалиста к постановке диагноза доброкачественной опухоли [16, 17].

Строма аденом почек обычно состоит из тонких прослоек нежно волокнистой соединительной ткани с незначительным количеством тонкостенных кровеносных сосудов, иногда фиброзирована, изредка - с отложением извести. В строме аденомы также часто обнаруживаются псевдоксантомные клетки - крупные округлые клетки с пенистой цитоплазмой и относительно мелким ядром [18].

Капсула вокруг опухоли при гистологическом исследовании выявляется редко. Эпителиальные структуры аденом небольших, а иногда и значительных размеров обычно непосредственно граничат с паренхимой почки. Реже в слое почечной ткани, примыкающем к аденоме, наблюдается оргубение и сгущение межклеточной соединительной ткани почки с умеренными атрофическими изменениями паренхимы от сдавления опухолью. Нередко в аденоме обнаруживаются признаки малигнизации [9, 14, 15, 16]. При этом, обычно появляются клеточный атипизм и инфильтрирующий рост, характерный для рака. Аденома, имеющая зрелое, доброкачественное строение, может давать метастазы. Это относится преимущественно к крупным аденомам почек [28, 29, 30].

Гистогенез аденом почек еще не до конца выяснен. Большая часть авторов считает, что аденомы развиваются из эпителия почечных канальцев [23]. Б.П.Юривичус (1967), изучавший строение почечных микроаденом в динамике, пришел к выводу, что все они происходят из обычных извитых канальцев почек. Сначала эпителий одного или нескольких канальцев претерпевает своеобразное темнокле-

точное превращение, клетки становятся более мелкими и базофильными. При расширении канальцев образуются мелкие кисты, в полость которых врастают сосочки, покрытые мелкими базофильными клетками. Сначала, по мнению Б.П.Юрвичуса, аденома растет по типу гиперпластического процесса путем темноклеточного превращения эпителия извитых канальцев. Затем она начинает увеличиваться в размерах путем роста из себя, с увеличением числа сосочков и железистых структур, что можно считать уже проявлением опухолевого роста. Темные клетки, по мнению автора, могут превращаться в ацидофильные, светлые онкоциты [16].

Некоторые авторы полагают, что часть аденомы происходит из эпителия капсул Шумлянского-Боумана [7, 17, 18, 22, 23]. По-видимому, нельзя исключить такую возможность. Возникновение некоторых аденом из эпителия капсулы Шумлянского-Боумана показано достаточно убедительно в экспериментах на животных [27].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Джавад-заде М.Д. Патология почек. М.: Медицина, 1964.
2. Евсеева Л.С. - *Вопросы онкологии*, 1968, т.4, №4, с.478.
3. Журилев Ю.И. - В кн.: Сб. научно-прикл. работ Кемеровской областной больницы, 1970, с.34-35.
4. Ильинская Е.Г., Портной Л.М. - *Урол. и нефрол.*, 1965, №5, с.29.
5. Лопаткин Н.А. - *Урология*, 1964, №2, с.12-17.
6. Мушин П.А., Хасабов Н.Н., Неправа О.Г. *Нефрология (Рук-во для врачей)* / Под ред. И.Е.Тарасовой. М.: Медицина, 2000.
7. Постников М.Ф. - *Вестн. хирургии*, 1962, №6, с.96-98.
8. Пытель А.Я. - В кн.: *Руководство по клинической урологии*. М., 1969, т.1, с.542.
9. Пытель А.Я. - *Урол. и нефр.*, 1975, №1, с.3-10.
10. Рабинский В.С., Перельман В.М., Пак Ки Нам. - *Урол. и нефрол.*, 1983.
11. Савченко А.П., Котларов П.М., Вослынико О.Д. и др. - *Урол. и нефрол.*, 1984, №3, с.7-10.
12. Тихонский О.Л. *Воспалительные заболевания мочеполовых органов*. Л.: Медицина, 1984.
13. Трапезникова М.Ф. - В кн.: *Актуальные вопросы урологии*. М., 1967, №1, с.131-136.
14. Трапезникова М.Ф. *Опухоли почек*. М.: Медицина, 1978.
15. Федоров С.П. *Хирургия почек и мочеточника*. М.-Л., 1925.
16. Шавад А.Л. - *Урол. и нефрол.*, 1972, №4, с.67.
17. Юрвичус Б.П. - В кн.: *Опухоли почек*. М., 1967, с.47-58.
18. Allen A. *The kidney. Medical and surgical disease*. 2-d ed. - New York.
19. Ambrose S., Lewis E., O'Brien D. et al. *Unsuspected renal tumors associated with renal cysts*. *J.Urol.*, 1977, v.117, №6, p.704-705.
20. Bernstein J. - *Nephron*, 1973, v.11, p.91-100.
21. Cockburn A., Pais V. - *Urology*, 1976, v.8, №2, p.188-193.
22. Clarke B., Harwitz J., Dubinsky E. - *J. Urol.*, 1956, v.75, №5, p.772-775.
23. Cope J., Trickey S. *Kidney J. - Urol.*, 1982, v.127, №1, p.303-307.
24. Dupont P., Zangri E., Sole Balcells F. - *Acta urol belg.*, 1984, v.52, №3, p.349-354.
25. Eto K., Suzuki T. - *Acta Urol. Jap.*, 1968, v.14, №7, p.396-400.
26. Fish G. - *J.A.M.A.*, 1979, v.112.
27. Habib R. *Renal dysplasia, hyperplasia and cysts in pediatric nephrology*, 1974. *Stromas edit.* New York.
28. Lucke B., Schlumberger H. *Tumors of the kidney*. Washington, 1957.
29. Murphy G., May S., Leiman S. - *J.Urol.*, 1964, v.91, p.474.
30. Steg A. - *J.Urol.*, v.6, p.203-209.

\*\*\*

### ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИГАНТСКИХ ЛИПОМ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА

*А.Х. Керимов, А.А. Абдуллаев*  
*Онкологический научный центр, г.Баку*

Среди опухолей мезенхимного происхождения выделяют липомы, липосаркомы, лимфосаркомы и др. Наличие множественных опухолевых узлов трактуется как липоматоз [1]. Ранние симптомы при опухолях мезенхимного происхождения, зачастую, отсутствуют. Первично развивающиеся забрюшинные опухоли по гистогенезу делятся на три группы:

- Опухоли мезенхимного происхождения;
- Опухоли невrogenного происхождения;
- Кисты и тератомы.

Диагностика их опирается на целенаправленно проведенный анамнестический опрос и рентгенологическое и ультразвуковое исследования. Липома, являясь доброкачественной опухолью, развивается из жировой ткани. По мнению некоторых авторов, забрюшинные липомы потенциально злокачественными или являются медленно развивающимися липосаркомами [2,3].

За последние 6 лет под нашим наблюдением находилось 8 больных, у которых были выявлены гигантские липомы забрюшинного пространства. Из них три пациента были мужского, а пятеро - женского пола. Средний возраст больных равнялся 56 годам. Продолжительность заболевания находилась в параметре 4-11 месяцев.

До обращения в стационар 6 пациентам в течение 2-4 месяцев врачами общеклинической сети проводилось амбулаторное обследование и лечение, явившееся основным фактором их позднего обра-

шения в профильное медицинское учреждение. Причиной, побудившей больных обратиться в стационар, в трех случаях явилось прогрессирующее увеличение объема живота, в четырех - наличие пальпируемого в брюшной полости образования, в одном - нарастающая кишечная непроходимость.

При поступлении больные предъявляли жалобы на общую слабость, дискомфорт, похудание, боли в пояснице, затрудненное дыхание, одышку, прогрессивное увеличение объема живота, умеренное вздутие после еды, затрудненный стул, запоры, наличие опухоли в брюшной полости, внезапно развивающую гипертоническую болезнь, отеки нижних конечностей и др.

При клиническом осмотре не представляло особого труда прощупать в брюшной полости больших размеров опухоль мягко-эластичной консистенции, тугоподвижную у свободного нефиксированного полюса и неподвижную у основания. Перкуторно над образованием отмечалось притупление. Большие размеры опухоли, нерастяннутость передней брюшной стенки не позволяли четко локализовать ее границы.

Всем больным было проведено комплексное обследование, включавшее в себя клинико-лабораторное исследование крови, ЭКГ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, рентгеноконтрастное исследование органов пищеварения и мочевыделительной системы, ультразвуковое и компьютерно-томографическое исследования брюшной полости, в ряде случаев - с контрастированием органов желудочно-кишечного тракта. На основании полученных диагностических данных было установлено, что в основе всех жалоб лежит наличие одного или нескольких гигантских образований гомогенной структуры, расположенных в забрюшинном пространстве и сдавливающих органы грудной и брюшной полости, а также магистральные сосуды забрюшинной области. У 5 пациентов отмечалось снижение показателей гемоглобина, эритроцитов, общего белка. Повышение артериального давления выше 160 мм рт. ст. было выявлено у 4 больных. Умеренный отек нижних конечностей отмечался у 2 пациентов. Явления, той или иной, степени выраженности дыхательной недостаточности установлены у 3, сердечно-сосудистой - у 4 пациентов. Ультразвуковое и компьютерно-томографическое исследования выявили у всех больных наличие в забрюшинном пространстве больших размеров, в поперечнике от 20 до 35 см, образования, отграниченного от окружающих органов и тканей хорошо выраженной капсулой, прослеживаемой в виде тонкой линии и теряющейся в забрюшинном пространстве. В ряде случаев линия капсулы опухоли сливалась с линией передней и боковой стенки брюшной полости, создавая единое целое. Само образование было гомогенной структуры с пониженной гипохогенностью, схожей с жировой тканью, и участками разрежения. Наличие солитарного образования установлено у 4, двух изолированных узлов - у 3, а трех - у 1 больного. Заметим, что наряду с ультразвуковым и компьютерно-томографическим методами исследования определенными преимуществами обладает и рентгенологический. Контрастное рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта у 5 больных установило значительное смещение желудка в верхний отдел брюшной полости, сдавление его извне по большой кривизне, искривление его просвета. У 2 пациентов отмечено сдавление нижне-горизонтального отдела двенадцатиперстной кишки в зоне связки Трейтца. У 6 больных наблюдалось смещение вправо левой половины толстой кишки, а у 1 - влево ее правой половины. У 4 пациентов прослеживалось сдавление просвета толстой кишки. Несколько сниженной способностью диагностики забрюшинных опухолей обладает эндоскопический метод. Очевидно, данный факт объясняется его особенностями, в частности, необходимостью инсуффляции воздуха в момент исследования и, отсюда, насильственного продвижения колоноскопа. Именно эти положения в момент исследования при ограниченной подвижности толстой кишки и сдавления ее опухолью могут привести к нежелательному осложнению ее перфорации. Поэтому при подозрении на наличие забрюшинных опухолей мы отдаем предпочтение контрастному рентгенологическому, ультразвуковому и компьютерно-томографическому методам диагностики.

После проведения направленной общесоматической предоперационной подготовки, коррекции сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности всем больным в плановом порядке были произведены операции. Разрез передней брюшной стенки выполнялся над проекцией опухоли. Четырем больным лапаротомия была выполнена через левосторонний, одному - через правосторонний параректальный разрез, трем пациентам была выполнена средне-срединная лапаротомия. Проведенная вслед за лапаротомией интраоперационная ревизия установила, что у одного больного забрюшинное образование располагалось в зоне связки Трейтца, на большом протяжении интимно было спаяно с передней и задней поверхностью поджелудочной железы, создавая единый конгломерат, распространялось на парааортальную клетчатку, муфтообразно охватывало брюшную аорту вплоть до бифуркации ее.

Операция была завершена взятием биопсии. У второго пациента опухоль, на большом протяжении муфтообразно охватывая аорту, корень брыжейки тонкой кишки, распространялась вправо по ходу кровеносных сосудов правой половины толстой кишки. Было произведено частичное удаление опухолевых узлов. У оставшихся 6 больных опухолевые узлы располагались преимущественно в левой половине брюшинного пространства, имели хорошо выраженную капсулу, рост их не был инвазивным, а характеризовался препарирующим или отслаивающим эффектом. Удаление этих узлов начиналось с новоканнковой отсепаровки париетальной брюшины. Для этого под париетальную брюшину непосредственно над опухолью вводился 0,25-0,5% раствор новокаина. После рассечения париетальной брюшины и обнажения собственной капсулы опухолевого узла, в основном, тупым путем производилось его выделение. Вылушение опухолевого узла начиналось с участка, наиболее удаленного от анатомического места расположения магистральных сосудов. Встречающиеся по ходу выделения кровеносные сосуды пересекались между двух зажимов и лигировались. Ножка образования в обязательном порядке бралась на зажим и после его удаления лигировалась с прошиванием. Во всех случаях особое внимание обращалось на ход мочеточника, а при необходимости - осуществлялась его отсепаровка тупфером. После восстановления париетальной брюшины послойно ушивалась лапаротомная рана. Во всех случаях гистологическое исследование подтвердило диагноз липомы. Постоперационный период протекал без особенностей. Проявления гипертонии, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, нарушений пищеварительной системы у радикально оперированных больных после операции сошли на нет. Эти больные прослежены в срок от 1 до 4 лет. В течение этого времени они оставались, практически, здоровыми.

Таким образом, в диагностике гигантских липом брюшинного пространства определяющая роль отводится рентгенологическому, ультразвуковому и компьютерно-томографическому методам диагностики. Основным способом лечения этого контингента больных является своевременное оперативное вмешательство, заключающееся в радикальном, т.е. инкапсулированном удалении опухоли.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкология /Под ред. Н.Н.Бажова и Б.Е.Петерсона/. М.: Медицина, 1971; 2. Справочник по онкологии /Под ред. Б.Е.Петерсона/. М.: Медицина, 1974; 3. Pack G., Ariel I. Treatment of cancer and allied diseases. V.VIII, New York, 1964.

### ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭАС-СОЕДИНЕНИЙ

*Ш.М.Бейбутов, Н.Г.Кулиева, Р.Р.Казиева  
Онкологический научный центр, г.Баку*

Одним из основных направлений современной клинической онкологии является разработка новых и совершенствование существующих консервативных методов лечения злокачественных опухолей. Это особенно важно при тех локализациях процесса, где, практически, исключена возможность хирургического лечения как ведущего метода.

В то же время, поиск оптимальных методов лечения больных раком носоглотки является одним из приоритетных направлений современной онкологии. Одной из очевидных причин является высокая частота, а также рост заболеваемости пациентов данной патологией. Так, в Азербайджанской Республике заболеваемость раком носоглотки за последнее двадцатилетие заметно увеличилась и составляет 6,7 на 100000 населения [2].

В среднем, в странах Европы отмечается неуклонный ежегодный рост заболеваемости раком носоглотки, при этом, более интенсивный рост отмечается у городских жителей и колеблется в разных странах от 2,9% до 6,5% [3].

Радикальный метод лечения - хирургический, не всегда применим вследствие поздней госпитализации больных и наличием к моменту первичного обращения, как правило, III-IV стадии

заболевания и, во вторую очередь, вследствие характерных технических сложностей, зачастую, ограничивающих возможности радикальной операции опухолей данной локализации. По данным литературы, лучевая терапия применяется у больных с процессом, локализующимся в носоглотке, в 75-80% случаев [1].

При этом, у 75-80% пациентов встречаются недифференцированные формы опухолей, обладающие высокой чувствительностью к лучевой и лекарственной терапии. Несмотря на значительную распространенность процесса к началу лечения, эффективность применяемых консервативных методов терапии довольно высокая - непосредственная резорбция опухоли отмечается у 85-90% больных [5].

Тем не менее, несмотря на то обстоятельство, что у значительного количества больных к концу лучевой терапии клинически регистрируется полная регрессия опухоли, в довольно ранние сроки весьма часто у больных отмечаются местные рецидивы [8].

Этот факт можно расценивать как доказательство наличия резидуальной опухоли в субклинической форме, свидетельствующее о недостаточной эффективности лучевой терапии. Исходя из этого, необходимость поисков способов и средств, повышающих повреждающее воздействие ионизирующего излучения на опухоль, не вызывает сомнений.

В последние годы в клинической радиологии все большее распространение получают нетрадиционные режимы фракционирования дозы ионизирующего излучения как способы радиомодификации ионизирующего воздействия. В их числе различные варианты гиперфракционирования дозы ионизирующего излучения. С точки зрения радиобиологических позиций, это обосновывается тем, что в течение 3-4 часового перерыва нормальные ткани, в отличие от опухолевых, репарируют постлучевые изменения, что объясняется разницей в скорости их кровотока. Используя эту методику, можно, не повреждая нормальные ткани, повысить суммарную очаговую дозу на 10-15% [4].

С целью повышения эффективности лучевого лечения в последние годы используют различные химические агенты, в том числе и ЭАС - электрон-акцепторные соединения - (метронизазол, кльон и др.). Эти соединения в биологической среде в силу своей метаболической инертности, действуя подобно кислороду, проникают в гипоксические зоны опухоли и, акцептируя электрон, препятствуют репарации макромолекул. Как известно, одной из причин радиорезистентности опухолевой ткани является наличие в ней зон гипоксии. Именно по этой причине использование ЭАС в сочетании с ионизирующим излучением предполагает повышение радиочувствительности некоторых видов опухолей [6, 7].

Несмотря на то, что вопрос о возможности селективного воздействия на различные ткани является основной проблемой онкорadiологии, до настоящего времени универсального радиомодификатора, решающего проблему лучевого лечения злокачественных опухолей различных локализаций, не найдено.

Напротив, актуализируется проблема выбора адекватного режима облучения в сочетании с радиомодификаторами при конкретных прогностических факторах для каждой локализации опухолевого процесса.

Целью предпринятого исследования являлось повышение эффективности лечения больных раком носоглотки путем применения гиперфракционного режима фракционирования дозы ионизирующего излучения в сочетании с радиомодификатором ЭАС.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проанализированы результаты лучевого лечения больных раком носоглотки, входивших на стационарном лечении в Онкологическом научном центре МЗ Азербайджана с диагнозом рак носоглотки, за период с 1998 г. по сегодняшний день включительно.

Все больные обследованы клинически и с помощью соответствующих инструментальных и лабораторных методов исследования: рентген, эндоскопия с цито-гистологическим исследованием биоптата, УЗИ, биохимические исследования крови, в том числе, и определение опухолевых маркеров, КТ, ЯМР и др. по показаниям.

На основе полученной информации, больным проводилось топо-дозиметрическое планирование и в дальнейшем проводилась дистанционная гамматерапия в соответствующем режиме.

В I группе разовая очаговая доза (РОД) проводилась в 2 приема. РОД-1-1,2 Гр и РОД-2-2,0 Гр через 3,5-4 часа. Облучение проводилось 3 раза в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД), эквивалентной 64,0-66,0 Гр. Во II группе при идентичном режиме облучения проводились внутривенные капельные вливания ЭАС, как правило, кльона, 5-7 переливаний через день.

Через 3-4 недели после завершения лучевой терапии, как правило, проводилось контрольное обследование. Эффективность лечения оценивалась, согласно критериям ВОЗ, по ближайшим и отдаленным результатам: степени

регрессии опухоли, лучевого патоморфоза, длительности безрецидивного периода, выживаемости больных, частоте и интенсивности возможных рецидивов и осложнений. Полученные результаты исследований были обработаны математическими методами с определением критериев достоверности выявленных различий.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Следует отметить, что в настоящее время количество наших собственных наблюдений еще не велико. Так, в I группе количество больных равнялось 21, во II - 28, в контрольной - 63.

Выявлено, что наилучшие непосредственные результаты получены в I и II группах больных. При этом, в группе больных, получавших в качестве радиомодификации как нетрадиционный режим облучения, так и ЭАС, число больных с полной регрессией опухоли на 10,6% было выше, по сравнению с группой больных, не получавших ЭАС, и на 18,2% выше, чем у больных контрольной группы ( $p \geq 0,05$ ). Нам также проанализировано количество и тяжесть лучевых реакций у больных всех трех групп. Во всех трех группах наиболее часто отмечались местные лучевые реакции: 1) со стороны слизистых оболочек; 2) кожи, общие лучевые реакции отмечались редко - у 10-15% больных. При оценке количества и тяжести лучевых реакций в зависимости от вида лечения выявлено, что у больных I, II групп, получавших лучевую терапию в режиме мультифракционирования, проявлялась тенденция к снижению как местных, так и общих лучевых реакций, по сравнению с контрольной группой ( $p \geq 0,05$ ). При анализе выживаемости больных точкой отсчета служили 6 месяцев и 12 месяцев после окончания лучевой терапии (95,8%±6,7% и 84,2%±7,9%, соответственно). При оценке факторов прогноза выявлена обратная корреляция результатов лечения: 1) с величиной стадии заболевания, 2) с величиной содержания раково-эмбрионального антигена в сыворотке крови до начала облучения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алiev Б.М., Чуприк-Малиновская Т.П. - Вестн. Оториноларингологии, 1990, №5, с.15-18; 2. Алiev Д.А., Ибрагимов Э.И., Маданлы Ф.А. - Азерб. Ж. онкологии, 1997, т.3, №1-2, с.9; 3. Дарьлов С.Л., Чиссов В.И. Диагностика и лечение злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1993, 256с.; 4. Кулиева Н.Г. - Автореф. дисс... канд. мед. наук. Баку, 1992; 5. Поляков П.Ю. - В кн.: "Лучевая терапия злокачественных опухолей" (Руководство врачей под ред. Е.С.Киселевой, Г.В.Гусдобина, С.В.Кашева и др.). М.: Медицина, 1996, с.129-146; 6. Gordon S. - *Cl. Radiobiology*, 3rd Edition; 7. Reverse L. - В кн.: Радиочувствительность нормальной и опухолевой ткани. Алма-Ата, 1974, с.3-9,29; 8. Sheng H., Jia H. - *J. Laryngol. Otol.*, 1993, v.107, №3, p.201-204.

\*\*\*

## BARRETT QIDA BORUSU XƏRÇƏNGİNİN CƏRRAHİ MÜALİCƏSİ

*Ə.A.Soltanov, A.Q.Hətəmov, E.İ.İbrahimov, Ş.Ş.Osmanov, İ.Ə.Əliyev*  
*Onkoloji elmi mərkəz, Bakı şə.*

Barrett qida borusu (BQB) qida borusunda normada rast gəlinən yastı epitelin vəzili (sutunlu) epitellə əvəz olunması ilə xarakterizə olunan qazanılma bir sindromdur. Yastı hüceyrəli - vəzi kəci-di endoskopik olaraq qida borusu - mədə keçidindən 3 sm yuxarı və selikli qişanın biopsiyası vəzi epitelini aşkar edərsə BQB diaqnozu təsdiq olunmuş sayılır.

Qida borusunun vəzili hüceyrələrindən adenokarsinomu ilk dəfə 1901-ci ildə K.Ortmann [4] təyin etmişdir. 1950-ci ildə N.R.Barrett [3] elmi icmal dərc edərək göstərir ki, qida borusunda vəzili hüceyrələrin olması irsi olaraq qida borusunun gödəlməsi və mədənin bir hissəsinin döş boşluğuna translokalisasiyası ilə bağlıdır. Bununla o qida borusu selikli qişasının vəzi metaplaziyası konsepsiyasını inkar etmişdir. Sonralar o öz nəzər nöqtəsini dəyişmişdir. 1953-cü ildə P.R.Allison və A.S.Johnstone [1] qida borusunun aşağı döş şöbəsində vəzi epitelinin olmasının mümkünliyünü təsdiq edirlər. Qida borusu selikli qişasına mədənin turş mühitinin uzun sürən qida borusu - mədə refluyuksu vaxtı təirindən vəzi metaplaziyası və qida borusunun vəzili segmentinin formalaşması fikirləri də söylənilmişdir.

BQB kliniki əhəmiyyəti ondan ibarətdir ki, o qida borusunda xora, striktura əmələ gəlməsində meyillilik faktoru kimi çıxış edir, ən vacibi isə xərçəngünü zədələnmənin xərçəngə transformasiyası modelini təşkil edir. R.H.Adler [2] birinci dəfə olaraq göstərmişdir ki, BQB olan xəstələrdə qida borusu adenokarsinoması riski yüksəkdir. S.J.Spechler də bunu təsdiq edərək göstərir ki, qida borusu xərçəngi BQB ilə xəstə olan populyasiyada 30-40 dəfə çox inkişaf edir. Qida borusu - mədə refl-



luksu olan xəstələrin 10-20%-də sonralar Barrett adenokarsinoması inkişaf edir. B.J.Reyd, S.D.Levine [5] göstərir ki, bütün qida borusu adenokarsinomaları və qida borusu - mədə keçəcəyinin adenokarsinomalarının yansından çoxu BQB-dan inkişaf edir.

Qərb ölkələrində mədənin proksimal hissəsinin qida borusunun aşağı döz şöbəsinə keçən xərçəngi ilə xəstələnmə axırıncı onillikdə artdığından şişin birincili lokalizasiyası (qida borusunda və ya mədədə) hazırda da mübahisəli olaraq qalır. Problemin əhəmiyyət və aktuallığı bu patologiyada əməliyyat həcmi və yollarının seçimi ilə də bağlı olaraq qalır.

1997-ci ildə mədə xərçəngini öyrənən Beynəlxalq assisiyasiya (İGSA) və qida borusu xəstəliklərinin Beynəlxalq cəmiyyətinin (ISDE) razılıq konfransında qida borusu - mədə keçəcəyi şişlərinin təsnifatı qəbul olunmuşdur. Bu təsnifat Münxen texnoloji universitetinin cərrahi klinikasının rəhbəri və İGSA sədri professor R.Sievert [6] tərəfindən verilmişdir.

Bu zonanın I tip şişləri qida borusunun aşağı döz şöbəsinin adenokarsinoması, adətən BQB (Barrett qida borusu) fonunda əmələ gəlir, qida borusu mədə keçəcəyini yuxarıdan aşağı infiltrasiya edir (distal esophageal carcinoma, type I, 5-1 sm Z xəttindən yuxarı).

II tipə kardiya epitelindən və ya qida borusu - mədə keçidinin metaplazisiya etmiş epitelindən inkişaf edən qida borusu - mədə keçidinin şişləri (cardia carcinoma, type II, 1 - Z - 2 sm) aiddir.

III tipə mədənin subkardial hissəsindən inkişaf edən, qida borusu - mədə keçəcəyini və qida borusunun aşağı döz şöbəsini aşağıdan yuxarı infiltrasiya edən şişlər (subkardial fundic carcinoma, type III, Z xəttindən 2-5 sm aşağı) aiddir.

OEM-in torakal onkologiya şöbəsində 2001-ci ildən hazırkı dövrə qədər 30 xəstədə qida borusunun xərçənginə görə rezeksiya əməliyyatı icra edilmişdir. 1 xəstədə Barrett qida borusu adenokarsinoması aşkarlanmışdır. Bu xəstə haqqında məlumat vermək istədik.

Xəstə Mehraliyev R.M, 55 yaşında, x/1 N 578/04, anamnezindən: 4-5 ildən artıq bir dövrdə Bakı şəhərinin ayrı-ayrı klinikalarında vaxtaşırı diafraqmanın qida borusu dəliyinin yırtığı, reflüks-əzoqit, gastroduodenit diaqnozu ilə müalicədə olmuşdur, 2002-ci ilin iyun ayında miokard infarktı keçirmişdir. 2004-cü ilin yanvar ayından disfaqiya qeyd etmiş, təkrar olaraq diafraqmanın qida borusu dəliyinin dəbəyliyi, gastro-əzoqal reflüks diaqnozu ilə effektiv müalicə almışdır. Disfaqiya artmış, Respublika Diaqnostik Mərkəzində rengenoloji müayinədə kardioəzoqal xərçəngə şübhə yaranmış (şəkil N1,N2), Mərkəzi Neftçilər xəstəxanasında qida borusunun kontrast spiral kompyuter tomografiya (Siemens - "Somatom Emotion" KT aparatında) müayinəsində olmuş, bu zaman qida borusunun distal 3/1-nin ön və sağ divarının periferiyadan məntəzə infiltrasiya edərək sirkulyar daraldan patoloji törəmə (şiş) aşkar olmuşdur, buna görə də OEM-ə göndərilmişdir.

OEM-də aparılan müayinələr nəticəsində: endoskopik olaraq, qida borusunun orta döz hissəsinin məntəzə ön kəsicici diğərdən 28 sm distal ekzofit, kəfə-kötür, törəmə kütləsi ilə dairəvi daralmışdır. Endoskop daralmadan keçir. Törəmə kütləsi 7-8 sm uzunluqda davam edərək onun aşağı hissəsini tam daraldır. Xülasə: - qida borusunun orta və aşağı döz şöbəsinin stenoz verən xərçəngi. Şişin biopsiyasından hazırlanmış materialın histoloji müayinəsi - 2686 - 89/04 - 11.03.2004. - papilyar adenokarsinoma. Döz qəfəsi orqanlarının rentgenoloji müayinəsində ağı ciyərlərdə patoloji kölgə aşkar olunmur, sinuslar sərbəst, ürək və aorta norma daxilindədir. Bariəm sulfat məhlulunun qəbulu zamanı kontrastın Th-VIII cismi səviyyəsində qısa müddətli ləngiməsi və bu hissədə nahamar konturlu dolma defekti, mədənin qaz qovuculuğunun subkardial hissədə patoloji törəmənin kölgəliyi nəticəsində deformasiyası və səlikli qida relyefinin pozulması aşkar olunur - xülasə: mədənin subkardial hissəsinin qida borusunun aşağı döz şöbəsinə sirayət edən xərçəngli. Prosesin uzaq metastazları aşkar edilməmiş, laborator müayinələrdə ciddi patologiya aşkar edilməmiş, EKG - müayinəsində miokardın diffuz dəyişikliyə, sol mədəciyin ön divarında keçirilmiş infarktdan sonra cəp q dəyişikliklər aşkarlanır. Xəstə kardioloqla məsləhətləşdirilmiş, əməliyyatlı hazırlıq aparılmışdır.

25.03.2004 tarixdə xəstəyə qida borusunun Lyula tipli (abdominal right-thoracic Ivor Lewis esophagectomy) rezeksiya əməliyyatı icra edilmişdir. Laporatomiya etpində qorın boşluğunda patologiya aşkar edilməmiş, kardioəzoqal keçidin döz boşluğuna dətılması və parakardial düyünlərlə əhatələnməsi aşkar edilmişdir. Sağ mədə-piylik arteriyası axdarmaqla mədənin bütün qidalandırıcı arteriyaları bağlandıqdan sonra, mədə baş areolasında mobilizə edilmiş, diafraqmalomiya və sağ krurotomiyadan sonra məlum olmuşdur ki, şiş qida borusunun aşağı döz şöbəsində retroperikardial segmentdən bağlayaraq kardial keçidə qədər olan sahəni zədələyir. Aşağı paraezoqal düyünlər sol mediastinal sahəni infiltrasiya etdiyindən, sol plevra boşluğu açılmış, döz aortası üzərindən mediastinal plevra kəsilərək kövşək tox-



Şəkil 1.



Şəkil 2.



Şəkil 3.

uma və dünyünlərlə birgə qida borusuna doğru disseksiya edilmişdir. Əməliyyatın II etpində qida borusu tam mobilizə edilmiş, onun aşağı 1/3-də diametri 4-5 sm, uzunluğu 8-9sm olan şiş parəzofaqial, arxa divararalığının bütün və bütünlükünü dünyünlərlə birgə plevra kümbəzində rezeksiya edilərək, proksimal hissəsi rezeksiya edilmiş mədə güdöü ilə plastika edilmişdir. Əməliyyatdan sonrakı materialın histoloji müayinəsində - töməmə aerox qışaya qədər invaziya etmişdir, şişdən کنار sahədə, yəni qida borusunun aşağı döş şöbəsində selikli qışasının bağırsaqlıq tipli metaplaziyası (Barrett qida borusu - BQB) aşkar olunur, belə ki, çoxqatlı buynuzlaşmayan yaşlı epitel prizmatik epitel ilə əvəz olunmuşdur. Həmçinin selikli qışada bağırsaqlıq tipli vəzlərin inkişafı aydın görünür. Şiş mədənin selikli qışasına da sirayət edir. Beləliklə morfoloji olaraq, qida borusunun adenokarsinoması Barrett xəstəliyi fonunda inkişaf etmişdir. Əməliyyatdan sonrakı dövrdə cəbəlmiş plevrit punksiyon yolla aradan götürülmüş, torakolom və laparatom yaraları birincili sağalmış, qidalandırma IX sutkadan bağlanmışdır. Kontrast rentgen müayinəsində qida borusu - mədə anastomozunun kafi funksiya etdiyi aşkar olunur (şəkil 3-də görüldüyü kimi plevra kümbəzindəki anastomozda kontrast izlənmir).

## ƏDƏBİYYAT

1. Allison P., Johnstone A. S. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. - Thorax, 1953, vol.8, p.87-101; 2. Adler R. H. The lower esophagus lined by columnar epithelium: its association with hiatal hernia, ulcer structure and tumor. - J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 1963, vol.45, p.13-18; 3. Barrett N.R. Chronic peptic ulcer of the esophagus and esophagitis. - Brit. J. Surg. 1950, vol.38, p.175-182; 4. Ortman K. Klinische beitrage zur erkankungdes oesofagus durch ulcus e digestione. - Munch. Med. Wochenschr. 1901, vol.48, p.387; 5. Reid B. J., Levine S. D. Barrett's esophagus: pathophysiology and cancer risk. - Pract. Gastroenterol. 1992, XXXIII, N9, p.20-23; 6. Siewert J. R., Holscher A. H. Classification of adenocarcinomas of the esophagogastric junction. - Peracchia A. (ed). Recent advances in diseases of the esophagus. - Monduzzi Editore, 1995, p.549-555; 7. Давыдов М.И., Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Стеллецкая И.С., Дыхно А.Ю., Малыхова О.А., и др. Современные возможности диагностики и лечения пищевода Барретта Вестник Российского Онкологического Научного Центра имени Н.Н.Блохина РАМН, 1/2003, с.61-67.

\*\*\*

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ГОРТАНИ В МУЛЬТИФРАКЦИОННО-ДИНАМИЧЕСКОМ РЕЖИМЕ

*И.Г.Исаев, Э.Г.Гулиев, Н.М.Аскеров, Н.Н.Гасанова, Л.Аскерова*  
Онкологический научный центр, г.Баку

Рак гортани составляет 1-4% всех злокачественных опухолей. Среди злокачественных опухолей ЛОР-органов он встречается наиболее часто (50-60%). В структуре онкологической заболеваемости у мужчин он занимает 5-ое место. Раком гортани заболевают преимущественно мужчины в возрасте 35-65 лет [1, 2]. Развитие рака гортани зависит от анатомических особенностей этого органа. Рак гортано-глотки обладает склонностью к быстрому метастазированию, распространению и раннему двустороннему метастазированию. Рак голосовых складок протекает медленно и поздно метастазирует. Рак подскладочного отдела гортани развивается медленно, но рано метастазирует. Среди злокачественных опухолей гортани первое место занимает плоскоклеточный рак (98%), другие формы (солидный, базальноклеточный, аденокарцинома) составляют около 2%. Высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак наблюдается в 2-4 раза чаще, чем неороговевающий [3, 4].

Диагноз рака гортани основывается на данных анамнеза, клинического осмотра, ларингоскопии, рентгено- и томографии гортани и морфологического исследования, УЗИ, КТ, ЯМР. Лечение рака гортани осуществляется оперативным, лучевым и комбинированным методами.

В настоящее время продолжающийся рост заболеваемости раком гортани, и прирост смертности обосновывают актуальность расширения исследований по поиску новых эффективных подходов к лечению данного заболевания.

Как известно, одним из основных методов лечения больных со злокачественными новообразованиями гортани является радиотерапия. Успехи радиобиологии позволили выявить наиболее перспективные пути расширения терапевтических возможностей лучевой терапии путем использования различных химических и физических средств, повышающих радиочувствительность опухолей. Использование радиомодифицирующих факторов при раке гортани имеет особое значение вследствие высокой социальной значимости органа. Однако, органосберегающий метод лечения при хирургическом вмешательстве возможен на ранних стадиях данного заболевания. В случае местнораспространенного процесса только применение лучевой терапии позволяет у значительной части больных сохранить функцию органа.

В ОНЦ МЗ Азерб. Республики 2002 г. начата новая методика лечения рака гортани. В зависимости от тактики лечения больные были распределены на 3 группы.

В 1-ю группу вошли 106 человек, которым лучевое лечение проводилось в режиме классического фракционирования дозы облучения - в разовой очаговой дозе 2-2,2 Гр ежедневно, 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозе 60-65 Гр.

Во 2-й и 3-ей группах (соответственно, 30 и 42 человек) лучевая терапия проводилась в мультифракционно-динамическом режиме. Больные входившие в 3-ю группу дополнительно получали ЕАС Кливон. В этих группах облучение опухоли осуществлялось на 1-й недели 5 раз. Ежедневная разовая очаговая доза (РОД) в 2-2,4 Гр к патологическому процессу подводилась в 2 этапа - через 4 часа после облучения 1,2 Гр осуществлялось повторное облучение в дозе 1-1,2 Гр. На 2,3 и 4-й недели облучение опухоли осуществлялось 3 раза в неделю через каждые 72 часов. РОД в 3-3,2 Гр также подводилась в 2 этапа - 1 Гр через 4 часа дополнительно 2-2,2 Гр. В 3-й группе пациентам 30 минут до сеанса облучения в РОД 2-2,2 Гр вводили Кливон в дозе 1,5-2г внутривенно, капельно. Суммарная доза Кливона на весь курс лечения составила 8-9г. Облучение проводится на гамма-аппаратах с двух противоположных боковых полей размером 6x8, 10x12 см при проведении предоперационного облучения и при проведении I этапа полного курса лучевого лечения.

Тактика лечения больных с первичными опухолями гортани в основном сводилась к планированию двухэтапного облучения. 3-х недельный перерыв в лучевой терапии производился на дозе 32-47 Гр в зависимости от способа фракционирования дозы. По окончании перерыва осуществлялась этапная визуальная оценка реакции опухоли на облучение. В случае полной и выраженной регрессии опухоли (>75%) курс лучевой терапии продолжался до радикальной дозы порядка 54-70 Гр. Во всех других случаях пациентам предлагалось оперативное вмешательство, т.е. речь шла о комбинированном лечении.

В настоящей работе рассмотрены только непосредственные результаты лечения первичных опухолей гортани. Непосредственная реакция опухоли на облучение после первого этапа облучения в виде полной и выраженной регрессии была выявлена при традиционном фракционировании, соответственно, у 33% и 29%. При использовании мультифракционно-динамического режима фракционирования дозы полная и выраженная регрессия составила без Кливона 36 и 28%, с Кливонем 41 и 24 %, соответственно.

Двухлетняя излеченность (отсутствие рецидивов и метастазов) составила в 1-й группе 39,4%, во 2-й - 40,9% и в 3-й - 42,2%. В процессе лучевого лечения у большинства больных закономерно развивается лучевая реакция - ларингит, которая после завершения облучения проходит самостоятельно. В целях создания пациенту более комфортных условий целесообразно рекомендовать десенсибилизирующую терапию, антибиотик широкого спектра действия, масляные ингаляции. При развитии лучевого перихондрита необходимо прервать лучевое лечение и провести интенсивную антибиотикотерапию; возможно применение кортикостероидов. Местные лучевые реакции нормальных тканей в сравниваемых группах не различались по частоте и степени тяжести.

У пациентов с IV стадией процесса лечение носит паллиативный характер и начинается, как правило, с наложения трахеостомы для восстановления нормального дыхания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Adelstein DJ, Laverie P, Saxton JP, et al. - Cancer, 2000, v.88, p. 876-83;
2. MacKenzie RG, Fraussen E, Balogh JM, et al. - Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, v.47, p.65-71;
3. Pignon JP, Bourhis J, Detschne C, et al. - Lancet, 2000, v.355, p.949-55;
4. Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa. Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 861-885.

\*\*\*

## ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ СТАТИСТИКИ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ФАКТОРОВ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО

*А.А.Солтанов, А.К.Гатамов, Ф.А.Марданлы, Н.Б.Алиева, С.Д.Джафарова,  
А.М.Бурджужева, Р.М.Мирзоев  
Онкологический научный центр, г.Баку*

В настоящее время эпидемиологические исследования, как известно, развиваются в двух направлениях:

1. Изучение особенностей распространения злокачественных новообразований среди отдельных групп населения или на различных территориях;
2. Поиск возможных причин и условий, которые могут способствовать возникновению заболеваемости онкологическими новообразованиями.

Применяемые методы математической статистики при изучении роли "факторов риска" в этиологии и патогенезе злокачественных новообразований, довольно различны [1].

При проведении эпидемиологических исследований изучения злокачественных новообразований рассматриваются все факторы, которые с гипотетической точки зрения могут быть связаны с изучаемой нозологией, а именно: биологические, физические и химические факторы окружающей среды, вредные условия труда на производствах, особенности питания, привычки и обычаи, генетическая предрасположенность и т.д. [2].

Применяемые методы математической статистики используются как для анализа пространственно-временных распределений онкологических заболеваний, так и для выявления и оценки их связей с факторами различной природы. Так, для выявления парных связей используются как корреляционный, так и дисперсионный анализы (М.Г.Венский и соавт., 1975).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями на Апшеронском полуострове рак легкого занимает второе место, экстенсивный показатель которого составляет 12,1%, а интенсивный показатель 9,4 на 100 тысяч населения. Показатель смертности среди больных, у которых диагноз был установлен в течение года, достаточно высок и составляет 63,8%. Стандартизованный показатель заболеваемости раком легкого для лиц мужского пола составил 186,8, а для лиц женского пола - 30,5.

С целью изучения статистической оценки тесноты критерияльно значимых факторов в риске возникновения рака легкого на Апшеронском полуострове был использован метод выявления тесноты связи между клинико-биохимическими показателями, стандартизованными, социальными показателями с показателями качества атмосферного воздуха.

Корреляционный анализ был проведен на IBM PC с использованием прикладной программы EXCEL for WINDOWS'95. При этом, в качестве результирующего показателя был выбран стандартизованный показатель заболеваемости, а на роль факторных показателей нами были выбраны следующие: вредные привычки, место работы, хронические неспецифические заболевания легких, хронические заболевания верхних дыхательных путей, наследственность к онкологическим заболеваниям, основные симптомы заболевания, возраст.

Данные корреляционной матрицы представлены в таблице. Как видно из таблицы, из 32 факторных показателей, стандартизованный показатель заболеваемости раком легкого имел сильную корреляционную связь ( $r \geq 0,7$ ) с больными, которые находились в возрастной группе 50-59 лет, 60-69 лет, 70 лет и выше ( $r=0,712$ ;  $r=0,728$ ;  $r=0,720$  соответственно), с лицами, злоупотребляющими табакокурением ( $r=0,891$ ), а также от техногенной нагрузки из расчета на 1 человека ( $r=0,706$ ) и от количества газообразных выбросов ( $r=0,728$ ).

Средняя корреляционная связь ( $r \geq 0,5$ ) была отмечена у больных, находящихся в контакте с вредными веществами в процессе профессиональной деятельности ( $r=0,682$ ), пассивно курящими ( $r=0,680$ ), имеющими наследственную предрасположенность к онкозаболеваниям ( $r=0,541$ ), а также с величиной комплексного показателя загрязнения атмосферы вредными примесями ( $r=0,643$ ).

Резюмируя вышесказанное можно констатировать, что "риск" возникновения рака легкого на Апшеронском полуострове носит комплексный характер, включающий в себя, как факторы окружающей среды, так и медико-социальные факторы.

Таблица. Корреляционная матрица факторов, способствующих риску возникновения рака легкого

№	Результирующие факторы *	Коэффициент корреляции	
1.	Возраст:	до 20 лет	0,342
		20-29 лет	0,340
		30-39 лет	0,481
		40-49 лет	0,588
		50-59 лет	0,712
		60-69 лет	0,728
		70 лет и старше	0,720
2.	Место работы:	в контакте с вредными вещества состояли	0,682
		в контакте с вредными веществами не состояли	0,121
3.	Вредные привычки:	курящие	0,891
		пассивно курящие	0,680
		не курящие	0,333
		употребляющие алкоголь	0,211
		не употребляющие алкоголь	0,200
4.	Хронические неспецифические заболевания легких:	хронический бронхит	0,421
		бронхоэктатическая болезнь	0,415
		хроническая пневмония	0,321
		прочие	0,155
5.	Хронические заболевания верхних дыхательных путей:	хронический ринит	0,377
		хронический фарингит	0,293
		хронический ларингит	0,189
		прочие	0,176
6.	Наследственность к онкозаболеваниям:	имеется	0,541
		не имеется	0,222
7.	Основные симптомы заболевания:	кашель	0,333
		боль	0,281
		температура	0,161
		одышка	0,341
		кровохарканье	0,138
8.	Выбросы вредных веществ (ВВ) в атмосферу:	количество ВВ из расчета на 1 человека	0,706
		количество газообразных выбросов из расчета на 1 человека	0,728
		комплексный показатель загрязнения	0,643

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Раулюой П.Е. Биологическая статистика. - Минск, Высшая школа, 1964, с. 74-79; 2. Чистик А.Н. Эпидемиология рака в странах СЭВ. - М., Медицина, 1975, с.375.

\*\*\*

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ КОСТНЫХ САРКОМ И МОРФОГЕНЕЗА

Ф.А.Аббасов

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, г.Москва

В последние годы весьма активно проводятся лабораторно-клинические исследования изучающие взаимосвязь процесса метастазирования костных сарком и морфогенеза [1, 2, 3, 4]. Сверхэкспрессия неповрежденного кадгерина 11 комплементарной ДНК в клетках остеосаркомы указывает на то, что выделенная форма исходит из неповрежденной формы кадгерина 11 в остеосаркоме. Иммуногистохимически, кадгерин 11, N-кадгерин и бета-катенин были протестированы на поверхности клеток фетальных остеобластов, несмотря на то, что клетки остеосаркомы были экспрессированы только точечно или редуцированно в цитоплазме. Обсуждая о влиянии функции кадгерина, в остеосаркоме, можно предположить, что аномальная экспрессия человеческого кадгерина-11 в остеосаркоме и пониженное выделение N-кадгерина играют существенную роль в процессе метастазирования и нарушения морфологии при высокозлокачественных опухолях [3].

Многофакторный анализ проведенный Kuryu M. с соавт. (1999), изучающий влияние экспрессии CD44v6 (основной структурный фрагмент РНК), режимов химиотерапии, локализации опухоли и возраста выявил, что наиболее прогностически важными факторами, существенно влияющими на прогноз у больных с остеосаркомой, являются экспрессия CD44v6 и режимы химиотерапии. Чрезмерная экспрессия CD44 включающая вариант V6 напрямую связана с неблагоприятным прогнозом у данного контингента больных [4].

Bjornland K. с соавт. (1999) пришли к заключению, на основании проведенного исследования, что ген S100A4 может оказывать эффективное влияние на формирование метастаза не только стимуляцией к спонтанному движению опухолевых клеток, но и усилением их инвазивных возможностей посредством экспрессии MMPs (матрикса металлопротеинов) и их эндогенных ингибиторов.

Все вышеуказанные работы показывают, что биологическая активность ряда ген связанных с метастазом, еще далеко не изучена, хотя очевидно существенное влияние последних на прогноз заболевания у больных с остеосаркомами.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Fukuda T., Kido A., Kajino K., Tsutsumi M., Miyuchi Y., Tsujiuchi T., Konishi Y., Hino O. Cloning of differentially expressed genes in highly and low metastatic rat osteosarcomas by a modified cDNA-AFLP method. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999 Jul 22; 261 (1): p.35-40;
2. Hyuga S., Yamagata S., Takatsu Y., Hyuga M., Nakaniishi H., Furukawa K., Yamagata T. Suppression by ganglioside GD1A of migration capability, adhesion to vitronectin and metastatic potential of highly metastatic FBJ-L1 cells. *Int. J. Cancer*, 1999 Nov 26; 83 (5): p.685-91;
3. Kashima T., Kawaguchi J., Takeshita S., Kuroda M., Takanashi M., Horiuchi H., Imamura T., Ishikawa Y., Ishida T., Mori S., Machinami R., Kudo A. Anomalous cadherin expression in osteosarcoma. Possible relationships to metastasis and morphogenesis. *Am. J. Pathol.*, 1999 Nov; 155 (5): p.1549-55;
4. Kuryu M., Ozaki T., Nishida K., Shibahara M., Kawai A., Inoue H. Expression of CD44 variants in osteosarcoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1999 Nov; 125 (11): p.646-52.

\*\*\*

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИЭСТРОГЕННОГО ПРЕПАРАТА ФАРЕСТОНА БОЛЬНЫМ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

А.Х.Керимов, Ф.А.Зейналов

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку

Консервативное лечение больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочных желез (МЖ) у женщин является сложной и весьма актуальной проблемой современной онкологии [1, 4, 6]. Нам известно, что последние 20 лет для консервативного лечения больных с заболеваниями МЖ применяли и применяют антиэстрогенный препарат - тамоксифен (зитазонивум, нольвадекс, клонифен) с эффективностью от 30 до 60%, при этом результаты лечения при эстрогенрецепторположительных опухолях более высоки, чем при эстрогенрецепторотрицательных. Однако следу-

ет подчеркнуть, что к возможным явлениям лечения тамоксифеном можно отнести масталгию, психическую депрессию, тромбоцитопению, потливость, тошноту и головокружение, кроме того, некоторыми авторами установлена канцерогенность свойства тамоксифена при его длительном применении [2, 3].

По данным многих авторов для консервативного лечения заболеваний МЖ предлагаются различные препараты и методы химио- и гормонотерапии, целесообразность применения которых может определить у индивидуальных больных только лечащий врач. При этом совместно для коррекции антиэстрогенной терапии необходимо назначать больным средства, т.е. препараты, влияющие на центральную нервную систему, улучшающие кровообращение, антигистаминные препараты, поливитамины, а также соблюдение диеты [3, 4, 7].

Поэтому в последние годы, как нам известно, одно из ведущих мест при консервативном лечении новообразований молочных желез занимает более безопасный антиэстрогенный препарат - фарестон (торемифен), выпускаемый фирмой "Орион Корпорейшн". Фарестон, действуя непосредственно через эндогенные эстрогены, эффективно блокирует рост опухоли.

Фарестон при пероральном приеме всасывается полностью, пик концентрации в плазме крови достигается через 4 часа. Метаболизм фарестона происходит в печени. Он выводится, главным образом, с желчью и фекалиями. Фарестон - первый препарат второго поколения антиэстрогенов. Он оказывает более благоприятный эффект на липидный спектр и плотность костной ткани, что при длительном лечении обеспечивает дополнительные преимущества [1, 2, 6].

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Нами произведен анализ применения фарестона с целью консервативного лечения. Фарестон применяли до и после операции у 98 больных с различными заболеваниями МЖ у женщин. Результаты лечения в процентах представлены в таблице, где также представлено распределение количества больных по возрасту и нозологическим единицам в отдельности.

Фарестон всем больным назначали от 20 мг до 60 мг в сутки, количество дней составило от 45 дней до 6 месяцев. Срок приема лекарства совместно с другими вышеуказанными препаратами определялся индивидуально. Особенно мы обращали внимание на возраст, ожирение и на стадию рака молочной железы.

**Таблица. Распределение больных по нозологии, возрасту и результатам лечения фарестоном, %**

Нозология	Возраст больных				Кол-во больных	Результаты лечения, в %
	20-30 лет	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет		
Мастопатия с масталгией	8	6	2	-	16 (14)	87,3
Фиброаденома	19	6	3	-	28 (26)	85,7
Рак молочной железы II-III ст., T <sub>1-3</sub> N <sub>0-2</sub> M <sub>0</sub>	2	2	3	3	8 (3)	37,7
Состояние после радикальной мастэктомии и после ОСО-опи по А.Х.Керимову	2	14	18	2	36 (33)	90,2
ВСЕГО	29	28	26	5	88 (76)	86,3

Как видно из таблицы, из 88 больных с заболеваниями молочной железы мастопатия была у 16, фиброаденома - у 28, рак молочной железы II-III стадии, T<sub>1-3</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> - у 8 и больных после операции радикальной мастэктомии и после органосохраняющей операции (ОСО) по методу А.Х.Керимова - 36 человек. Возраст больных колебался от 20 до 60 лет. В скобках представлено количество больных с выздоровлением.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Результаты лечения в процентном соотношении представлены в таблице 1. Так, больные с мастопатией составили 87,3% (из 16 у 14 больных), с фиброаденомой - 85,7% (из 28 у 26 больных), рак молочной железы II-III стадии T<sub>1-3</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> - 37,7% (из 8 у 3 больных) и у больных после радикальной и органосохраняющей операций составил 90,2% (из 36 у 33 больных).

Оценку клинической эффективности фарестона, совместно с поливитаминами, нестероидными противовоспалительными средствами, препаратами, улучшающими кровообращение, успокаивающими средствами, вплоть до выбора и правильного ношения бюстгальтера, проводили на основании следующих клинических критериев: во-первых, уменьшение или исчезновение болей и страха, уменьшение или полное исчезновение опухоли, нормализация менструального цикла.

Таким образом, на основании небольшого клинического материала и несмотря на разнообразность заболеваний МЖ, применение для консервативного лечения фарестона совместно с другими необходимыми препаратами нами оценено весьма положительно, особенно у больных с доброкачественными заболеваниями и у больных в послеоперационном периоде для профилактики и лечения оставшейся молочной железы, что составило 90,2% случаев.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Зейналов Р.С., Мусави И.Н. Фарестон в гормонотерапии рака молочной железы: опыт применения и перспективы. - Азерб. журнал онкологии и смежных наук. Баку, 2002, Т.9, № 1-2, с.27-30;
2. Балтия Д., Сребный А. Консервативное лечение фиброно-кистозной болезни молочной железы (мастопатии). Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 1999, №3, с.1-8;
3. Переводчиков Н.И. Противоопухолевая химиотерапия. Москва, "Медицина", 1986, с.58-65;
4. Семиткозов В.Ф. Разработка новых подходов лечения рака молочной железы. - Вопросы онкологии, 1997, т. 43, № 1, с.222-26;
5. Тарутин В.И., Досенко И.В., Шлиппер С.И. Принципы формирования индивидуальных планов этапного лечения больных раком молочной железы с учетом основных патогенетических форм заболевания. - Методические рекомендации - Киев, 1993, 15 с.;
6. Rose C., Mouridsen H.T. Treatment advanced breast cancer with tamoxifen, 1984, v. 91, p.230-242;
7. Valevra R. Breast cancer research and treatment, 1990, v. 16, p.31-35.

\*\*\*

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗОВ И СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Т.А.Наджафов*

*Онкологический научный центр, г.Баку*

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. Во всем мире ежегодно регистрируется более 570 000 новых случаев заболевания данной патологией. В Европейском Сообществе диагностируется 250 000 новых случаев РМЖ и 60 000 умирает от этого заболевания. В России в 1999г. зарегистрировано 44.522 (19,5%) и смертность 21 485 (16,1%) случаев [4].

Отмечается неуклонный рост заболеваемости и в Азербайджане, так например, в 1999 году на 100 000 населения показатели составили 8,7%; в 2000 г. 8,2%; в 2001г. - 9,8% [1].

Различия в течение заболевания у разных пациентов обусловлены биологическими особенностями опухолей. Это общее представление включает в себя многие параметры, в том числе скорость роста, способность опухоли к метастазированию, особенности метастазирования, гормоночувствительность, химиорезистентность и т.д. Поэтому определение прогноза заболевания предполагает, по существу, идентификацию маркеров, которые в той или иной степени связаны с перечисленными биологическими особенностями опухоли и позволяют прогнозировать развитие "естественной истории", подбирать оптимальную лечебную тактику и предсказывать ее эффективность.

Ниже мы приводим наиболее значимые известные прогностические параметры для больных РМЖ:

1. Размер опухоли
2. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.
3. Гистологическая степень злокачественности
4. Уровень рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона)

**Маркеры активности синтеза ДНК:**

1. Индекс метки
2. Фракция S-фазы
3. Активность тимидин-киназы
4. Ki-67
5. Пloidность или индекс ДНК.

**Рецепторы факторов роста или регуляторов роста, включая онкогены:**

1. Рецепторы эпидермального фактора роста (EGF-R)
2. HER/neu
3. Рецепторы инсулиноподобного фактора роста (IGF-R)
4. Рецепторы к соматостатину
5. Опухолесупрессорные гены
6. p53
7. Nm23

**Другие:**

1. Heat-shock protein (hsp27)



2. pS2
3. Протеин, связанный с гемоглобином
4. Трансформирующий фактор роста - альфа (TGF- $\alpha$ )
5. Катепсин D
6. Активаторы урокиназы-плазминогена
7. Способность к колониеобразованию *in vitro*
8. Концентрация в тканях ферритина
9. Экспрессии рецепторов ламинина
10. Белок, связывающий циклическую АМФ
11. NRCR [2, 3, 10].

Однако, практически выбор метода лечения определяется стадией опухолевого процесса, гистологической структурой (и степенью ее злокачественности), уровнем рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона).

Наряду с традиционным, особое место отводится иммуно-морфологическому стадированию РМЖ.

В основе метода иммунодиагностики метастазов лежит специфика экспрессии ряда генов, присущая только эпителиальным клеткам. Продуктами этих генов являются цитоцератины, Egp34, HMFG-1, раково-эмбриональный антиген (РЭА) и другие белки, которые могут быть обнаружены с помощью моноклональных антител (МКА). Экспрессия эпителиальных генов может быть установлена также на уровне мРНК методами обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Чувствительность иммуноморфологических методов с использованием МКА и чувствительность ПЦР примерно одинакова. Эти методы позволяют обнаружить 1 опухолевую эпителиальную клетку среди миллиона гемопоэтических клеток, что является значительно более точным в сравнении с морфологическими методами.

Наиболее показательными маркерами, подтверждающими наличие метастатического поражения регионарного лимфатического аппарата при РМЖ, являются САМ 5.2, ИКО-25, HEA-125.

В большинстве случаев метастатические клетки в пораженных лимфатических узлах коэкспрессировали эпителиальные маркеры - HEA-125 + ИКО-25 + САМ5.2 + (47%). Значительно реже обнаруживалась реакция САМ5.2. в сочетании с ИКО-25 (14%) или без такового (13%). Другие комбинации антигенов были немногочисленными.

Микрометастазы в костный мозг были выявлены у 19 (48,7%) из 39 больных с помощью иммуноцитологического метода с применением САМ5.2. и KL 1.

Наименьший процент (0) метастазов отмечен при I стадии заболевания. Частота выявления опухолевых клеток в костном мозге возрастала при II стадии. Метастазы выявлены более чем в половине случаев при IIIб, IV а стадиях. Наибольший процент микрометастазов отмечен при IVб стадии. Важным является то, что количество опухолевых клеток, определяемых иммуноцитологическим методом, является очень низким от 1 до 12 на 1 млн. миеокарионтов.

Отличительной чертой лечебных методов для больных РМЖ является все более широкое использование органосохраняющих операций, особенно у больных на ранних стадиях. Подобное оперативное вмешательство позволяет свести к минимуму повреждения нормальной ткани молочной железы и кожи, а при сочетании с подмышечной лимфодиссекцией и последующей лучевой терапией позволяет получить такие же отдаленные результаты, как после мастэктомии.

Впервые в мире в 1927 году немецкий гинеколог J.Hirsch опубликовал результаты 13-летнего опыта органосохраняющего лечения РМЖ в виде иссечения опухоли (секторальной резекции) с морфологическим контролем краев резекции, биопсией подмышечных лимфатических узлов и с последующей укладкой препаратов Ra, один из которых помещался в ложе опухоли, а другой - в подмышечной впадине. За 5-6 сеансов с интервалом в 4 дня подводилась суммарная доза в 50 Грей (в современном пересчете). Лечение было проведено 22 больным, из которых у 3 возник локальный рецидив, а 18 - жили без признаков прогрессирования от 5 до 13 лет. С этого времени "консервативная" хирургия РМЖ занимает определенное место в арсенале лечебных мероприятий.

Главным определяющим условием планирования органосохраняющего лечения являются обнадеживающие отдаленные результаты, не уступающие таковым после радикальных мастэктомий, и хороший косметический эффект.

Дальнейшее совершенствование методов консервативной хирургии привело к использованию более "экономных", чем секторальная резекция, оперативных вмешательств, таких как лампэктомия и

туморэктомия. Обязательное применение курса послеоперационной лучевой терапии значительно снижало частоту местных рецидивов и улучшало отдаленные результаты. Подобные успехи связаны с именами таких выдающихся клиницистов, как Veronesi U., Fisher B. Большинство работ по использованию консервативной хирургии носят рандомизированный характер, посвящены в основном лечению ранних форм РМЖ и основан на солидном клиническом материале. В качестве примера следует привести такие, как протокол NC2-Милан (705 наблюдений), 2 GR - Париж (179 наблюдений), NSABR B-06 (1855 наблюдений), EORTC-10801 (903 наблюдения), Дания - 859 наблюдений, NC2 - США [6, 8, 10].

Опыт применения неоадьювантной химиотерапии при раннем РМЖ незначительный, но использование ее имеет целый ряд преимуществ:

1. Раннее начало системного лечения;
2. Влияние на первичную опухоль с целью уменьшения ее и выполнения того или иного вида консервативного лечения;
3. Уменьшение риска метастазирования и определение индивидуальной чувствительности к применяемой химиотерапии [5, 7, 9].

Первые адьювантные лекарственные программы были начаты в 1958 году. Однако кооперированные исследования по адьювантной химиотерапии интенсивно проводятся в 60-70-годы. С начала 80-х годов проводятся исследования по использованию различных режимов с включением антрациклиновых препаратов, комбинированного химио-гормонального лечения, а также использования антагонистов LHRH, ингибиторов ароматазы и т.д. 90-е годы знаменуются применением высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга и использованием таксанов в качестве препаратов первой линии.

Большие перспективы улучшения результатов адьювантной терапии РМЖ открывает использование специфической иммунотерапии с помощью моноклональных антител, блокирующих рецепторы факторов роста на поверхности опухолевых клеток. В клинике у больных диссеминированным РМЖ была доказана полезность назначения моноклональных антител к HER-2/neu. Назначение моноклональных антител в чистом виде больным с прогрессированием болезни после многократных курсов химиотерапии эффективно у 15% больных и сочетается со значительной средней продолжительностью жизни (13 месяцев).

Примерно у 25% больных РМЖ наблюдается экспрессия гена *erbB-2/HER-2/neu*, кодирующего трансмембранный белок, имеющий высокое сходство с рецептором эпидермального фактора роста. Было показано, что экспрессия HER-2/neu является неблагоприятным прогностическим фактором и сочетается с высокой пролиферативной активностью опухоли, потерей гормональных рецепторов, высокой частотой метастазирования. Экспрессия HER-2/neu у больных, получающих тамоксифен адьювантно, является фактором, предсказывающим возникновение рецидива. Одновременно, экспрессия HER-2/neu сочетается с высокой чувствительностью опухоли к химиотерапии и, как следствие, улучшению результатов адьювантной химиотерапии. Представляется перспективным совместное применение химиотерапии и моноклональных антител адьювантно у больных с наличием экспрессии HER-2/neu, высокой пролиферативной активностью опухоли и отрицательными рецепторами.

Важнейшим фактором, определяющим развитие отдаленных метастазов, является способность опухоли формировать кровеносные сосуды для своего роста (ангиогенез). Способность избирательно подавлять развитие сосудов в опухоли открывает новые возможности адьювантной терапии РМЖ. В настоящее время выделено несколько факторов, регулирующих процесс ангиогенеза, в том числе и прямые ингибиторы, например, ангиостатин. В клинике уже проводятся клинические испытания по оценке моноклональных антител к рецептору фактора роста эндотелия (*vascular endothelial factor - VEGF*) или белкам, экспрессированным на мембране эндотелия капилляров опухолевой ткани (*integrin  $\alpha v \beta 3$* ). Не менее перспективно изучение опухолевых вакцин, препаратов, оказывающих регулирующее влияние на апоптоз (в частности векторы нормального гена *p53*) и ингибиторов металлопротеиназ, ферментов, обеспечивающих инвазию опухолевых клеток в нормальные ткани.

Можно надеяться, что в ближайшие годы онкологи получат в свои руки новые эффективные лекарственные препараты для лечения РМЖ, применение которых адьювантно предотвратят прогрессирование болезни и смерть у большего числа больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лизев Д.А. Предопухолевые и опухолевые заболевания молочной железы. - Мат-лы I Международной онкол. конференции, 2003, с.37-40; 2.Купчинской Н.Е. 2001, Вестник АМН, №9, с.65-67; 3.Можесова В.М., Новое в терапии рака молочной железы. - Под

\* \* \*

## APPLICATION OF THYMOSIN-ALPHA1 IN THE TREATMENT OF PATIENT WITH HODGKIN'S LYMPHOMA: CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL OBSERVATIONS

*O.F.Farajev, M.K.Mamedov, A.Y.Aliyev, A.A.Kadyrova, J.M.Akhundova  
Oncological research center, Azerbaijanian  
medical university, Medical center "Biosis", Baku*

Thymosin alpha 1 (T $\alpha$ 1) is a natural peptide that has been evaluated for its immunomodulatory and antiproliferative (antitumour) activities [7]. It has been shown to have beneficial effects in several experimental models of cancer: T $\alpha$ 1 application provided reducing tumor size and increased survival in animals inoculated with different tumor strains. These effects were reversible: when treatment was discontinued, the growth rate of the tumor returned to baseline values [3, 6].

Rationale for such use is that T $\alpha$ 1 has efficacy in animal cancer models and has been shown to improve immune function in these experimental animal.

T $\alpha$ 1 has been shown to increase production and enhanced antiproliferative activity of alpha-interferon ( $\alpha$ -IFN), gamma-interferon (g-IFN), stimulate production of interleukins 2, 3 and some other cytokines and increases expression of IL-2 receptor following activation by mitogens or antigens. T $\alpha$ 1 has also been shown to increase NK-cell and T-lymphocytes cytotoxic activity, increase antibody response to T-cell dependent antigens and depresses dexamethasone-induced apoptosis in thymocytes in vitro in a dose-dependent fashion. T $\alpha$ 1 stimulates thymopoiesis in a human coculture system by increasing the number of thymocytes and expanding CD44+25+3- and CD3+CD4+ T-cells, T $\alpha$ 1 has been recently shown to increase the expression of MHC class I in cultured cells [2, 4, 5].

In some randomized clinical trials T $\alpha$ 1 expresses therapeutic potential in several oncologic diseases, including melanoma, hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma and nonsmall cell lung cancer [1]. Besides recently we presented information about successful application of T $\alpha$ 1 at treatment of patient with advanced pancreatic cancer. T $\alpha$ 1 applied revealed the complete stabilization of increasing of tumor volume in pancreas and disappearing all peritoneal metastasis and absence of new metastatic foci [1].

All these data and ability of T $\alpha$ 1 to act as a antitumor remedy and immunomodulator to suggest that T $\alpha$ 1 may have usefulness in treating patients with other forms of cancer outside of above mentioned list and first of all in therapy oncologic diseases which accompanied immunologic disorders such as Hodgkin's lymphoma (HL). But we could not find in published literature any information about usage T $\alpha$ 1 in therapy of HL patients. Whereas in the natural history of HL one of the main role is played by different immunological disorders which in the principle can be able to corrected under action strong immunomodulator like T $\alpha$ 1. Therefore application of T $\alpha$ 1 in therapy of HL patients was seen attractive for us and lead to below presented observation.

This clinical observation and laboratory investigation had been performed for the defining of the possibility of the application of T $\alpha$ 1 in HL patients with combination of polychemotherapeutical treatment.

The paper presents information about results of clinical observation and laboratory and immunological monitoring 2 male with morphologically verified HL in 4-th clinic stage according Ann-Arbor system who underwent treatment included polychemotherapy and T $\alpha$ 1 injection immediately after polychemotherapy.

Both patients were treated according the same programme polychemotherapy: cyclophosphamide + vincristine + procarbazine + prednisolone applied in traditional doses and regimes.

In all cases we used T $\alpha$ 1 (Zadaxin, Sciclone, USA) as the additional component: was injected immediately after finishing of polychemotherapy in dose 1,6 mg two time per week for 2 month.

The appraisal of the treatment results were carried out in accordance with recommendation of WHO, defining the objective effect as a "duration of remission". The development of remissions were registered on base of objective facts about defeat's express (enlarged lymphnodes size decreasing, positive dynamics of X-ray investigation's results etc.).

NT WITH  
ATIONS

omodulatory and  
in several experi-  
rival in animals  
discontinued, the

shown to improve

of alpha-interfer-  
other cytokines  
Ta has also been  
to T-cell depend-  
a dose-dependent  
ber of thymocytes  
use the expression

ologic diseases,  
lung cancer [1].  
ent of patient with  
tumor volume in

are to suggest that  
mentioned list and  
in Hodgkin's lym-  
in therapy of HL  
immunological dis-  
ulator like T $\alpha$ 1.  
the below present-

efining of the pos-  
tical treatment.

y and immunolog-  
Ann-Arbor system  
chemotherapy.

phosphamide +

was injected imme-

ndation of WHO,

ere registered

active dynamics of

Before first and after last T $\alpha$ 1 injection both patients were monitored with the help hematological, biochemical and immunological examination for determination the character of T $\alpha$ 1 action to these parameters of homeostasis.

Immunological monitoring included to T-lymphocytes, T-helpers, T-suppressors and also natural killer cells (NK-cells) calculation and  $\alpha$ -IFN, gamma-interferon ( $\gamma$ -IFN) and tumor necrosis factor (TNF) quantitation in the blood serum of patients before and after T $\alpha$ 1 application course. Besides the level of NK-cells cytotoxicity (against chicken erythrocytes) had been measured with the help of the biochemical assay.

First of all it must be emphasized that any signs of systemic or organotropic toxicity had been not registered for all period of T $\alpha$ 1 application. We have not documented any substantial changing of red and white blood cells quantity and measured biochemical parameters.

Results of repeatedly immunological examination were confirming the published data, demonstrating that T $\alpha$ 1 had immunostimulating potencies. It is necessary to point that T $\alpha$ 1 was able to raise the quantity of T-helper lymphocytes ( $p < 0.1$ ) and NK-cells ( $p < 0.05$ ) and did not influence of quantity of T-suppressor lymphocytes in the peripheral blood. In the same time T $\alpha$ 1 increased concentration of  $\alpha$ -IFN ( $p < 0.05$ ) and especially  $\gamma$ -IFN ( $p < 0.01$ ) and decreased concentration TNF ( $p < 0.05$ ) in the blood serum. T $\alpha$ 1 induced increasing of NK-cells cytotoxicity ( $p < 0.05$ ).

Finally, we compared duration of remissions in these two patients with duration of remissions in other HL patients and defined that remissions at patients who additionally treated with T $\alpha$ 1 were more stable in comparing patients who are not treated with T $\alpha$ 1. In spite of absence of statistic steady difference between treatment effectivity in HL patients treated and not treated with T $\alpha$ 1 the facts that we suggested in results obtained demonstrated the ability of T $\alpha$ 1 injection performed immediately after antitumor postchemotherapy to rise the effectivity of treatment and to improve its immediate results in patients with HL.

It is necessary to point that results of this investigation were obtained in the cases of T $\alpha$ 1 application only in a one regime and it is possible that its use in other doses and regimes would be able to provide increasing of effectivity of therapy.

Thus, above presented preliminary data obtained at the least demonstrated real possibility to provide good result with the help of T $\alpha$ 1 parenteral administration to HL patients.

REFERENCE

1. Dadashova A., Gadiev S., Mamedov M. - *Azerb J. oncology*, 2003, №2, p.122; 2. Di Franco P., Pica F., Guzzano R. et al. - *Mod. Sci.* 1994, v.22, p.41-42; 3. Favalli C., Jezzi T., Martino A. et al. - *Cancer Immunol. Immunother.*, 1995, v.20, p.189-192; 4. Hadden J., Saba Sosa M. et al. - *Int. J. Immunopharmacol.*, 1995, v.17, p.821-828; 5. Kawarabayashi N., Seki S., Hattuse K. et al. - *Hepatology*, 2000, v. p.962-969; 6. Knutson A., Freeman J., Mueller K. et al. - *Int. J. Immunopharmacol.*, 1999, v.21, p.15-26; 7. Krebs R. - *Biomedicine*, 2002, №2, p.10-14; 8. Salvati F., Rasi G., Portalone L. et al. - *Anticancer Res.*, 1996, v.16, p.1001-1004.

\*\*\*

СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ГЕПАТОПАТИИ У ДЕТЕЙ СОЛИДНЫМИ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ЛИМФОМАМИ

Л.П.Мамедова, А.Т.Амирасланов  
*Azerbaijani medical university, Baku*

Проблема состояния функций печени у больных злокачественными опухолями (ЗО) уже около 15 лет успешно исследуется азербайджанскими онкологами, которыми был проведен цикл разнотипных экспериментальных исследований [6] и клинко-лабораторных наблюдений [5], результаты которых позволили не только определить широту распространения дисфункций печени среди больных различными ЗО, но и выяснить их этиологию и оценить клиническое значение этих нарушений [3]. В частности, ими было показано, что, в отличие от относительно редко встречающихся клинически манифестных поражений печени, субклинические нарушения функций печени (СНФП) довольно широко распространены у онкологических больных [1]. Более того, авторами было выяснено, что даже остающиеся невыявленными СНФП способны оказывать отчетливое неблагоприятное влияние на течение, по меньшей мере, некоторых онкологических заболеваний (рак молочной железы, матки, яичников, желудка, легкого, лимфомы и др.) [2].

Между тем, сведения об особенностях функционального состояния печени у онкологических больных детского возраста все еще остаются ограниченными [4], а аналогичные исследования среди указанного контингента больных в нашей стране до сих пор не проведены, хотя эти сведения, будучи приняты во внимание при проведении лечения, могли бы иметь немаловажное клиническое значение [9].

Ранее нами были опубликованы предварительные результаты биохимического исследования сыворотки крови 93 детей онкологическими заболеваниями, демонстрирующие, что биохимические признаки СНФП в виде повышения в сыворотке крови активности аминотрансфераз отмечались более, чем у трети из них [10].

Настоящее сообщение суммирует результаты клинико-биохимического обследования группы детей солидными ЗО и лимфомами, проведенного с целью определения у них функционального состояния печени и широты распространения среди них СНФП.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Было проведено биохимическое обследование сывороток крови 168 детей, находившихся на обследовании и лечении в детском отделении Бакинской городской онкологической больницы им. А.Т.Аббасова на протяжении 2000-2004 гг. и у которых не было отмечено каких-либо клинических и не было выявлено ультразвукографических признаков поражения печени.

Среди обследованных детей было 115 мальчиков и 53 девочек. Среди этих больных было 102 детей в возрасте 2-10 лет и 66 детей старше 10 лет. Из них у 39 была ходжкинская лимфома (ХЛ), у 46 - неходжкинские лимфомы (НХЛ) и у 83 - солидные ЗО (СЗО). Диагноз во всех случаях был поставлен на основе объективных данных, полученных в ходе клинико-инструментального обследования.

Биохимическое исследование сыворотки крови включало определение активности аланин-аминотрансферазы (АлАТ), аспартат-аминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГТТ), постановку тимоловой пробы (ТП) и концентрации билирубина (БР).

При оценке выраженности биохимических признаков СНФП использовали существующую классификацию и выделяли 3 степени СНФП: 1-я степень - наличие только повышенной активности АлАТ, 2-я степень - наличие повышенной активности АлАТ и показателя ТП без гипербилирубинемии и 3 степень - наличие гипербилирубинемии [1]. Повышенными считали: превышение активности АлАТ и уровня БР их верхних границ нормального значения на 30% и выше, а результат постановки ТП - более 5 ед. SN.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Частота обнаружения биохимических признаков у детей, больных СЗО, ХЛ и НХЛ, представлена в таблице.

**Таблица. Результаты биохимического исследования сыворотки крови детей, больных солидными злокачественными опухолями (СЗО), ходжкинскими (ХЛ) и неходжкинскими (НХЛ) лимфомами**

Заболевание и число детей	Повышение активности АлАТ	Повышение активности ГТТ	Повышение тимоловой пробы	Повышение уровня билирубина
СЗО (83)	23 (27,7%)	17 (20,5%)	9 (10,8%)	-
ХЛ (39)	16 (41,0%)	15 (38,5%)	7 (17,9%)	2 (5,1%)
НХЛ (46)	20 (43,5%)	20 (43,5%)	9 (19,6%)	3 (6,5%)
ИТОГО (168)	59 (35,1%)	52 (31,0%)	25 (14,9%)	5 (3,0%)

Как видно из таблицы, среди всех обследованных нами онкологических больных детского возраста наиболее часто отмечалось повышение активности АлАТ. И поскольку у всех больных с повышенной активностью АлАТ величина коэффициента де Ритиса (отношение активностей АсАТ и АлАТ) не превышала 1,3, мы полагали, что во всех случаях гиперминотрансфераземии имела печеночный генез и указывала на наличие у этих детей умеренно выраженного цитодеструктивного синдрома. Несколько реже выявлялось повышение активности ГТТ, указывающее на развитие внутрипеченочного холестаза и являющееся одним из признаков мезенхимально-воспалительного синдрома и также свидетельствующее о наличии у этих детей СНФП. Еще реже выявлялось повышение результата тимоловой пробы, однако, наиболее редким было обнаружение гипербилирубинемии.

К этому надо добавить, что у абсолютного большинства больных детей с повышенной активностью ГТТ отмечалось и повышение активности АлАТ, а, практически, все больные с повышением уровня билирубина имели повышенные показатели активности АлАТ и ГТТ. Это указывало на то, что в большинстве случаев СНФП проявлялись в виде умеренной деструкции гепатоцитов, сочетавшейся с внутрипеченочным холестазом и альтерацией мезенхимальных элементов печени.

При этом, необходимо отметить, что значительные отклонения указанных четырех биохимических показателей от их нормальных значений у здоровых детей выявлялись значительно реже, нежели умеренные.

Тот факт, что у имевших биохимические признаки гепатопатии детей не выявлялись клинические признаки дисфункции печени, позволил считать, что у них имела место субклиническая гепатопатия.

Соотношение результатов постановки указанных выше трех тестов позволило нам выделить 3 группы пациентов в зависимости от выраженности у них СНФП. Несложный расчет позволил определить примерное соотношение частоты регистрации СНФП разной степени выраженности. Так, субклиническая гепатопатия 1-й степени отмечалась у 20%, 2-й степени - у 12% и 3-й степени - только лишь у 3% больных детей.

Здесь же необходимо отметить, что частота выявления биохимических признаков СНФП у больных лимфомами, в среднем, составившая  $42,4 \pm 5,4\%$ , оказалась выше, чем у больных солидными опухолями ( $27,7 \pm 4,9\%$ ), причем, различие носило статистически достоверный характер в интервале  $p < 0,05$  ( $t = 2,02$ ).

И, наконец, мы обратили внимание на то, что у больных как лимфомами, так и СЗО частота выявления биохимических признаков СНФП и их выраженность заметно возрастали по мере увеличения клинической стадии заболевания. Эта закономерность неоднократно отмечалась и рядом других исследователей у онкологических больных взрослого возраста [1, 5].

Обсуждая возможные причины изменения функционального состояния печени, мы имеем ввиду два обстоятельства. С одной стороны, мы допускали, что часть из СНФП могла быть результатом латентно текущих гепатотропных инфекций, вызванных вирусами гепатита В, С и других и, в том числе, пока не идентифицированных. Действительно, в литературе имеется множество указаний об их широком распространении среди онкологических больных и, в том числе, детского возраста. Это подтверждалось и результатами ранее проведенного нами серологического обследования сывороток части детей [8].

Однако, с другой стороны, отсутствие у обследованных детей метастатического поражения печени могло свидетельствовать и о реактивном генезе СНФП, которая могла быть следствием системного действия опухолевого процесса на печень [7]. В пользу этого соображения говорил и факт возрастания частоты выявления СНФП по мере увеличения стадии онкологического заболевания.

Учитывая эти соображения, мы полагали, что в этиологии СНФП, скорее всего, определенную роль играли как первый, так и второй факторы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Джафаров Р.Д. - В кн.: Мат-лы 3-го съезда онкологов и радиологов СНГ Минск, 2004, ч.1, с.394; 2. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейнколов Р.С. и др. Рак молочной железы и функциональное состояние печени Баку, 1996; 3. Бахшалиева Н.А. - В кн.: Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2002, с.202-204; 4. Геремко А.А., Мясникова Ю.Н., Тринкоен Б.И. и др. - В кн.: Избранные вопросы детской онкологии. Томск, 1995, с.22; 5. Гиссбейли С.Р. Функциональное состояние печени у больных распространенными формами злокачественных опухолей. Докл. докт. мед. наук. Баку, 2004; 6. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность. М.: Кристалл, 2003; 7. Мамедов М.К., Оруджин Р.Н., Гиссбейли С.Р. - Азерб. Ж. онкологии, 2000, №1-2, с.10-17; 8. Мамедова Л.П., Амирханов А.Т., Мамедов М.К. и др. - В кн.: Мат-лы 3-го съезда онкологов и радиологов СНГ Минск, 2004, ч.2, с.398; 9. Mamedova L. - Azerb. J. Oncol., 2001, v.9, p.89; 10. Mamedova L., Aminislanov A., Mamedov M. - In: Abstr. VI Int. Euroasian and Azerbaijanian Congress gastroenterologist and surgeon, Baku, 2003, p.164.

\*\*\*

### ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ АЗЕРБАЙДЖАНСКИХ ОНКОЛОГОВ

*Н.А.Бахшалиева*

*Онкологический научный центр, г.Баку*

Изложив основные, с нашей точки зрения, события и факты, отражающие историю развития онкологии в Азербайджане как отрасли медицины [1, 3], мы попытались оценить вклад наших соотечественников в развитие этой науки и выяснить общий уровень значимости их научных исследований для медицинской науки, в целом.

Не имея реальной возможности в полной мере использовать такие оценочные критерии, как публикуемость и цитируемость данных, полученных азербайджанскими исследователями, мы воспользовались помощью специалистов, компетентных в соответствующих областях онкологии, и исходили из

рецензий и отзывов известных ученых, а также мнений современников и последователей, тех или иных ученых.

За последние 50 с небольшим лет в ОНЦ велось исследование более, чем по 456 самостоятельным темам.

Результаты этих исследований были отражены не только в соответствующих отчетах подразделений, на базе которых они осуществлялись, но и в тысячах опубликованных работ, увидевших свет в самых разных изданиях, найти и рассмотреть которые мы не имели возможности. Не будучи в состоянии подсчитать число опубликованных за это время работ, отметим лишь то, что только за последние 10 лет только сотрудниками ОНЦ публикуется не менее 50 работ в год. Но, как известно, опубликованные статьи и тезисы докладов, за редким исключением, сохраняют первоначальную ценность лишь относительно непродолжительное время, поскольку содержащиеся в них данные обобщаются в периодически издаваемых научных обзорах и книгах. Напротив, монографии и книги, которые традиционно являются работами, содержащими результаты серий сходных по тематике или по содержанию исследований, и, выступая, как правило, итогом многолетнего труда ученых, долгие годы остаются востребованными.

Составив библиографию этого типа изданий, мы установили, что сотрудниками ОНЦ только с 1965 г. до настоящего времени изданы 53 научные монографии и книги, причем, более половины из них имеет прямое отношение к различным разделам онкологии, а среди остальных немало работ, посвященных смежным с онкологией проблемам [2]. При этом, надо подчеркнуть, что ряд из них был издан за пределами Азербайджана, что расширяет их известность и, соответственно, повышает уровень их значимости для науки, в целом.

Здесь же надо особо отметить немалый вклад азербайджанских ученых в создание фонда учебной литературы, изданной на русском и, главное, на азербайджанском языках. Именно это обстоятельство должно быть принято во внимание в свете предстоящей подготовки в этой области медицины и науки новых национальных научно-практических кадров. Во всяком случае сегодня уже издано несколько учебников по онкологии и учебных пособий для студентов и врачей, которые уже в обозримом будущем способны стать базой для подготовки новых специалистов в Азербайджане.

Самая общая оценка вклада азербайджанских ученых в развитие онкологии может быть сведена к тезису о том, что азербайджанские ученые своей научной деятельностью внесли определенный вклад в развитие онкологии, причем, в большинстве случаев, реальная ценность этого вклада была безоговорочно признана в бывшем Советском Союзе в виде присуждения десяткам азербайджанских исследователей ученых степеней доктора наук и целому ряду из них - ученых званий профессора, а также в форме выдачи авторских свидетельств СССР, обычно подтверждающих приоритет данного исследования и разработки автора. И, наконец, ценность научных разработок азербайджанских ученых нашла выражение и в том, что значительная часть полученных ими результатов и теоретических выкладок публиковалась в центральных журналах, издаваемых в Москве и Ленинграде.

Теперь кратко остановимся на тех научных исследованиях, которые, по общему мнению специалистов, отличаются наиболее высоким уровнем научно-практической значимости.

Среди исследований в области экспериментальной онкологии и, в частности, изучения канцерогенеза следует отметить исследование по индукции у сурков, инфицированных вирусом гепатита сурков рака печени действием дитилинитрозамина. Оценивая его значение, шведский ученый Д. фон Магнус отметил, что подобные исследования в Европе не проводились.

Упоминания заслуживает и исследование, в котором впервые в мире была показана способность разновидности вируса клещевого энцефалита, не имеющего онкогенных свойств, не только усиливать и ускорять возникновение у животных химически индуцированных опухолей, но и стимулировать их рост. Наличие такой способности у данной группы вирусов ранее не было известно.

Важное международное значение имел цикл исследований, доказавших, что одним из важных механизмов развития истощения при злокачественной опухоли является ее способность поглощать огромные количества глюкозы, оставляя организм без основного источника энергии. Эти данные внесли значительный вклад в формирование современных представлений о характере и природе нарушений обмена веществ при опухолях, в целом.

Среди клиничко-лабораторных исследований наиболее значимыми были три исследования. Первым из них является цикл многолетних исследований, посвященный проблеме изменения гомеостаза у онкологических больных в связи с наркозом и хирургическим вмешательством. Второе направление было связано с изучением распространенности среди онкологических больных субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита В. В ходе обобщения результатов данного исследования впервые

в мире было установлено, что эта инфекция, протекая у больных раком молочной железы, способна ухудшить не только непосредственные, но и отдаленные результаты лечения данного контингента больных. Третьим приоритетным направлением стало комплексное изучение субклинических гепатитов у онкологических больных и оценка их клинического значения.

Среди клинических научных исследований, проведенных азербайджанскими учеными, наиболее ценными, судя по всему, следует признать работы, посвященные изучению опухолей кожи, молочной железы и костей.

Азербайджанские ученые внесли весомый вклад в изучение клинических аспектов опухолей молочной железы. Это научное направление, проводимое комплексно, в тесном взаимодействии с лабораторными исследованиями, позволило добиться больших успехов в ранней диагностике и лечении рака молочной железы, а также основать оригинальную концепцию по реабилитации больных, подвергшихся радикальным операциям.

Значительный вклад азербайджанских онкологов виден и в разработке такой трудной проблемы, как диагностика и комплексное лечение злокачественных опухолей костей. Результаты этих исследований принесли азербайджанской науке заслуженную известность.

Азербайджанские ученые внесли заметный вклад и в развитие лучевой терапии и, в первую очередь, рака пищевода. Результаты научных исследований в этой области позволили добиться существенного повышения эффективности лечения в виде не только улучшения непосредственных результатов, но и заметного увеличения продолжительности жизни больных.

Изложенное выше не оставляет сомнений в том, что среди научных исследований, проведенных в области онкологии азербайджанскими учеными, несомненно, есть и те, которые отвечают высоким требованиям международных стандартов и могут быть признаны достаточно ценным вкладом в развитие этой науки на международном уровне.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Бахшалиева Н.А. - В кн.: Мит-лы 2 конгр. онкологов Закавказских государств. Баку, 2001, с.2; 2. Бахшалиева Н.А. - Азерб. Ж. онкология, 1997, №1-2, с.85; 3. Бахшалиева Н.А., Мамедов М.К. Очерки о развитии онкологии в Азербайджане/Под ред. Д.А.Алиева/. Баку: Екран, 2001, 96с.

\*\*\*

### РЕЗУЛЬТАТЫ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НА НАЛИЧИЕ МАРКЕРОВ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У БОЛЬНЫХ СОЛИДНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ЛИМФОМАМИ

*А.А.Рагимов*

*Онкологический научный центр, г.Баку*

Систематическое изучение проблемы трансфузионных вирусных гепатитов в онкологии в Онкологическом научном центре (ОНЦ) Минздрава Азербайджанской Республики было начато в конце 80-х гг. минувшего столетия [2, 3]. В тот период были проведены первые клинико-сéroлогические наблюдения, посвященные выяснению широты распространения среди онкологических больных латентно текущей инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ) [1], а чуть позднее и инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) [1, 4]. Однако, эти исследования были выполнены более 10 лет назад и едва ли объективно отражают современную ситуацию в отношении особенностей распространения среди онкологических больных инфекции, вызванной ВГВ. Более того, они были осуществлены с помощью недостаточно специфичных, с современной точки зрения, тест-систем иммуноферментного метода, изготовленных на основе поликлональных антител. Эти обстоятельства побудили нас провести аналогичные исследования, используя современные высокоспецифичные тест-системы ИФМ на основе моноклональных антител. Настоящее сообщение суммирует результаты проведенных нами с помощью твердофазного иммуноферментного метода серологических обследований крови двух представительных групп онкологических больных, находившихся в стационаре ОНЦ на протяжении 1998-2003 гг. Первая группа состояла из 795 больных солидными злокачественными опухолями (СЗО) и включала 400 больных раком молочной железы (РМЖ), 200 больных раком легкого (РЛ) и 195 боль-



ных раком органов головы и шеи (РГШ). Вторая группа состояла из 294 больных лимфопролиферативными онкологическими заболеваниями (ЛОЗ) и включала 180 больных ходжкинской лимфомой (ХЛ), 84 больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и 30 больных с неуточненным морфологическим диагнозом "лимфома" (ЛФ). Основные результаты исследования сведены в таблицу.

**Таблица. Частота выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у онкологических больных и здоровых доноров крови**

Диагноз	Число больных	Выявлены (%):				
		HBsAg	анти-HBc	анти-HBe	анти-ВГС	анти-ВГС + HBsAg
РМЖ	400	10,3	16,3	13,0	14,0	1,8
РЛ	200	9,0	18,5	12,0	15,5	1,5
РГШ	195	8,2	18,5	9,7	12,3	2,1
Всего:	795	9,4	17,4	11,9	13,8	1,9
ХЛ	180	22,8	12,2	23,9	23,9	3,9
НХЛ	84	19,0	16,7	21,4	20,2	5,9
ЛФ	30	16,7	20,0	23,3	23,3	3,3
Всего:	294	21,1	14,3	23,1	22,8	4,4
Доноры	1000	3,1	18,3	8,2	6,0	0,8

Небольшая часть больных оказалась инфицирована мутантным вариантом ВГВ, дефектным по синтезу HBsAg (в этом случае, несмотря на наличие в крови HBsAg, выявить в ней анти-HBe не удалось). Такая инфекция была выявлена у 4,0% HBs-антиген-положительных больных СЗО и у 4,4% HBs-антиген-положительных больных ЛОЗ. При обследовании HBsAg-положительных сывороток в небольшой части из них были выявлены антитела к вирусу гепатита D (анти-ВГD). Они были обнаружены в 2,7% HBs-антиген-положительных сывороток крови больных СЗО и в 4,8% HBs-антиген-положительных сывороток крови больных ЛОЗ. Отметим, что у больных как СЗО, так и ЛОЗ выявилась сходная закономерность в отношении особенностей распространения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС: по мере увеличения стадий онкологического заболевания ощутимо возрастала и частота выявления и HBsAg, и анти-ВГС. Соотношение между числом онкологических больных, инфицированных только ВГВ, только ВГС и обоими вирусами одновременно, выражалось пропорцией 3,8 : 5,3 : 1. При этом, для больных СЗО она имела вид 4 : 6,3 : 1, а для больных ЛОЗ - 3,8 : 4,2 : 1. Кроме того, мы приняли участие в серологическом обследовании групп онкологических больных на наличие в их крови антител к вирусу гепатита G (анти-ВГG). Было обследовано 127 больных, из которых у 93 были СЗО, а у 34 - лимфомы. Указанные антитела были выявлены у 13,4%, причем, у больных СЗО данный показатель составил 10,8%, а у больных лимфомами - 20,6%. Отметим, что при обследовании группы здоровых доноров анти-ВГG были выявлены лишь у 6% обследованных. И, наконец, мы осуществили серологическое обследование 270 онкологических больных в возрасте от 43 до 77 лет на наличие у них антител к вирусу гепатита A (анти-ВГА) и вируса гепатита E (анти-ВГЕ). Анти-ВГА были выявлены у 98,9% обследованных, причем, этот показатель не имел статистически достоверного различия от такового у здоровых доноров крови. Достоверное различие отсутствовало и между частотами выявления анти-ВГА у больных СЗО и больных ЛОЗ. В той же группе онкологических больных анти-ВГЕ были выявлены в 4,1% сывороток. Приведенные выше результаты серологического обследования онкологических больных позволили установить, что инфекции, вызванные возбудителями трансфузионных вирусных гепатитов (В, С и G), среди онкологических больных распространены значительно шире, нежели у здорового населения нашей страны. При этом, показатели инфицированности среди больных ЛОЗ были существенно выше, чем у больных СЗО, что указывало на более высокий уровень риска инфицирования этими вирусами именно у больных ЛОЗ. В то же время, по частоте выявления серологических маркеров инфекций, вызванных возбудителями энтерально передающихся вирусных гепатитов (А и Е), онкологические больные не имели отличий от здорового населения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты гепатита В. Баку: Билик, 1993, 147с. 2. Бахшалиева Н.А. Роль азербайджанских онкологов в изучении трансфузионных вирусных гепатитов. - Азерб.Ж.онкологии, 2003, №2, с.117-118; 3. Керимов А.А. Вирусные гепатиты в Азербайджане: аспекты изучения и перспективы борьбы. - Гигиена и санитария, 2003, №2, с.3-8; 4. Мамедов М.К., Саядов М.Д. Маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у больных злокачественными лимфомами. - В кн.: Акт. вопр. гематологии и трансфузиологии. Баку, 1994, с.79.

\*\*\*

## ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ТРАНСПОРТИРОВКИ БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНОЧНИКА

*Ш.Ф.Кулиев*

*Станция скорой и неотложной медицинской помощи  
Минздрава Азербайджанской Республики, г.Баку*

Повреждения позвоночника относятся к травмам, представляющим наибольшую угрозу для жизни пострадавшего. Возникают они как в результате падения с высоты, автодорожных происшествий, так и как осложнения различных заболеваний [2]. Вопросы эвакуации больных с позвоночно-спинальной травмой с места происшествия весьма актуальны для нашей республики, т.к. в связи с интенсивностью нефтяных разработок, увеличением транзитного транспортного и миграционного потоков, участились случаи вызовов по поводу транспортировки больных с переломами позвоночника, как в черте города Баку, так и на большие расстояния [4].

Транспортировка больных с повреждениями позвонков всегда сопровождается опасностью ранения спинного мозга, что может повлечь тяжелые осложнения вплоть до летального исхода или иметь отдаленные последствия, влекущие за собой стойкую инвалидность и требующие длительную и дорогостоящую реабилитацию. Для осуществления транспортировки таких больных требуется специальная подготовка выездного персонала и комплектация автотранспорта соответствующим оборудованием.

Немногочисленные литературные данные показывают, что единого подхода в решении этой проблемы нет: ряд авторов предлагают осуществлять транспортировку на жестком щите на спине или животе в зависимости от уровня повреждения позвоночника с применением воротника Еланского при переломе шейного отдела; другие предлагают применение иммобилизирующего корсета. Практика показала, что щит не дает надежной иммобилизации, корсет не удобен для больного при транспортировке на большие расстояния [1, 3].

За период 2001-2003 годы Станцией скорой и неотложной медицинской помощи Минздрава Азербайджанской Республики было осуществлено 10 транспортировок больных с переломами позвоночника. Эвакуация осуществлялась реанимационными бригадами, имеющими специализированное оснащение: набор для интубации трахеи, воздуховоды, устройство для ИВЛ - аппарат "Амбу", аспиратор, дефибриллятор, устройство для дозированного переливания инфузионных средств - "Перфузор", набор для катетеризации вен и растворы для инфузий.

Для организации подобных перевозок и планирования лечебных мероприятий большое значение имеет знание причин травмы, уровень повреждения, а также предполагаемое время пути. По причинам травмы больные были распределены: падение с высоты - 2, автодорожное происшествие - 4, патологические переломы - 4. Из общего числа больных двое имели сочетанные переломы: один перелом грудного отдела позвоночника и ребер, другой - перелом поясничного отдела позвоночника и ребер, открытый перелом левой локтевой кости. По уровню повреждения больные распределялись следующим образом: шейный отдел - 1, грудной отдел - 2, поясничный отдел - 7. По времени, затраченному на транспортировку: в черте города Баку было 4 случая, до 40 км - 2, 40-160 км - 2, свыше 160 км - 2.

Во всех случаях перед транспортировкой проводился тщательный осмотр больных, собирался анамнез, определялись состояние больного, возможные осложнения, а также время на транспортировку больного. Проводились противошоковые мероприятия: нейролептаналгезия с применением наркотических и ненаркотических анальгетиков, коррекция гемодинамических показателей и пр.

Для подготовки к длительной транспортировке катетеризировались локтевые вены. В случаях повреждения шейного и грудного отдела позвоночника надевался специальный воротник "АГТУСНО". После указанных манипуляций больные бережно перекладывались на специальный вакуумный иммобилизирующий матрац. После фиксации пострадавшего и откачивания воздуха из матраца осуществлялась его транспортировка. При транспортировке на большие или в случаях тяжелых гемодинамических нарушений проводились интенсивные терапевтические мероприятия.

В осуществлении транспортировки участвовало не менее 3-х человек (2 врача, 1 фельдшер, либо 1 врач и 2 фельдшера). Транспортировка всех больных в вакуумных матрацах прошла без осложнений, в том числе и отдаленных.

Наш опыт, накопленный за указанный период демонстрирует, что транспортировка больных с переломом позвоночника должна проводиться специализированным санитарным автотранспортом, на вакуумным иммобилизирующем матрасе под активным наблюдением реаниматолога.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ильяева А.Н. Справочник врача скорой и неотложной медицинской помощи. М., 2001; 2. Мишулин Е.Г. Методы оказания неотложной врачебной помощи пострадавшим доступными средствами и техникой. М., 1999; 3. Михайловский В.А. Руководство для врачей скорой помощи. М., 1999, с.62; 4. Рольф В. Экстренная помощь на догоспитальном этапе. М., 1998, с.45-52.

\*\*\*

### АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*Л.Э.Касумова*

*Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Аллергический ринит (АР) - это воспаление слизистой оболочки носа, которое вызывается различными аллергенами и характеризуется IgE-опосредованной реакцией гиперчувствительности и клинически проявляется ринореей, зудом в носу, чиханием и назальной обструкцией.

По времени воздействия аллергена АР подразделяется на сезонный (САР), вызванный появлением в воздухе аллергенов частиц (пыльца, грибы), и круглогодичный (КАР), аллергеном которой являются, в основном, домашняя пыль, шерсть животных, грибковые и бактериальные аллергены [13]. В настоящее время предложена новая классификация АР на основании длительности сохранения симптомов. Согласно этой классификации, выделяют интермиттирующий АР - если симптомы отмечаются менее 4 дней в неделю или менее 4 недель, и персистирующий АР, когда симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель. С учетом выраженности симптомов и степени ухудшения качества жизни выделяют "легкий" и "средне-тяжелый/тяжелый" АР [11].

Повсеместно отмечается высокий уровень распространенности и заболеваемости АР. Аллергическим ринитом страдает 10-25% взрослого населения земного шара, причем, постоянно отмечается увеличение числа заболевших АР [6].

В середине 90-х годов американскими, европейскими и отечественными исследователями были получены наиболее точные данные о распространенности САР. Оценивалась частота обращаемости больных к врачу (даже в развитых странах не более 60% от всех болеющих АР обращаются к врачу). Так, в Дании было выявлено 19%, в СНГ - 17%, в США - 15%, в Швейцарии - 13%, в Московском регионе - 11% больных АР [3, 4, 5, 7]. Помимо тех дискомфортных явлений, которые АР вызывает у больного, его опасность заключается в возможности перехода в бронхиальную астму (БА).

Как известно, БА является одним из тяжелых заболеваний. Частота БА во всем мире неуклонно растет. У 87% взрослых отмечается сочетание бронхиальной астмы (БА) с аллергическим ринитом (АР) [2, 8]. Установлено, что АР является фактором риска формирования БА и предшествует ее развитию в 32-64% случаев [9, 11]. Результаты обследования населения различных европейских стран доказывают, что круглогодичный аллергический ринит является фактором риска развития БА даже при отсутствии признаков атопии [8].

БА и АР - единое заболевание дыхательных путей ("one way. One disease", "allergic rhino bronchitis"), где АР является начальной стадией болезни [10, 12]. АР можно рассматривать как предастму (ПА), которая при определенных условиях может трансформировать в БА, поскольку полость носа и трахеобронхиальное дерево есть единая система [6].

А существование БА совместно с АР связано со сходным строением мерцательного эпителия и общностью иннервации разных отделов дыхательных путей, участием в патогенезе этих заболеваний одних и тех же клеток иммунной системы, а также медиаторов воспаления [1,10]. Немаловажное значение имеет наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям, т.е. атопия. Известно, что при АР имеет место сходный с БА, но менее выраженный, механизм воспаления в слизистой оболочке носа, но менее выраженный, чем при БА.

Поэтому, по последним рекомендациям ВОЗ (2001), в программе ARIA "Allergic rhinitis and its impact on asthma" (Аллергический ринит и его влияние на астму) указывается, что больные АР должны своевременно выявляться и тщательно обследоваться с целью ранней диагностики начальных признаков БА. Цель программы ARIA - это улучшить представления врачей о диагностике АР, установить его влияние на БА, разработать эффективный подход к лечению этого заболевания, что послужит профилактикой БА. Также немаловажное значение на сегодняшний день имеет поиск факторов окружающей среды, способствующих трансформации АР в БА.

Нами было обследовано 33 больных АР в возрасте от 16 до 58 лет (среди них 14 мужчин и 19 женщины), контрольную группу составили 23 практически здоровых людей от 18 до 50 лет (10 мужчин и 13 женщины). Диагноз АР был поставлен на основании клинических данных (ринорея, зуд в носу, чихание, назальная обструкция), аллергоанамнеза, исследования уровня общего и специфического IgE иммуноферментном анализаторе. Учитывая то, что основная часть пациентов в момент обследования находилась в стадии обострения, только 27% больных удалось также провести прик-тесты. Критерием включения больных в основную группу было отсутствие у них явной бронхоспазма. Для определения гиперреактивности бронхов исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) с помощью компьютерной пневмотахометрии, кроме того, проводили тест с физической нагрузкой. Помимо этого, всем больным основной группы проводили комплексное клинико-функциональное обследование. У 45,5% больных отмечалась персистирующая форма заболевания, у 48,5% - интермиттирующая.

Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям отмечалась у 60,6% больных (атопический дерматит, крапивница, поллиноз и т.д.), из них по БА - у 21,2% больных, причем, превалировало наследование по материнской линии.

У 15,1% больных аллергический ринит сочетался с хронической рецидивирующей крапивницей, у 3% - атопическим дерматитом, у 12,1% - лекарственной аллергией. У больных выявились положительные результаты кожных проб с причинно-значимыми аллергенами различной степени выраженности. У 9 больных кожное тестирование выявило повышенную чувствительность к аллергену домашней пыли и клещу *Dermatofagoides pteranissimus*. Кроме того, практически, всем больным определяли специфический IgE; при этом, выявлено превалирование сенсибилизации к бытовым и эпидермальным аллергенам, по сравнению с чувствительностью к пыльцевым. Обращает на себя внимание частое выявление у этих же больных специфических IgE к пищевым аллергенам без соответствующих кожных проявлений. Уровень общего IgE был повышен у 97% больных, эозинофилия выявлялась у 52%. Показатели ФВД, выявляемые по данным кривой поток - объем форсированного выдоха, у всех пациентов были в пределах нормы, но после теста с физической нагрузкой у 29,5% больных отмечалось достоверное ухудшение бронхиальной проводимости по данным ОФВ1, т.е. положительный бронхопровокационный тест, а у 70,5% - отрицательный. У всех исследуемых контрольной группы провокационный тест был отрицательным.

30 больных до обращения к аллергологу никогда не получали специфического лечения, им проводили курсы неспецифической терапии (сосудосуживающие препараты, топические назальные стероиды, кромоны). Последующая специфическая иммунотерапия (СИТ) причинно-значимыми аллергенами применялась у 11 пациентов персистирующим АР и у 14 интермиттирующим АР. Всем больным проводили парентеральный метод СИТ.

При анализе эффективности проводимой терапии было установлено, что у больных, которым проводили СИТ, отмечался отрицательный бронхопровокационный тест значительно чаще (72%), чем у больных, которым проводили неспецифическую терапию (28%). У тех же пациентов, которым не проводили никакого предварительного лечения и обратились с целью обследования, положительный тест на гиперреактивность бронхов отмечен в 29,5% случаев. Наиболее часто отрицательный тест на гиперреактивность бронхов отмечался у больных интермиттирующим АР, по сравнению с больными персистирующим АР, что можно объяснить более длительной экспозицией причинно-значимых аллергенов, чем при интермиттирующем АР. Кроме того, СИТ чаще проводилась пациентам интермиттирующим АР (56%), чем персистирующим АР (44%).

Таким образом, проводимый бронхопровокационный тест у больных АР оказывался положительным у тех лиц, у которых ринит протекал более длительно и имел более тяжелое течение.

Как видно из приведенных данных, при АР у некоторых больных может иметь место гиперреактивность бронхов, которая, вероятно, появляется у них в самом начале болезни и является результатом параллельно идущего аллергического воспаления нижних дыхательных путей. Факторами же,

способствующими трансформации АР в БА, являются наследственная отягощенность по атопии, давность и тяжесть течения АР, вид сенсibilизации.

В связи с этим, данная группа больных нуждается в дальнейшем диспансерном наблюдении с целью выявления у них ранних признаков бронхиальной гиперреактивности и назначения своевременной базисной противовоспалительной терапии АР с целью профилактики БА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Емельянов А.В. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы, 2. Загородняя Н.Г., Прохорова К.Н., Чельцов Н.Д. - Вестник оториноларингологии, №5, 2000, с.73-75; 3. Ильина Н.И. - Рос. Ринол., 1999, т.1, с.23-24; 4. Лусс Л.В., Ильина Н.И., Лысичева И.В. - Рос. Ринол., 1999, т.1, с.84; 5. Пухлик С.М. - Рос. Ринол., 1999, т.1, с.91; 6. Bousquet J., Cavuenerge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). Pocket Guide-WHO, 2001, p.23; 7. Busse W. - Eur Respir. Rev, 1997, v.7, Suppl. 47, p.284-285; 8. Leynaert B., Bousquet J., Neukirch C. et al. - J. Allergy Clin. Immunol., 1999, v.104 (2 pt 1), p.301-304; 9. Leynaert B., Neukirch F., Demoly P. et al. - Ibid., 2000, v.106, s.201-205; 10. Passalacqua G., Ciprandi G., Canonica G. - Cor. Opin. Allergy Clin. Immunol., 2001, v.1, p.1-7; 11. Setti pane G., Setti pane R., Nagy G. - Allergy Proc., 1994, v.15, p.15-21; 12. Simons FER. - J. Allergy Clin. Immunol., 1994, v.104, p.534-540; 13. Van Couverge P., Bachel C., Passalacqua C. et al. - Allergy and clinical immunology, 2000, v.55, №1, p.116-134.

\*\*\*

### РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

*Л.И. Алхвердиева*

*Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

На сегодняшний день понятие "цитокины" объединяет большое количество эндогенных биологически активных соединений, включающих интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие (КСФ) факторы, факторы, некротизирующие опухоли (ФНО), и ряд других соединений, участвующих в развитии воспаления [1, 2, 3].

Большинство цитокинов не синтезируется клетками вне воспалительной реакции и иммунного ответа [5]. Экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на проникновение в организм патогенов, антигенное раздражение или повреждение тканей [7].

В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на две группы: провоспалительные (IL-1; IL-6; IL-8; TNF, IFN-g) и противовоспалительные (IL-4; IL-10; TGF) [9, 10].

В развитии и течении респираторных проявлений аллергии важная роль принадлежит интерлейкинам, в связи с чем изучение механизмов развития атопического воспаления заслуживает особого внимания [6, 8]. Известно, что иммунный ответ включает в себя разнонаправленные типы эффекторных механизмов, каждый из которых оптимален в отношении различных патогенных факторов [4].

Типы иммунного ответа связаны с одним из вариантов активации лимфоцитов с преимущественным участием клонов Т-лимфоцитов хелперов первого типа (Th<sub>1</sub>) или второго типа (Th<sub>2</sub>). Продукты Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub> негативно влияют на активацию противоположных клонов. Избыточная активация какого-либо из типов Th-клонов может направить его по одному из вариантов развития. Хроническая несбалансированность активации Th-клонов приводит к развитию иммунологических состояний. При этом, субпопуляции Т-хелперов играют ключевую роль в регуляции функций иммунокомпетентных клеток посредством продукции цитокинов, обладающих оппозиционным эффектом [3, 7, 10]. Следовательно, оппозиционные пары цитокинов - IFN $\gamma$ , IL-6 (провоспалительные) и IL-4 (противовоспалительные) рассматриваются как маркеры Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub> лимфоцитов.

Целью данной исследовательской работы явилось изучение содержания цитокинов в сыворотке крови детей, больных атопической бронхиальной астмой, в зависимости от степени тяжести заболевания.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Под нашим наблюдением находилось 75 детей в возрасте от 4 до 15 лет с атопической формой бронхиальной астмы, поступивших на стационарное лечение в Детский аллергологический центр при ДКБ №6 г.Баку с приступом бронхиальной астмы различной степени тяжести.

Тяжелый приступ бронхиальной астмы имел место у 42,7% детей, средняя степень тяжести - у 57,3%. Степень тяжести приступа бронхиальной астмы оценивали согласно рекомендациям программы "Глобальная стратегия лечения и профи-

лятики бронхиальной астмы". Средний возраст детей составил 11,3 года. Среди обследованных преобладали мальчики (64,2%), что характерно при исследовании атопических заболеваний.

Длительность течения бронхиальной астмы к моменту начала наблюдения составила, в среднем, 5,4 года.

Атопическая форма бронхиальной астмы была подтверждена данными личного и семейного аллергологического анамнеза, положительными результатами кожного аллергологического обследования с бытовыми, эпидермальными и пылевыми аллергенами, повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови.

Содержание исследуемых цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного элизовазанного иммуносорбентного анализа (ELISA) с использованием наборов реактивов фирмы "Протективный контур" (Россия) и "DiaMed" (Швейцария).

Количественную оценку результатов проводили на полуавтоматическом спектрофотокориметрическом анализаторе ("Labsystems", Финляндия). Чувствительность метода составляла 5-30 пг/мл, средняя воспроизводимость - 93-98%.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью методов непараметрической статистики с использованием стандартного пакета программ "Statistica". Различия средних считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Известно, что у больных бронхиальной астмой имеет место преобладание иммунного ответа Th<sub>2</sub>-типа. Это состояние характеризует определенный цитокиновый профиль. Вместе с тем у больных атопическими заболеваниями отмечается функциональная несостоятельность Th<sub>1</sub> клеточной системы, что приводит к снижению уровня IFN $\gamma$ . Полученные нами результаты показали, что содержание IFN $\gamma$  при тяжелой форме бронхиальной астмы составило, в среднем, 5,6 пг/мл против 40,0 пг/мл в контроле ( $p < 0,05$ ) (таблица).

**Таблица. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных атопической бронхиальной астмой в приступном периоде различной степени тяжести**

Показатель	Тяжелое течение (n=32)	Средне-тяжелое течение (n=43)	Контроль (n=27)
IFN $\gamma$ (пг/мл)	5,6 (4,8-6,4)	12,3 (9,9-14,5)	40,0 (36,1-43,9)
IL-6 (пг/мл)	83,7 (73,9-93,5)	51,4 (47,4-55,4)	20,4 (18,6-22,3)
IL-4 (пг/мл)	220,8 (176,1-265,5)	118,4 (92,1-114,7)	23,8 (15,7-31,9)

Примечание:  $p < 0,05$

В то же время, у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести уровень IFN $\gamma$  был равен 12,3 пг/мл.

Поскольку IFN $\gamma$  по механизму своего действия относится к провоспалительным медиаторам, он стимулирует активность макрофагов, усиливает продукцию цитокинов.

Наряду с этим, являясь антагонистом IL-4, IFN $\gamma$  приводит к снижению продукции IgE при атопическом воспалении. При этом, соотношение IL-4/IFN $\gamma$  при средней степени тяжести заболевания колебалось от 7 до 9, а при тяжелой степени повышалось до 39 (36-41).

Исследование уровня других цитокинов сыворотки крови больных атопической бронхиальной астмой различной степени тяжести показало достоверное увеличение концентрации IL-4 и IL-6, по сравнению с таковыми в группе здоровых (таблица).

При тяжелой бронхиальной астме содержание IL-6 в сыворотке крови колебалось от 83,7 до 93,5 пг/мл, при среднем содержании нормы 20,4 пг/мл ( $p < 0,05$ ). При средне-тяжелой степени уровень IL-6 в сыворотке крови составил 51,4 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

В настоящее время установлено, что одним из основных предикторов бронхиальной астмы является высокий индекс атопии, ассоциированный с полиморфизмом гена IL-4. Известно, что IL-4 индуцирует дифференцировку CD4-лимфоцитов в Th<sub>2</sub> хелперные клетки и отвечает за переключение синтеза изотипов тяжелых цепей иммуноглобулинов, обеспечивая, тем самым, образование IgE. Усиление продукции IL-4 является главным стимулом повышения и пролонгирования синтеза IgE у больных атопией.

Исследование сывороточной концентрации IL-4 обнаруживало значительно более высокий уровень этого цитокина у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы (220,8 пг/мл против 23,8 пг/мл в контроле,  $p < 0,05$ ), что превышало среднюю норму в 10-12 раз.

В группе детей со средне-тяжелым течением данный показатель составил 118,4 пг/мл.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что запуск продукции IL-4 является ключевым фактором быстрого прогрессирования воспаления при тяжелом течении бронхиальной астмы у детей. Стойкий продолжительный дисбаланс между IL-4 и IFN $\gamma$  является прогностически неблагоприятным, так как свидетельствует о выраженной интенсивности аллергического воспаления и снижении иммунного ответа.

Takım obrazım, kompleksne öredelene v savortke krovni bolnykh bronxialnoy astmoj öpozitsionnykh tsitokinov neobxodimo kak dlya ustanovleniya ix prognosticheskogo znacheniya v razvitiy allergepatologii, tak i dlya öredeleniya stepeni aktivnosti vospalitel'nogo protsessi, pokazaniy i kontrolya effektivnosti provodimoy terapii.

#### LİTERATURA

1.Ковальчук Л.В., Ганюковская Л.В., Кубикова Э.И. Система цитокинов, М,2000; 2.Козлов В.А. - Цитокины и воспаление, 2002, №1, с.5-9; 3.Симбирцев А.С. - Цитокины и воспаление, 2002, №1, с.9-17; 4.Фрейдлин И.С., Кузнецова С.А. - Мед. иммунология, 1999, №5, с.30-34; 5.Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. - Вестник РАМН, 1999, №5, с.28-33; 6.Эюбова А.А., Гаджиева П.А. - Ж. "Астма", 2003, т.4, №1, с.81; 7.Брэдли А.А. Основы иммунологии. М., 2001; 8.Lemanske R. - J. Allergy and Clin. Immunology, 2000, v.105, №6, p.735-746; 9. Oppenheim J., Feldman M. Cytokine Reference. London: Academic Press, 2000, 2015p.; 10.Paul W., Seder R. - Cell, 1999, v.76, p.241-251.

\* \* \*

### OBTURASİON BAĞIRSAG KEÇMƏMƏZLİYİ İLƏ AĞIRLAŞMIŞ NAZİK BAĞIRSAGIN FİBROSARKOMASI

*Ə.X.Kərimov, Ə.Ə.Abdullayev, F.Ə.Zeynalov*  
*Onkoloji elmi mərkəz, Bakı ş.*

Nazik bağırsağın sarkoması son dərəcə nadir təsadüf etdiyindən mədə-bağırsaq yolunun müxtəlif törəmələri arasında xüsusi yer tutur. Vətən və xarici ölkə müəlliflərinin məlumatlarına görə, o, bağırsaqların bədxassəli şişlərinin bütün növlərinin 0,06% təşkil edir [1, 2, 3, 4, 5]. Təəssüflər olsun ki, elmi toplularda və jurnallarda bu patologiya aid dərc olunmuş nəşrlər çox az həsr olunub. Buna görə də həmin xəstəliyin hər bir təsadüfünün dərc olunması çox böyük praktiki əhəmiyyətə malikdir.

Nazik bağırsaq sarkomasının və, ümumiyyətlə, nazik bağırsaq şişlərinin diaqnostikası çox çətin olub, spesifik, patoqnomik simptomlara malik deyil və bir sıra simptomların kliniki müxtəlifliyi ilə xarakterizə olunur: qarın boşluğunda şiş törəməsinin ələnməsi, onun hərəkətliliyi, hissəvi bağırsaq keçməməzliyi əlamətləri və yaxud bağırsaqlarda diskomfort ağrı, okkult qanaxmalar, dispeptik pozuntular və s. Daha çox bu simptomlar şişin bağırsağın mənfəzinə doğru inkişafı zamanı müşahidə oluna bilər. Bu isə şişin bağırsağın distal şöbələrinə invaginasiyasına səbəb olur və bağırsaq keçməməzliyi inkişaf edir.

Çox hallarda nazik bağırsaqların şişlərinin diaqnozu çox gec, yəni xəstədə şiş tərəfindən törədilən ağırlaşmaların (bağırsaq keçməməzliyi, qanaxma, perforasiya) inkişafı ilə əlaqədar urqent əməliyyatlar zamanı aşkarlanır. Nazik bağırsağın sarkomasının son dərəcə çox nadir hallarda rast gəlməsinin, diaqnostikasının çətinliyi və onun operativ müalicəsinin vaxtında mümkünliyünü nəzərə alıb, öz müşahidəmizin təsvirini veririk.

Xəstə R.A., 42 yaşında (xəstəlik tarixi №217) 23.01.04 tarixində OEM-in torakal onkologiya şöbəsinə döş qəfəsinin sol yarısında olan ağrı, quru öskürək, təngnəfəslik, iştahasızlıq və həlsizlik şikayətləri ilə daxil olub. Anamnezindən belə məlum olur ki, özünü bir ilə yaxındır ki, xəstə hesab edir. Xəstəlik ağrılarla başlamış, sonra təngnəfəslik inkişaf etmişdir. Yaşayış yerində konservativ müalicə almış, lakin effekt olmamışdır. Həyat anamnezindən deməsinə görə, 1997-ci il tarixində Naxçıvan Muxtar Respublikası Mərkəzi xəstəxanasında sol bud nahiyəsinin lipoması diaqnozuna görə lipomanın çıxarılması əməliyyatı yerinə yetirilmiş, lakin material histoloji müayinə olunmamışdır. Bir müddət sonra operasiya sahəsində törəmə yenidən amələ gəlmişdir və törəmənin çıxarılması cərrahi əməliyyat yerinə yetirilmişdir. Ancaq yəne də material histoloji müayinə olunmamışdır. 2003-cü il dekabr ayında xəstə İran İslam Respublikasında osteoxondroz ağrılarına görə müalicə almışdır. Xəstə kortikosteroid (deksametazon) preparatları ilə azaldılmış sxem ilə müalicəyə başlamışdır. Evə qayıtdıqdan sonra xəstədə melena aşkar olmuşdur. 12 yanvar 2004-cü ildə xəstə Bakı şəhəri Mərkəzi Klinik xəstəxanasında müayinələrə keçmişdir. Döş qəfəsinin kompyuter tomoqrafiyasında: sol ağciyerdə iki ədəd kistoz törəmə (əxinokokk kistaları ?) aşkar edilmişdir. Bununla əlaqədar xəstə Onkoloji elmi mərkəzə göndərilmişdir. Törəmənin kistoz və ya metastatik xarakterdə olmasının araşdırılması üçün diaqnostik məqsədlə 29.01.2004-cü il tarixdə cərrahi əməliyyat - soliterəfli pnevmonektomiya edilmişdir. Histoloji müayinə 1092-87: ağciyərin yüksək differensiasiyalı fibrosarkoması, üç ədəd limfatik düyündə reaktiv hiperplaziya. Əməliyyatdan sonrakı dövrdə xəstədə 13.02.2004-cü il tarixdə qarın sol yarısında olan ağrılar, köpmə, qusma əlamətləri başlamışdır. Bağırsaq keçməməzliyinə şübhə olduğuna görə xəstəyə 13.02.2004-cü il tarixdə abdominal kompyuter tomoqrafiyası edilmişdir: Qarın boşluğu orqanlarının çox seriyalı tomoqrammalarında mədənin həcminin kəskin böyüməsi və daxilində çoxlu maye aşkar edilir. Nazik bağırsağın və yoğun bağırsağın dalaq ayrılıyına qədər ilgəklərdə bəri qatışıqı təyin edilir. Bağırsaq ilgəklərinin genişlənməsi və onlarda maye səviyyəsi aşkarlanır.

Yoğun bağırsağın və enən çənber bağırsağın və S-ə bənzər bağırsağın proyeksiyasında qalın divarlı malik uzunsov formalı, 13,4x4,5 sm ölçüdə düzgün kərtirli, maye boşluğu yumşaq toxuma komponenti iştirakı ilə törəmə təyin edilir.

Nəticə: kompyuter tomoqrafik mənzərə S-ə bənzər bağırsağın obstruksiyasında olan kəskin bağırsaq keçməməzliyi mənzərəsini xatırladır (S-ə bənzər bağırsağın burulması, neoplastik məşəllilik istisna olunmur).

Kəskin bağırsaq keçməməzliyi ilə əlaqədar xəstə 3 gün ərzində əməliyyatdan imtina etmişdir. Aparılan konservativ terapiya effektivliyi və bağırsaq keçməməzliyi əlamətləri inkişaf etdiyindən 17.02.2004-cü il tarixdə xəstə əməliyyata məruz qalmışdır: ümumi endotraxeal narkoz altında orta-orta laparotomiya edildi. Treits bağından təxminən 20 sm distal sahədə 13x10 sm ölçüdə yoğun bağırsağın nazik bağırsağa invaginasiyası aşkar edildi. Invaginatdan proksimal olaraq, bağırsaq 8 sm qədər genişlənmiş, invaginatdan distal istiqamətdə isə - boşalmış vəziyyətdədir. Nazik bağırsağın təftişini davam etdirdikdə, Treits bağından 1,5 m məsafədə bağırsağın müsaridə kənarında yerləşmiş 6x8 sm ölçüdə, bərk konsistensiyalı ikinci bir şiş toxuması da müəyyənləşdi.

Invaginat nahiyəsində bağırsağın perforasiya təhlükəsi olduğundan dezinvaginasiya edilmədi. Invaginat 30 sm uzunluğunda nazik bağırsaqla rezeksiya edildi, yan-yanı anastomozun qoyulması ilə. Invaginatdan ikinci şiş toxumasına qədər distansiyanın uzunluğunu nəzərə alıb, ikinci şiş toxuması bağırsaqla birlikdə 20 sm məsafədə nazik bağırsaqla birlikdə rezeksiya edilərək, yan-yanı anastomoz qoyuldu.

Makropreparat: bağırsağın invaginasiya olunmuş hissəsində selikli qişanın nekrozu aşkar olunur. Nazik bağırsağın proksimal hissəsində selikli qişanın nekrozu, xorası, selikaltı azala, seroz qatla neytrofillərin, eozinofillərin, kiçik limfositlərin, plazmasitlərin infiltrasiyası, mikroabseslər, bağırsağ çözüünün ödemli, kiçik limfositlərə infiltrasiyası aşkar olunur. Böyümüş limfa düyünlərində reaktiv follikulyar hiperplaziya, sinus elementlərinin proliferasiyası aşkar olunur.

Histoloji müayinə №1766-88/04 - Nazik bağırsağın çözüündə və divarında inkişaf edən törəmələrin hamısının morfoloji quruluşu aşağı differensiasiyalı fibrosarkomaya uyğun gəlir.

Əməliyyatdan sonrakı dövr təsətsiz keçib, yara bircəli sağaldı. Xəstə kəfi vəziyyətdə 05.03.2004-cü il tarixdə evə yazıldı.

Ədəbiyyat məlumatlarına əsaslanaraq və təsvir olunan müşahidəni təhlil edərək, nazik bağırsaqların sarkoması üçün xarakter olan bir sıra cizgiləri qeyd etmək olar: xəstənin cavan yaşda olması, ümumi vəziyyətinin nisbi kəfliliyi, şiş törəməsinin az ağırlığı. Səyahətə, şişin nisbi olaraq yaxşı hərəkətliyi və bərk konsistensiyalılığı. Müşahidədən görüldüyü kimi, nazik bağırsağın sarkoması daha çox cavan yaşda təsadüf edir. Topik və erkən diaqnostikası isə hələ çətinlikdir. Toplanmış müşahidələr ehtimal edir ki, nazik bağırsağ sarkomasının diaqnozunu dəqiq müəyyənləşdirməyə imkan verək.

## ƏDƏBİYYAT

1. Abasov O.X., Tağıyev F.A., Sultanova Ş.M. - Azərbaycan tibb jurnalı, 1982, №10, s.64-67; 2. Горюцкий В.С. - Хирургия, 1985, №3, с.116-117; 3. Дробин П. Хирургия кишечника. Гудалист, 1983, 590с. 4. Смольянинов А.В. - В кн.: Патологическая анатомия человека. М., 1962, с.43-48; 5. Якушин В.И., Давыкин А.А. - Хирургия, 1977, №10, с.127-128.

\*\*\*

## ПРИМЕНЕНИЕ ВАЗАПРОСТАНА И ВЕРОМАКСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Т.В.Мехтиева*

*Шекинский межрайонный эндокринологический диспансер, г.Шеки*

Импотенция, т.е эректильная дисфункция (ЭД) у мужчин во всех возрастных группах наблюдается в 10-20%, а у больных сахарным диабетом (СД) - 50-75% случаев [2, 3]. Поэтому лечение эректильной дисфункции является актуальной медико-социальной проблемой современной медицины. В последние годы при лечении ЭД применяется широкий арсенал лекарственных препаратов. Одним из этих препаратов является вазaproстан и sildenafilфил. Эти препараты используются при монотерапии и комплексном лечении, также отмечена большая эффективность его применения при сексуальной реабилитации.

Вазaproстан - это гормональный препарат, т.е. искусственно полученный простагландин E1 (PGE<sub>1</sub>). Его использование приводит к повышению синтеза ц-АМФ, снижению количества внутриклеточного Са<sub>2+</sub>, активации ц-АМФ-зависимой регулирующей киназы. В итоге происходит расслабление мышц артерии и пещеристых тел полового члена, расширяется просвет артерий синуса и пещеристых тел, максимально повышается уровень поступающей крови. Сдавливание вен в межсинусально-слизистой области приводит к частичной блокаде венозного оттока и способствует ригидности полового члена. Простагландин наряду с непосредственным влиянием на гладкие мышцы, в то же время, блоки-



рует выделение норадреналина из пресинаптических нервных окончаний и, тем самым, снижает его адренергическое констрикторское влияние [5, 6, 7].

Веромакс и или силденафил селективно блокирует активность циклического гуанозинмонофосфатного фермента - фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), находящуюся в кавернозных тканях. Блокада этого фермента способствует накоплению циклического гуанозинмонофосфата в тканях, его распад является причиной получения слизистой, и в итоге расслабляются мышцы полового члена и происходит эрекция. Многие исследователи указывают на положительный эффект Веромакса (силденафила цитрата) в 58-85% случаев [1, 4].

Оба препарата, обладая различными фармакодинамическими механизмами, создают одинаковый эффект, который при совместном применении способствует качественной эрекции вследствие медикаментозного синергизма. Целью настоящего исследования является изучение эффективности применения вазапостана и веромакса при моно- и комплексной терапии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находилось 37 мужчин, страдающих эректильной дисфункцией (ЭД) на фоне сахарного диабета (СД). Возраст больных - от 20 до 60 лет. Длительность заболевания СД - от 6 месяцев до 30 лет с индексом массы тела - 22,5±4,2 кг/м<sup>2</sup>. Наряду с ЭД наблюдались и другие патологии: у 15 больных - артериальная гипертензия; 4 - ИБС; 7 - хронической простатит.

Всесторонне обследованы все больные, заполнены специальные опросные карты для выявления импотенции, проведена оценка состояния эрекции по специальной бальной системе.

Увеличение полового члена, наблюдаемое вследствие фармакологической эрекции, возникающей при интракавернозной инъекции Вазапостана, оценивалось по таблице, составленной Юнсом (табл. 1).

Исследованы уровни гормонов: тестостерона (Т), эстрадиола (Эр), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ). Интракавернозной инъекцией адекватных доз панаверина гидрохлорида (20-80мг) создавалась фармакологическая эрекция с исключением сосудистой патологии (артериальная и венозная недостаточность) и проводилась ультразвуковая доплерография полового члена. А для выявления автономной диабетической нейропатии применялись кардио-васкулярные тесты и электромиография полового члена.

**Таблица 1. Оценка реакции вследствие интракавернозной инъекции вазапостана**

Степень увеличения	Реакция полового члена
0 (Эр 0)	Отсутствие реакции
I (Эр I)	Слабая реакция
II (Эр II)	Неполная тумесценция
III (Эр III)	Полная тумесценция
IV (Эр IV)	Полуригидное состояние пещеристых тел
V (Эр V)	Полная эрекция, полная ригидность пещеристых тел

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** По итогам проведенного исследования установлено, что у больных СД наблюдалась ЭД различного происхождения: 12 - психогенного, 8 - артериальной недостаточности, 7 - венозной недостаточности, 10 - нейрогенного, в особенности, на фоне диабетической нейропатии.

На I этапе обследования и лечения 37 больным была введена интракавернозная инъекция вазапостана в индивидуальных дозах (5-40 мг). Интракавернозные инъекции повторялись через 3 дня в течение 1-20 месяца. Эффективность лечения вазапостаном показана в таблице 2.

**Таблица 2. Результаты монотерапии вазапостаном ЭД различного патогенеза у больных СД**

Виды ЭД	Количество больных	Итоги лечения		
		Хорошо	Удовл.	Неудовл.
Артериальная недостаточность	8 (21,6%)	4 (50%)	3 (27,5%)	1 (12,5%)
Венозная недостаточность	7 (18,9%)	1 (14,2%)	2 (28,6%)	4 (57,2%)
Нейрогенная	10 (27,1%)	6 (60%)	2 (20%)	2 (20%)
Психогенная	12 (32,4%)	10 (83%)	1 (8,35%)	1 (8,35%)
<b>ИТОГО:</b>	<b>37 (100%)</b>	<b>21 (56,7%)</b>	<b>7 (18,9%)</b>	<b>9 (24,3%)</b>

Эффективность проведенной терапии оценивалась по степени интенсивности (Эр III >) и по анкетным данным больных, удовлетворенных итогами лечения. При монотерапии вазапостаном у 75,6% больных наблюдался положительный эффект. Из них у 56,7% больного хороший эффект (Эр IV и Эр V) сопровождался тумесценцией при полной ригидности, а у 18,9% - удовлетворительно (Эр III)

с полной тумесценцией при отсутствии наполнения полового члена. Отсутствие эффекта наблюдалось у 24,3% больных, из них у 4 - венозная недостаточность, 1 - артериальная недостаточность, 2 - нейрогенная, 1 - психогенная ЭД.

Во время лечения вазапраном при неуспешности первых 2 инъекций дальнейшие процедуры были остановлены. Из-за дороговизны препарата Вазапран несколько больных (10 человек), несмотря на положительный эффект, были вынуждены приостановить лечение.

При инъекции вазапрана в области введения наблюдались: боль у 8 больных; кровоизлияния - 2; удлинение эрекции (4-5 часов) - 3.

37 больным назначен прием таблеток Веромакса (сildenafil ацетат) по 100 мг. Дозы в зависимости от реакции организма и полученных эффектов или повышались, или уменьшались. Веромакс назначался на 7-8 часов утра в соответствии с уровнем тестостерона, через день в течение 1-го месяца. Результаты лечения веромаксом отражены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты монотерапии веромаксом ЭД различного патогенеза у больных СД

Виды ЭД	Количество больных	Итоги лечения		
		Хорошо	Удовл.	Неудовл.
Артериальная недостаточность	8 (21.6%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	2 (25%)
Венозная недостаточность	7 (18.9%)	2 (28.5%)	1 (14.3%)	4 (57.2%)
Нейрогенная недостаточность	10 (27.1%)	3 (30%)	2 (20%)	5 (50%)
Психогенная недостаточность	12 (32.4%)	6 (50%)	1 (8.3%)	5 (41.7%)
ИТОГО:	37 (100%)	14 (37.8%)	7 (18.9%)	16 (43.3%)

При лечении Веромаксом в течение 4-х недель у 56,7% больных был получен положительный эффект: из них у 37,8% - хороший, 18,9% - удовлетворительный, а у 43,3% - не было положительного результата. Действие препарата наступало через 40-69 минут после перорального приема и продолжалось в течение 3-5 часов. В большинстве случаев препарат хорошо переносится больными, отмечены некоторые побочные свойства: головная боль - у 5 больных, диспепсия - 4, заложенность носа - 2, проявления дискомфорта - 2.

При монотерапии веромаксом у 43,3% больных не отмечался положительный результат. Этим же больным была применена комбинированная терапия веромаксом и вазапраном. Результаты данной комбинации представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты комбинированной терапии веромаксом и вазапраном ЭД различного патогенеза у больных СД

Виды ЭД	Количество больных	Итоги лечения		
		Хорошо	Удовл.	Неудовл.
Артериальная недостаточность	2	2	-	-
Венозная недостаточность	4	2	1	1
Нейрогенная недостаточность	5	3	1	1
Психогенная недостаточность	5	4	1	-
ИТОГО:	16	11 (68.8%)	3 (18.7%)	2

Комбинированная терапия веромаксом и вазапраном ЭД у больных СД показала более эффективные результаты, чем в монотерапии препаратами. При монотерапии вазапраном положительный эффект получен у 75,6%, а веромаксом - у 56,8% больных. При лечении 16 больных, не удовлетворительных результатами монотерапии веромаксом, комбинацией с вазапраном получен позитивный эффект у 87,5%.

Результаты исследования показывают, что интракавернозное введение вазапрана дает прекрасный эффект при лечении ЭД на фоне артериальной недостаточности нециррированных тел и ЭД психогенного происхождения у больных СД.

При лечении ЭД нейрогенного происхождения у больных СД как вазапростаном, так и веромаксом наблюдается положительный результат (50-80%). Интракавернозная инъекция из-за инвазивности и болезненности введения не всегда легко воспринимается пациентами. Поэтому лечение начинается применением веромакса, а при недостаточных эффектах рекомендуется интракавернозная инъекция вазапростана. При монотерапии вазапростаном позитивный эффект наблюдается в 75,6%, а при монотерапии веромаксом - 56,5%.

Комбинированная терапия обоими препаратами по биоритму (согласно циркадианному режиму гормонов), наряду с эффективным результатом (87,5%), позволяет снижать дозы препаратов и, тем самым, приводит к снижению побочных эффектов, а также удешевлению лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мано Е.Б., Дмитриев Д.Г., Гамидов С.Н. и др. - Урология, 2002, №3, с.39-43; 2. Мастере У., Джонсон В., Коллинз Р. Основы сексологии. М., 1998; 3. Руководство по урологии / Под ред. Н.А. Лопаткина. М., 1998; 4. Goldstein I., Lue T., Padma-Nathan H. et al. - N. Engl. J. Med., 1998, v.338, p. 1393-1404; 5. Hellstrom W. et al. - Urology, 1996, v.48, p.851-856; 6. Porst H., Buvat J., Hauri D. et al. - Int. J. Impotence Res., 1994, v.1, №6, p. 108; 7. Stocki W., Haas R., Mrberger M. - J. Urol., 1990, v.8, p.84-86.

\*\*\*

### АКТИВНОСТЬ НАДФ-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

М.К. Керимова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Пневмония продолжает оставаться одним из самых распространенных заболеваний у детей и нередко является главной или конкурирующей причиной смерти [1, 4, 5].

Многие патологические изменения, возникающие при пневмонии, связаны с гипоксией, отражением которой в клинике является степень дыхательной недостаточности. Характер и степень гипоксии определяет тяжесть течения заболевания и прогноз [6].

В связи с этим представляет интерес изучение основных биохимических процессов, отражающих степень клеточной энергетической недостаточности у детей острой пневмонией.

Существуют ряд ферментов, по изменению активности которых в сыворотке крови представляется возможным судить об энергетических сдвигах в организме и степени кислородной недостаточности.

Целью настоящего исследования явилось определение возможностей использования некоторых биохимических показателей как критериев тяжести острой пневмонии.

Под нашим наблюдением находилось 43 ребенка в возрасте от 2 месяцев до 10 лет с острой пневмонией. У 23 детей диагностировано односторонняя, а у 20 - двухсторонняя пневмония. Преморбидный фон был отягачен рахитом у 12 детей, гипотрофией у 11, анемией у 22 больных. У 2 больных пневмония сопровождалась сепсисом, у 6 - тимомегалией. Неосложненное течение пневмонии имело место у 18 детей. Осложнения характеризовались выраженным токсикозом, микроциркуляторными нарушениями, сердечно-сосудистой недостаточностью. Затянутое течение диагностировано у 5 детей. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей. В методику биохимического обследования вошло определение в сыворотке крови у всех детей активности ферментов НАДФ-зависимых дегидрогеназ-лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по методу ИФА и глутатин-редуктазы (ГР) - по методике предложенной Z. Carlberg.

Нами установлено, что для острого периода острой пневмонии характерен ряд биохимических нарушений (таблица). Наиболее выраженные изменения ферментативной активности сыворотки крови отмечены нами у детей при тяжелой пневмонии. Так, достоверное повышение активности ЛДГ сыворотки крови при острой пневмонии отмечено у всех детей. Наибольшие изменения выявляются при двухсторонней пневмонии с осложненным течением ( $601,8 \text{ ME/л} \pm 8,3$ , в группе здоровых детей -  $390 \text{ ME/л} \pm 6,5$ ;  $p < 0,05$ ).

Известно, что при оксидативном пути гликолиза утилизируется лишь 10% глюкозы, поэтому снижение его в условиях гипоксии обеспечивается повышением активности ферментов гликолитичес-

**Таблица. Активность ЛДГ и ГР в сыворотке крови у детей с острой пневмонией (острый период)  $M \pm m$**

Показатель	Осложненная пневмония n=25	Неосложненная пневмония n=18	Здоровые дети n=20 детей
ЛДГ (МЕ/л)	601,8±8,3	476,4±7,3	390,6±6,5
ГР (Нмоль/мг · мин)	20,3±2,7	30,3±4,3	39,6±8,2

Примечание:  $P < 0,05$  - при сравнении с показателями здоровых детей

кого цикла, что направлено на поддержание энергетического баланса клетки. Помимо развития глюкозо-дефицитного состояния, сопровождается значительным накоплением недоокисленных продуктов обмена, в частности лактата. Это может приводить к развитию лактатацидоза. Помимо этого недостаток глюкозы может приводить в ряде случаев к развитию субстратной формы гипоксии органов и тканей [6].

Усиленная продукция лактата при тяжелых формах пневмонии, сопровождающихся гипоксией, обусловлена по всей вероятности увеличенным гликолизом и активностью цикла Кребса [1].

Данные полученные при измерении активности ГР в сыворотки крови демонстрируют резкое падение ферментативной активности у детей наиболее тяжелой пневмонии (таблица). Надо отметить, что у этих детей также отмечалось снижение показателей клеточного иммунитета (СДЗ, СД4,  $p < 0,05$ ).

По видимому, снижение ГР является одним из факторов, влияющих на развитие вторичной иммунологической недостаточности при тяжелых пневмониях, обусловленной токсическим повреждением ферментсинтезирующих систем клетки. ГР относится к комплексу ферментов антиокислительной защиты. Уровень активности ГР может служить также показателем дезинтоксикационной способности клетки. Кроме этого, активность ГР в настоящее время рассматривается как показатель неспецифической резистентности организма. Таким образом, уровень ГР отражает функциональное состояние клеток крови [2, 3].

Нами выявлена прямая связь между степенью дыхательной недостаточностью угнетением клеточного иммунитета, т.е. гипоксия существенно влияет на особенности иммунного ответа. Мы считаем, что это связано с метаболическими изменениями. Изучение функционального состояния клеток крови в ходе воспалительного процесса является важным, так как позволяет решить ряд проблем целостного организма, таких как генез вторичных иммунодефицитов, механизма адаптации к гипоксии.

Итак, повышение активности ЛДГ, как показатель выраженности лактатацидоза и снижение активности ГР, могут рассматриваться как наиболее информативные критерии тяжести гипоксии у детей при острой пневмонии. Снижение активности ГР указывает также на вторичную иммунологическую недостаточность у детей с тяжелой пневмонией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Karimova M.K. Erkan yaşı ucaqlarda kəskin pnevmoniya zamanı immün və hemostaz sistemlərinin vəziyyəti və immunokorrekciya. Avtoferat tə.n.1994, Bakı; 2.Брегвадзе Л.А. Особенности патологических процессов в различные периоды детского возраста. Тбилиси.1984, с.50-58; 3. Верболович В.И., Мишнев Ж.К., Петрова Е.П. Зависимость резистентности эритроцитов от активности антиокислительных ферментов. - Гематология и трансфузиология, 1985, №5, с.31-35; 4.Иллек Я.Ю., Талалова А.В., Зайцева Г.А. Эффективность полноокисления при тяжелом течении пневмонии у детей раннего возраста. Иммунология, 2003, №3, с.180-182; 5. Киганов С.Ю., Рязанова Н.Н., Ботсфорд А.Е. Различные формы бронхо-легочной патологии в международной статистической классификации болезней X пересмотра. - Педиатрия, 2003, №4, с.42-47; 6.Лапентьев А.В., Зайцев О.В., Стороженин Л.Г. и др. Клинико-диагностическое значение показателей энзиматической активности сыворотки крови в оценке тяжести обострения бронхиальной астмы у детей. Педиатрия.2001.№1.с 19-25; 7.Савченко А.А., Борисов А.Г. Показатели иммунной системы и активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у лиц длительно контактирующих с радионуклидами и химическими веществами. - Иммунология, 1996, №4, с.55-57.

\*\*\*

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ СТОМАТОПРОТЕКТОРОВ НА ОСНОВЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Р.А.Ахундова, Д.А.Пириева, С.А.Тагиева, Р.Г.Гасимова, А.Х.Рахимова, Н.Р.Дадашева  
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Санация ротовой полости в профилактике кариеса и других заболеваний зубов придается важное значение. Большой арсенал различных медикаментов, используемых для лечения и обезболивания, включая компоненты протезов, широко и успешно применяется в современной стоматологии. В последние годы повысился интерес к фитосредствам из-за их нетоксичности и повышенной переносимости, а также в стоматологии детского возраста [1, 2]. В этой связи на кафедре фармацевтической технологии разработаны новые стоматопротекторы (стомазол I, II, III), выделенные из плодов шиповника, календулы, ромашки, крапивы и др., в виде эликсира, гелей и терапевтических пластинок, содержащие в своем составе микроэлементы, витамины, фитонциды и другие ценные вещества [6].

Новые средства были изучены в плане токсического, противоспазматического, антимикробного и гемореологического действий в экспериментах на лабораторных животных.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Эксперименты проводились на 60-ти беспородных белых мышей весом 18-20 гр., которым ежедневно орошали ротовую полость и десны стомазолом I, II и III в зависимости от определенных групп мышей. Часть грызунов получали испытуемые средства перорально из расчета 5 мг на 20 гр веса мыши. Исходя из спиртовой основы стомазолов были проведены контрольные опыты с использованием сухого остатка экстрактов с последующим растворением в дистиллированной воде и орошением ротовой полости [5].

Выявление безвредности и переносимости упомянутых стоматопротекторов были проведены исследованиями по определению токсичности (LD50) методом Г.Н.Перешнина. С этой целью мышам вводили вещества в/б в повышенных дозах, наблюдали общее поведение и состояние животных [4]. Для определения влияния веществ на нормальную микрофлору до и после воздействия испытуемых средств разработан метод получения слюны у мелких лабораторных животных [4]. Изменение гематологических показателей прослеживали путем анализа количества эритроцитов, лейкоцитов СОЭ, гемоглобина, а также время свертывания крови. С этой целью производили забор крови из хвоста мышей с последующей декантацией. Антибактериальные действия новых средств изучали по подавлению роста и размножения исследуемых штаммов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus salivarius* и гриба *Candida albicans*. Мазки для микробиологического анализа брали до и после орошения ротовой полости и десен, затем высевали общепринятым способом [4].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Общее действие стомазолов I - III при пероральном применении у мышей отражалось в седации, снижением двигательной и ориентировочной активности и некоторой мышечной релаксации. Водный и алиментарный режим находился в пределах нормы. При повторном орошении препаратами ротовой полости в течение недели никаких видимых изменений слизистой в виде эрозии, гиперемии или перераскуляризации не наблюдалось. Введение испытуемых средств парентерально вызывало следующие незначительные изменения (таблица 1).

Таблица 1. Гемограмма белых мышей при введении стомазола - I на 10-ые сутки

№	Показатели	Гемоглобин, %	СОЭ, мм/час	Эритроциты, млн/мкл	Лейкоциты, тыс./мкл	Свертываемость крови, мин. и сек.
1	Контроль	71,2±3,4	2,1±0,6	8,6±1,1	7,1±0,3	3'33"±40
3	Опыт	66,5±2,0	3,2±0,7	7,6±0,8	8,75±0,4	4'0"±25

Из таблицы очевидно, что препарат в целом не оказывает значительного влияния на периферическую картину крови. С тупенчатое изменение гемореологических показателей находится в пределах допустимых величин. Некоторое повышение свертываемости крови может опосредованно указывать на увеличение количества гидролизующих ферментов по сравнению с исходным фоном.

Антивиробная активность упомянутых средств, изученных на различных штаммах бактерий и гриба *Candida*, выражалась в бактериостатическом, бактериоцидном и фунгиостатическом действиях.

Подавление роста и размножения микроорганизмов под влиянием стомазолов отражено в Таблице 2.

Из приведенных данных на примере стомазола - I явствует, что новое вещество обладает ярко выраженным антимикробным эффектом. В разведении 1:8 он подавляет рост *Staphylococcus aureus* за 40 и 60 минут, а у *Streptococcus salivarius* при разведении 1:4 только в течение 10 минут инкубации.

Протективность стомазола - I в отношении гриба *Candida* нивелирует устойчивость особенно при кандидозах слизистых оболочек ротовой полости и желудочно-кишечного тракта. В сравнительном аспекте новое средство обладает более высоким антибактериальным действием в отношении стрептококков, что коррелирует с низкой токсичностью средств.

Таблица 2. Антибактериальная активность стомозола - I

№	Штаммы	Часы инкубации	Контроль				Опыт				Радиус диска
			Разведение								
			Иск.	1:2	1:4	1:8	Иск.	1:2	1:4	1:8	
1	Staphylococcus aureus	10	+	+	+	+	-	-	-	+	28 мм
		20	+	+	+	+	-	-	-	+	
		40	+	+	+	+	-	-	-	-	
		60	+	+	+	+	-	-	-	-	
2	Staphylococcus salivarius	10	+	+	+	+	-	-	-	+	40 мм
		20	+	+	+	+	-	-	-	+	
		40	+	+	+	+	-	-	-	-	
		60	+	+	+	+	-	-	-	-	
3	Candida albicans	10	+	+	+	+	-	-	-	+	25 мм
		20	+	+	+	+	-	-	-	+	
		40	+	+	+	+	-	-	-	+	
		60	+	+	+	+	-	-	-	+	

Примечание: + рост микробов  
- подавление роста

Известно, что для новых средств требуется определение безопасности и переносимости их применения. В этом плане была изучена токсичность (LD50) стомозолов I, II, III на белых беспородных мышях, которая равнялась соответственно 1,058.80 мг/кг и 1,117.50 мг/кг. Эти определения показали, что новые вещества практически не токсичны, удовлетворительно переносятся животными. Побочное действие ограничивается вялостью, снижением двигательной активности, скоропроходящей инертностью. Последнее указывает на некоторую седативную активность испытанных средств.

Таким образом испытанные средства на основе фиторесурсов обладают спектром защитных свойств слизистой полости, выражающемся активацией естественной барьерной функции, в антибактериальном и фунгистатическом действии. С учетом протективной антисептической активности, несущественным влиянием на гемореологию, не токсичностью и удовлетворительной переносимостью, а также некоторой седативной, данные средства можно отнести к активным и безопасным стомопротекторам.

Новые средства могут найти применение в виде гелей, эликсиров и терапевтических пластинок для лечения и профилактики грибковых и иных поражений слизистой ротовой полости, стоматитов, гингивитов и других часто встречаемых заболеваний в стоматологической практике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахундов Р.А., Аскеров Ф.Б., Мехришвили С.Д., Пириева Д.А. и др. "Изучение токсико-фармакологических эффектов дигликозидов флавона, выделенного из Софоры Японской произрастающей на Аштерове". В сб. "Патологические процессы и методы их коррекции". Баку, 1998 г. с.129-130; 2. Ахундов Р.А., Пириева Д.А. "Планк и изучение новых фармакологических средств на основе флоры Азербайджана". Материалы конференции посвященный 60-ти летию формирования обрзов. Азербайджан, Баку, 1999, с.183-184; 3. Ахундов Р.А., Гашимов Р.Г., Пириева Д.А., Ахмедова Т.И. "Способы сбора слюны у мелких лабораторных животных". Рив. предл. Удестов. №404, АМУ, 2001; 4. Беленькой М.Л. "Элементы оценки количественных фармакологических эффектов в экспериментах" Л. 1986, с.14-41; 5. Тагизев С.А., Гашимов Р.Г., Алиев А.А. "Получение стоматологических гелей и пленок, их количественное изучение", 1994 г. там же, с.32; 6. Тагизев С.А., Гадирова Г.А., Зейналова С.Т. и др. "Технология получения фитопрепаратов, их микробиол. и фармакологич. исследования". Материалы конференции посвященный 75-летию рождения Р.Алиева, Баку, 1994 г. с. 62-63.

\*\*\*

### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ ТРАНСБРОНХИАЛЬНЫХ БИОПСИЙ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

С.И.Мустафаева, Ф.Ф.Агаев

Научно-Исследовательский Институт легочных заболеваний, г.Баку

Бронхиальная астма является серьезной проблемой медицины во всех странах мира. Это обусловлено неуклонным ростом распространенности заболевания, встречающегося в настоящее время у 5% населения планеты [1]. В основе бронхиальной астмы лежит хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей [4].

Доказано, что степень активности воспаления влияет на выраженность бронхиальной обструкции и степень гиперреактивности бронхоального дерева у больных бронхиальной астмой [2, 4]. Бронхиальная обструкция формируется, прежде всего, за счет спазма гладкой мускулатуры бронхов [4, 5].

Другие механизмы - усиление секреции слизи и изменение ее реологических свойств, отек слизистой оболочки бронхов - чаще имеют меньшее значение [4, 5].

Длительное существование тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы приводит к развитию изменений стенки бронхов, обуславливающих стойкую бронхиальную обструкцию [1, 4]. Несмотря на разнообразие причин возникновения бронхообструктивного синдрома при бронхиальной астме диагностика его требует детального изучения морфофункционального состояния [3, 6].

Несмотря на множество работ, посвященных трансбронхиальным биопсиям при бронхиальной астме, особенно в случаях тяжелой астмы, много вопросов в формировании бронхообструктивного синдрома остается без ответа.

В клинике нашего института за последние 2 года находилось 72 больных с бронхиальной астмой, у которых была произведена трансбронхиальная биопсия легких с целью изучения морфологической картины заболевания в зависимости от степени обструкции. Среди них женщин было 29, мужчин - 43. Возраст больных варьировал от 21 до 55 лет. Трансбронхиальная биопсия легких проводилась специальными микрокусачками во время видеобронхологического исследования под местной анестезией. В каждом случае было взято не менее двух кусочков легочной ткани. Всего было произведено 149 биопсий. У 27 больных с легким персистирующим течением заболевания (I группа), у 34 - со среднетяжелым течением бронхиальной астмы (II группа), и у 11 - с тяжелым течением (III группа). Ни у одного больного не отмечалось каких-либо серьезных осложнений, связанных с данным вмешательством.

При изучении морфологии биоптатов легких у 72 больных всех трех групп удалось выявить характер воспалительных изменений. Наиболее характерные черты выявленных отклонений представлены в таблице.

Таблица. Морфологические изменения в легких у больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести клинического течения по данным биопсии

Тяжесть течения БА	Морфологические изменения
Легкое персистирующее течение (17 наблюдений)	Нарушения в системе МЦР, отек стенок сосудов и периваскулярного пространства, инфильтрация лимфоцитами и эозинофилами; гиперсекреция слизистых желез, умеренная гипертрофия гладких мышц.
Среднетяжелое течение (22 наблюдения)	Генерализованный бронхит с деформацией и сужением бронхов; участки ателектаза; фиброз стенок мелких бронхов; гипертрофия слизистых желез; скопление нейтрофилов, эозинофилов; центролобулярная эмфизема.
Тяжелое течение (8 наблюдений)	Фиброз и рубцовые изменения стенок бронхов; облитерация мелких бронхов; фиброателектазы - многочисленные; распространенная эмфизема.

У больных с легким персистирующим течением бронхиальной астмы (I группа) на первый план выступали острые нарушения в системе микроциркуляторного русла (МЦР) с расширением и полнокровием просвета мелких сосудов, отеком стенок и периваскулярного пространства. Стенки бронхов значительно утолщены за счет полнокровия сосудов и отека. Отмечена гиперсекреция слизистых желез, покровный эпителий был с многочисленными бокаловидными клетками, а в просвете бронхов (в том числе мелких) выявлялись обильные слизистые массы. Слизистые массы заполняли просветы прилегающих альвеол, если обнаруживался стеноз бронхиол с нарушением оттока слизи. Слизистые и под слизистые слои, а также адвентиция бронхов были значительно инфильтрированы лимфоцитами, макрофагами, с небольшой примесью эозинофилов. Альвеолярные перегородки были утолщены, преимущественно за счет отека и небольшой клеточной инфильтрации.

Морфологическая картина легких больных со среднетяжелым течением бронхиальной астмы (II группа) отличалась от I группы имевшимися признаками более тяжелой хронической патологии. У этих больных, хотя и обнаруживался генерализованный бронхит, но на первый план выступали изменения в мелких бронхах. Просветы их были резко сужены, стенки утолщены, обильно инфильтрированы клетками хронического воспаления (макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами и эозинофилами).

Хроническое воспаление сопровождалось появлением фиброза в стенках бронхов, как крупных, так и мелких, а участки ателектаза определялись как участки фиброателектаза. Однако фиброз не везде был выражен: отдельные бронхи были в основном с воспалительной реакцией, с гиперплазией мукоцилиарного аппарата с затруднением ее клиренса, поэтому слизистые железы были увеличены в объеме, а их протоки переполнены слизистыми массами. У больных этой группы в стенках бронхов отмечалось значительное количество нейтрофилов, не только в крупных, но и в мелких. Среди клеток цилиндрического эпителия можно было обнаружить скопление нейтрофильных лейкоцитов. Можно констатировать, что у больных бронхиальной астмы среднетяжелого течения воспалительные изменения в ткани легких носили преимущественно хронический характер с преобладанием макрофагальной реакции. У больных были обнаружены явления альвеолита со значительным фиброзом стромы.

У больных III группы (тяжелое течение бронхиальной астмы) морфология отличалась наличием необратимых изменений: фиброз бронхиальных стенок с образованием линейных рубцов, обнаружением распространенной эмфиземы и многочисленных участков фиброателектаза. Значительный фиброз, преимущественно мелких бронхов приводил к резкому сужению или полной облитерации их просвета и появлению крупных зон фиброателектаза. Альвеолярные перегородки были тонкими, почти без клеточной инфильтрации, просветы альвеол достигали крупных размеров. Наряду с фиброзными изменениями обнаруживались признаки хронического воспаления. Умеренно выраженным воспалительным инфильтратом состоял преимущественно из макрофагов и нейтрофилов, в меньшей степени лимфоцитов, эозинофилов.

Таким образом, на основании проведенного морфологического исследования терминальных бронхов и легких у больных бронхиальной астмой можно утверждать, что процесс в бронхах и альвеолярной ткани у больных I и II групп является, возможно, обратимым при соответствующем лечении, а у больных 3 группы терапевтические мероприятия могут устранить только воспалительную реакцию, а фиброзные изменения всех структур легкого мешают излечению и являются необратимыми.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердца, Легких, Крови и Всевмирной организации здравоохранения. - Пульмонология, 1996, приложение; 2. Герони В.А., Молодцов Н.П., Собченко К.М. Бронхофиброзис у больных бронхиальной астмой. - Матриалы 6-го национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск, 1996; 3. Ломидой В.А. Патоморфологические и бронхоскопические исследования биоптатов крупных бронхов при бронхиальной астме. - Автореферат на соиск.уч.степ.изд.мед.наук, Н., 1997. 4. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма I том. "Атлас", М., 1997; 5. Albers R., de-Monchy J.G., Kauffman H.F., Smith M., Hoekstra Y., Vragt B., Timens W. Dynamic of eosinophil infiltration in the bronchial mucosa before and after the late asthmatic reaction. *Eur.Respir. J.* 1993 Jun; 6 (6): 840-7; 6. Djukanovic R., Wilson J.W., Lai C.K.W., Holgie S., Howart P.H. The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, and endobronchial biopsy in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991, 143:772-7.

\*\*\*

### ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ

*Т.Ш.Мамедова*

*Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Настоящее сообщение суммирует основные результаты наших наблюдений за больными острыми гепатитами А (ГА), В (ГВ) и С (ГС), отражающие некоторые особенности проявлений и проспективной динамики и исхода субъективных и объективных признаков вовлечения в патологический процесс нервной системы в различные периоды этих заболеваний.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование было вовлечено 136 больных, находившихся на обследовании и лечении в стационаре инфекционного отделения Городской клинической больницы №1 с диагнозом острый вирусный гепатит, выставленным на основании результатов клинического и биохимического исследований.

Проведенное с помощью иммуноферментного метода серологическое исследование на маркеры инфицирования вирусами ГА, ГВ и ГС позволило ретроспективно устанавливать, что среди них было: 42 больных ГА, 73 больных ГВ и 21 больных ГС [1].

Тяжесть заболевания оценивали на основании уровня билирубина в крови, учитывая, при этом, и выраженность общей интоксикации.

Клинико-неврологическое обследование всех больных проводилось дважды: в период разгара болезни и в период реконвалесценции, перед выпиской пациентов из стационара.



Д Состояние психоэмоциональной сферы было исследовано методом опроса больных в соответствии с общепринятой схемой, а состояние соматической нервной системы - с помощью традиционного комплекса клинических методов обследования [8].

О Состояние вегетативной нервной системы оценивали, исходя из частоты сердечных сокращений, определяемой как частота пульса, и величины артериального давления, а также с помощью ряда проб (клиностатической, ортостатической, Ашера-Даванни, Геринга и Штанге), которые воспроизводили по традиционной методике.

Т Соотношение тонуса симпатической и парасимпатической системы определяли путем вычисления индекса Кердо (разница между единицей и соотношением артериального диастолического давления и частоты сердечных сокращений [9]).

а Для обследования части находившихся под нашим наблюдением пациентов мы использовали наиболее объективные, с нашей точки зрения, электрофизиологические методы и, в частности, реоэнцефалографию и электроэнцефалографию [2].

а Кроме того, результаты клинико-неврологического обследования больных были сопоставлены с результатами биохимических и иммунологических исследований крови этих больных.

с Биохимические исследования крови, помимо традиционных, включали определение в сыворотке крови активности гамма-глутамилтрансферазы, уровня аммиачного азота (азота свободных аминокислот, находящегося в крови), концентрации в крови глутатона и желчных кислот.

ч Иммунологическое исследование состояло в определении соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, а также определении уровня в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов.

л РЕЗУЛЬТАТЫ. У больных острыми вирусными гепатитами в период разгара заболеваний отмечались различные субъективные и объективные клинические и электрофизиологические признаки вовлечения в патологический процесс нервной системы, частота выявления которых и выраженность прямо зависела от тяжести заболевания.

г Спектр этих признаков, частота регистрации и выраженность данных признаков, а также продолжительность периода их выявления отличались друг от друга у больных с различными этиологическими типами вирусных гепатитов.

й Примерно, в 50% случаев больных ГА выявлялись различные признаки психоэмоциональных расстройств и нарушения вегетативной регуляции и менее, чем в 10% случаев - объективные симптомы нарушений соматической нервной системы. Все эти признаки носили слабо выраженный и преходящий характер: абсолютное большинство из них уже в периоде выздоровления исчезало.

У больных ГВ более, чем в 50% случаев выявлялись признаки нарушений психо-эмоциональной сферы и нарушения вегетативной регуляции и в 10-20% случаев - объективные симптомы нарушения соматической нервной системы. Все они носили более выраженный и продолжительный характер и большинство из них продолжали обнаруживаться в период выздоровления.

У больных ГС частота обнаружения субъективных и объективных симптомов психоневрологических нарушений, а также их выраженность и продолжительность выявления были выше, чем у больных ГА, и ниже, чем у больных ГВ [4, 6].

Вовлечение нервной системы в патологический процесс у больных легкими и средне-тяжелыми формами вирусного ГА, по всей вероятности, является следствием лишь метаболических нарушений, в то время как у больных легкими и средне-тяжелыми формами ГВ и, вероятно, ГС обусловлено как метаболическими нарушениями, так и развитием иммунопатологических процессов [5].

У лиц с субклиническими инфекциями, вызванными вирусами ГВ и ГС, признаки неврологических нарушений выявляются несравненно реже, нежели у больных острыми ГВ и ГС, что позволяет считать их в неврологическом отношении, практически, здоровыми [3].

Проанализировав эти результаты, мы сформулировали ряд практических рекомендаций, оптимизирующих неврологическую помощь рассматриваемому контингенту больных, госпитализированных в стационары инфекционного профиля.

Во-первых, больные ГА не нуждаются в специальной консультации невропатолога, в то время как больные ГВ и, в первую очередь, те из них, у которых выявляются выраженные нарушения в психоэмоциональной сфере и вегетативной регуляции, с целью оценки риска развития у них тяжелых форм энцефалопатии и, при необходимости, для решения вопроса о целесообразности проведения профилактической терапии обязательно должны проходить клинико-неврологическое обследование.

Во-вторых, выявление у больных легкими и средне-тяжелыми формами ГА субъективных и объективных признаков психоневрологических нарушений не является основанием для проведения нейротропной терапии, поскольку эти нарушения носят преходящий характер.

И, в-третьих, выявление у больных легкими и средне-тяжелыми формами ГВ субъективных и объективных признаков психоневрологических нарушений должно стать поводом для решения вопроса о целесообразности проведения корректирующей терапии и, в частности, назначения урсофалька (для ослабления метаболических последствий внутрипеченочного холестаза) и лекарственных препаратов, ослабляющих интенсивность иммунопатологических реакций [7].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ганбов Н.Т., Мамедова Т.Ш., Юнусова С.Я. и др. - Азерб. Ж. Онкология, 1996, №1-2, с.74; 2.Зенков Л.Р., Ринков М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. М.: Медицина, 1991; 3. Мамедова Т.Ш. - Здоровье, 2004, №1, с.60; 4. Мамедова Т.Ш. - Здоровье, 2004, №4, с.35; 5.Мамедов Т.Ш. - Биомедицина, 2004, №1, с.27-30; 6.Мамедова Т.Ш., Магалон Ш.И. - Биомедицина, 2003, №4, с.15; 7. Мамедова Т.Ш., Худайвердиева Н.М. - Здоровье, 2003, №10, с.25; 8. Сахромец А.А., Сахромец Т.А. Топографическая диагностика заболеваний нервной системы. С.-Иб.Политехника, 2000; 9.Соловьева А.Д., Данилов А.Б. - В кн.: Заболевания вегетативной нервной системы /Под ред. А.М.Вейн. М.: Медицина,1991, с.39.

\*\*\*

## РЕДАКТОРА МƏKTUBLAR - LETTERS TO EDITOR - ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

### DETECTION OF RNA OF TTV AMONG HEALTHY BLOOD DONORS

Now we know 6 type of viral agents named hepatitis A, B, C, D, E and G viruses because it was confirmed they can cause of acute and/or chronic hepatitis in humans. Some years ago other viral agent probably included in groupe of viral hepatitis: virus F and two hepatitis C virus like viruses: TTV and SEN. But role of these 3 viruses in human pathology is remain vague.

There are a lot of publication with data reflected epidemiologic situation in Azerbaijan concerning viral hepatitis A, B, C, D, E and even G but situation in Azerbaijan concerning TTV infection now is unknown. Recently we presented the paper demonstrated existing TTV RNA in the blood of 15% tested lymphoma patients but no data concerning TTV among healthy population of the Azerbaijan Republic.

Therefore we tried to clear question connected with presence of TTV among healthy blood donors. We have collected specimens blood serums of 100 healthy blood donors. All specimens were frozen and kept in refrigerator till moment of examination.

These serums were tested with the help of RT-PCR for detecting RNA TTV. Results of this investigation demonstrated that RNA TTV was revealed in 19 serums. This fact not only confirmed the circulation the virus among healthy population of Azerbaijan Republic. In demonstrated that frequency of RNA TTV detection in the blood of patients with oncologic diseases (lymphoma) was not differ of the frequency of RNA TTV detection in healthy person.

A.ARAHIMOV, S.M.MAMEDOVA

Oncological research center, Medical center "Euromed", Baku

\*\*\*

### SEROLOGIC MARKERS OF HEPATITIS B AND C INFECTIONS AMONG PATIENTS OF MULTIPROFILIZED SURGICAL HOSPITAL.

In the paper are presented results obtained during examination of the blood serums done for existing determination of serological markers of infections caused by hepatitis D and C viruses among patients of big multiprofilized surgical hospital.

Researches were carried out with the help enzyme-linked immunosorbent assay used on basis of commercial kits for revealing HBsAg and anti-HCV. These tests were applied for examination of 432 patients blood serums collected in time of those staying in the hospital.

Average frequency of revealing HBsAg has made 3,7±0,9%, and average frequency of revealing anti-HCV - 6,9±1,2%.

The analysis of sizes of these parameters has revealed, that some profilized departments differed between coofof. The maximal frequency of revealing HBsAg and anti-HCV it was registered among patients in hemodialysis division, departments of endocrinology and gastroenterology.

The fact high spreading of these infections among patients staid in departments of endocrinology and departments of endocrinology was understandable because it is known that patients of these in clinical branches have increased attribute risk to be infected with transfusionally transmitted viruses and are belong in high risk groups.

High spreading of these infections among patients staid in departments of gastroenterology can be explained by follow fact: chronic diseases of the liver make a significant part of gastroenterologic pathologies and viral hepatitis B and C are one of most often reasons of chronic diseases of a liver. In other branches frequencies of revealing serologic markers of these infections were not differ from this parameter among healthy population of Baku.

N.A.ALIYEVA, S.A.RAKHMANEE

Toptchibashchev's Scientific Research Institute of clinic medicine, Baku

\*\*\*

### IMMUNOTROPIC DRUGS AS A STIMULATORS OF THE ANTIINFECTIONOUS RESISTENCE AT MICE

It is known that achieving of decreasing of susceptibility to infection is possible with the help not only vaccination only. This aim can be reached by mean of the antiinfectious resistance (AIR) stimulation.

The aim of the investigation was determination the character and intensivity of some immunotropic and myelotropic drugs action to the antiinfectious resistance (AIR) at experimental animals.

For estimation of AIR condition we use experimental model of subacute bacterial infection at mice caused by conditionally-pathogenic *Staphylococcus aureus*. The decreasing of mice susceptibility to infection was accepted as a sign of AIR stimulation and quantitative index of AIR condition of mice was level of I.D.<sub>50</sub>s. It calculated with the help of Reed-Munch's method.

The investigation was conducted on 150 mice with body mass 20-25 g. It was formed 5 groupes of mice (30 mice in each groupe). 1-st groupe mice used as a control. Mice from 2-nd, 3-rd, 4-th and 5-th groupes were injected (one injection daily for 3 days) with bivitamin "avit", polydan (sodium nucleospermatin), cycloferon (neovir) and zadaxin (thymoin-alpha1), accordingly.

Further observation demonstrated that in control groupe of mice I.D.<sub>50</sub>s was equal 4,46. In all other groupes we had registred increasing this parameter inticated decreasing of mice susceptibility to infection. Thus, in mice injected with avit I.D.<sub>50</sub>s was equal 5,5, in mice injected with cycloferon - 6,0, in mice injected with polydan - 5,85 and in mice injected with zadaxin - 6,54. These data permitted us to conclude that for stimulation AIR and decreasing susceptibility to infection for prophylactic aims it is possible to use different immunomodulators. Besides application of active immunomodulators for this purpose is more effective than usage of vitamins and adaptogens.

A.A.KADYROVA, N.A.GAMIDOVA

Azerbaijan medical university, Baku

\*\*\*

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ  
В ОНКОЛОГИИ

М.К.Мамедов

Онкологический научный центр, г.Баку

История клинической онкологии показывает, что на всем протяжении ее развития важнейшей практической задачей было стремление к созданию системы распознавания опухолей у человека. Именно эта задача выступала в качестве одного из самых мощных стимулов, побуждавших врачей и биологов всесторонне изучать феномен опухолевого роста с тем, во-первых, чтобы найти те его проявления, которые могли бы стать универсальным индикатором, способным своевременно "сигнализировать" о появлении в организме опухоли любой локализации, и, во-вторых, попытаться найти специфические лабораторные реакции, характерные для отдельных злокачественных опухолей различных локализаций.

Если диагностика наружно расположенных опухолей (так называемые, визуальные локализации) не представляла собой особых трудностей, то в случае опухолевого поражения внутренних органов и тканей, зачастую, не сопровождавшегося появлением каких-либо специфических симптомов, своевременное выявление заболеваний, как правило, было сопряжено со значительными, а порой, даже непреодолимыми, трудностями. Именно стремление получить возможность выявления таких опухолей, реализуемое на основе интенсивного развития науки и совершенствования технических возможностей, в итоге, привело к широкому внедрению в диагностику онкологических заболеваний методов интроскопии (эндоскопического исследования полых органов, рентгеновское, ультразвуковое, радионуклидное исследования, компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томографии).

Надо отметить, что наиболее интенсивное развитие онкологии пришлось на период расцвета таких отраслей биомедицины, как цитология, биохимия, генетика, вирусология, молекулярная биология и иммунология. Поэтому не удивительно, что любое открытие в этих областях немедленно "примержалось", в первую очередь, к задачам клинической онкологии, призванной решить главную проблему медицины XX века - проблему рака.

Это стремление нашло выражение в том, что сотни и тысячи авторов, работавших в области не только клинической, но и экспериментальной онкологии, публиковали результаты своих изысканий, посвященных разработке биохимических или серологических реакций, способных обнаружить наличие опухоли в организме. Однако, последующее исследование неизменно приводило к несущественному выводу: все эти тесты, не будучи в состоянии решить основную задачу - надежно поставить диагноз онкологического заболевания, в лучшем случае, могли бы иметь лишь вспомогательное диагностическое значение.

Вместе с тем, надо признать, что эти многолетние поиски не оказались полностью бесплодными, поскольку, во-первых, было установлено, что ни один из лабораторных методов, сам по себе, не может быть принят в качестве надежного способа распознавания опухолевых заболеваний и, во-вторых, исследователям удалось найти лабораторные методы, результаты которых оказались весьма полезными если не в уточнении диагноза, то в оценке состояния организма онкологического больного. Кроме того, в процессе решения отдельных задач экспериментальной онкологии удалось создать принципиально новые методы, имеющие исключительно важное значение в лабораторной диагностике некоторых онкологических заболеваний. Развитие и совершенствование упомянутых выше методов привело к тому, что лабораторные методы ныне обрели статус одного из важнейших компонентов диагностики злокачественных опухолей, вообще.

Посвятив данную лекцию вопросу о клиническом значении лабораторных методов в диагностике онкологических заболеваний и, главное, в объективной оценке состояния структурно-метаболического гомеостаза у больных злокачественными опухолями, в первую очередь, отметим, что субъектом любого лабораторного исследования является не сам организм, а его ткани (включая и кровь), а иногда и отдельные клетки. Для удобства обсуждения ниже материал мы группировем по рубрикам и, учитывая, что микроморфологические исследования, в конечном итоге, также являются лабораторными, обсуждение этого материала мы начали именно с указанной группы методов.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ.** Использование этих методов в диагностике опухолей непосредственно предшествовали исследования микроскопического строения опухолей, начатые еще в середине XIX в. такими крупными учеными, как К.Рокитанский и Р.Вирхов и др. Благодаря интенсивному развитию микроскопической техники и гистологических методов, уже к концу XIX в. было детально описано и морфологически изучено большинство ныне известных злокачественных и доброкачественных опухолей человека. Именно накопление и периодическое обобщение результатов этих исследований создало теоретическую базу, легшую в основу современной морфологической (патоморфологической) диагностики опухолей и их классификации.

Гистологические методы, ставшие исторически первыми лабораторными методами диагностики опухолей, прочно вошли в практику клинической онкологии. Как известно, они основаны на визуальномикроскопическом исследовании тонких срезов опухолевой ткани в виде фиксированных препаратов на предметных стеклах, окрашенных разнообразными красителями. Этим методом исследуются материалы, получаемые: в ходе лечебной или лечебно-диагностической хирургической операции (операционный материал), специально выполненной с диагностической целью хирургической операции или биопсии, которая может быть пункционной или трепанной (биопсийный материал), а также в ходе проведения эндоскопических исследований со взятием биоптата.

Важнейшими задачами гистологического исследования являются установление опухолевой природы поражения, определение его доброкачественности или злокачественности; определения типа ткани, из которой исходит опухоль (гистогенез), и выяснение особенностей архитектоники опухолевой ткани и ее клеточного состава. Для этого определяется степень морфологического сходства клеток и тканей опухоли не только с предположимыми исходными нормальными клетками и тканью, но и возможными доброкачественными опухолями и пролифератами неопухолевой природы (воспалительными, регенераторными, метастатическими, дистормально-гиперпластическими и др.).

Большинство опухолей имеет достаточно характерное строение, свойственное каждому органу и ткани, которое и позволяет определить их гистогенез, что приобретает неоценимое диагностическое значение при исследовании метастатически пораженных органов и тканей при невыявленной первичной опухоли. Однако, нередко опухоли, возникшие из разных тканей, становятся неотличимыми друг от друга из-за односторонности форм роста, недифференцировки клеточных элементов и т.д. В этих случаях, несомненно, по виду опухолевых клеток трудно, а порой, и невозможно судить об их тканевой принадлежности. Аналогичные трудности возникают при гистологическом исследовании опухолевой ткани больных, уже получивших противоопухолевое лечение без предварительной гистологической верификации диагноза. В этой ситуации опухолевые клетки могут еще в большей степени утратить присущую им форму (феномен "лечебного патоморфоза").

Патогистологическое исследование опухоли, применяемое уже почти полтора столетия, в настоящее время является наиболее достоверным методом диагностики всех онкологических заболеваний: с его помощью правильный диагноз злокачественной опухоли может быть выставлен почти в 99% случаев.

Для морфологической диагностики могут использоваться и другие средства (в современной патоморфологии, наряду со свето-оптической техникой, используются трансмиссионная и сканирующая электронная микроскопия) и методы морфологического исследования, а именно морфометрия (определение соотношений размеров разных компонентов клетки), гистохимические исследования (позволяющие различить тонкие метаболические особенности опухолей одного типа).

Отдельного упоминания заслуживают иммуноморфологические методы, сочетающие в себе основные достоинства гистологического метода с высокой специфичностью иммунологической идентификации различных антигенов. Этот метод, в настоящее время воспроизводимый на основе использования только моноклональных антител, позволяет повысить точность определения клеточно-тканевой принадлежности опухоли и различить иммунологические особенности опухолей одного типа.

Благодаря последнему, в настоящее время осуществляется иммунофенотипирование лимфом и лейкозов, без которого на современном этапе развития онкологии диагноз заболевания не считается исчерпывающим. Более того, установив иммунофенотип онкогематологического заболевания, онколог получает возможность оптимизировать патогенетическое лечение.

Кроме того, за последнее время установлено, что в клинической практике весьма полезными могут стать данные об экспрессии в клетках различных генов, от функциональной активности которых зависит характер течения заболевания и его чувствительность к современным методам консервативной терапии. Типичным примером эффективного использования иммуно-морфологического метода в онкологии может стать определение содержания в опухолевых клетках рецепторов сверхмалого фактора роста Her2/Neu, от которого зависит чувствительность клеток к активирующему пролиферацию действию этого фактора: выявление повышенного содержания в опухолевых клетках белка этого рецептора служит прямым показанием к назначению препарата, блокирующего данный рецептор и, тем самым, лишаящего клетки способности воспринимать внешний митогенный сигнал.

За последнее десятилетие в практику морфологического исследования вошли методы, сочетающие в себе гистологическую технику и применение метода гибридизации ДНК. Один из таких методов - "флуоресценция гибридизации *in situ*" (Fluorescence *in situ* hybridisation) - FISH, основан на использовании ДНК-зондов, связанных с флуорохромом, и позволяет по "свечению" клеток полуколичественно оценивать амплификацию, тех или иных, генов в клетках на срезах не только "свежих" препаратов, но и архивных парафиновых блоков. Метод удобен, надежен и чувствителен при наличии ДНК-зондов для идентификации соответствующих генов.

Важное место среди морфологических методов диагностики занимает и цитологический метод. Цитологическая диагностика сформировалась в гематологии, в которой до настоящего времени диагноз различных форм лейкозов ставится с большой точностью только на основании показателей гемо- и миелограммы. Внедрению метода цитологической диагностики в онкологию способствовали наблюдения американского ученого Па-

панкюлау, проведенные в 40-е гг. XX в. и показавшие немалые диагностические возможности метода.

Метод основан на визуальной идентификации атипических (опухолевых) клеток в препаратах и осуществляется несколькими путями: 1) микроскопическое исследование мазков-отпечатков, полученных путем приведения в непосредственный контакт предметного стекла с изъязвленной поверхностью наружных опухолей или с тампонами и питателями, предварительно соприкасавшимися непосредственно с опухолевой тканью (с поверхностью разреза опухолей внутренних органов или подозрительных лимфоузлов и др.), 2) эксфолиативное исследование мазков из специально обработанных потенциально содержащих опухолевые клетки биожидкостей (слюны, мокроты, желудочного сока, мочи, экссудатов и даже крови) и аспириатов содержимого опухолевых язв, 3) пунктатов подозрительных участков тканей и органов или костного мозга.

Диагностическое значение этого доступного метода трудно переоценить, поскольку с его помощью значительно ускоряется и облегчается верификация предварительного диагноза. Современная цитология располагает многими методами приготовления и окраски препаратов и исследования последних с помощью световой, люминесцентной, поляризационной и даже электронной микроскопии. Однако, при наличии достаточного опыта и навыков исследования правильно изготовленного цитологического препарата позволяет даже только при помощи обычного микроскопа поставить правильный диагноз, в среднем, в 90-95% случаев.

Сейчас, как и в прошлом, значение морфологических методов в клинической онкологии остается исключительно важным, что нашло отражение в известной профессиональной идиоме: "без гистологического диагноза нет диагноза (опухоли) вообще". Эти методы позволяют более точно определить вид опухоли, от которого зависит скорость ее роста, способность давать метастазы и рецидивы. Поэтому, располагая результатами морфологического исследования опухолевой ткани, можно оценить не только степень ее злокачественности и на основании этого прогнозировать клиническое "поведение" опухоли, но и ее чувствительность к терапевтическим воздействиям.

Последнее с учетом других показателей клинического течения позволяет во многих случаях оптимизировать и индивидуализировать выбор метода лечения и определить тактику его применения.

**ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ**, хотя и прямо диагностического значения не имеют, занимают важное место в онкологической клинике, поскольку их результаты помогают объективизации оценки состояния организма онкологического больного, а также определенно возможности и перспективности применения, тех или иных, методов лечения.

Несмотря на то, что, как правило, на ранних, а иногда и на более поздних стадиях развития опухолей картина крови остается неизменной, по мере роста опухоли и усиления ее системного действия на костный мозг происходит изменение показателей и периферической крови. При этом, важнейшими показателями анализа крови является определение в ней уровня гемоглобина и количества эритроцитов, т.е. показателей, от которых прямо зависит важнейшее условие жизнедеятельности организма - обеспечение его достаточным количеством кислорода. Выявление анемии ограничивает возможности использования хирургических вмешательств и применения цитостатических препаратов, обладающих гематотоксичностью, а оценка степени ее выраженности приобретает важное значение как фактор, предопределяющий интенсивность заместительной или гемостимулирующей терапии.

Обнаружение повышенной скорости оседания эритроцитов, косвенно указывающей на изменение соотношения альбуминов и глобулинов крови, всегда вызывает у врача настороженность, поскольку у онкологических больных оно может указывать на интенсивное развитие опухолевого процесса.

Подсчет количества лейкоцитов в периферической крови используется в онкологии уже более 100 лет, с того времени, когда был выявлен основной патологический субстрат лейкозов. Сегодня гиперлейкоцитоз остается одним из опорных индикаторных признаков, заслуживающих серьезного внимания, так как он, особенно, в сочетании с повышенной СОЭ, может косвенно указывать не только на активное течение онкологического заболевания, но и на присоединение интеркуррентной инфекции.

Не менее важное значение имеет и лейкоцитопения: значительное снижение числа лейкоцитов в периферической крови не только указывает на понижение реактивности, но и ставит под серьезное сомнение возможность проведения химиотерапии из-за риска развития миелодиспрессии и, что особенно опасно, такого ее грозного осложнения, как фебрильная нейтропения. При наличии сегодня возможности применения колоннестимулирующих факторов для стимуляции лейкоцитопоэза определение степени лейкоцитопении приобретает первостепенное значение как фактора, определяющего оптимальные режимы введения этих препаратов.

Анализ лейкоцитарной "формулы", отражающей процентное соотношение разных типов лейкоцитов, отличающихся по морфологии и имеющих различные функциональные свойства (обнаруженная П.Эрлихом еще в конце XIX в. способность разных лейкоцитов по-разному окрашиваться кислыми и основными красителями), введенный в клиническую медицину в 20-е гг. прошлого века В.Шиллингом, нашел применение и в онкологической клинике. Он представляет весьма простой способ получения немаловажной информации, косвенно отражающей состояние и некоторые особенности иммунологической реактивности организма больного. К примеру, выявление дегенеративного сдвига "влево" в этой формуле должно настораживать врача в отношении истощения адаптивного потенциала организма пациента и побуждать его к выяснению причин развития такого состояния.

Здесь же надо упомянуть о значении миеелограммы, показатели которой отличаются исключительной ценностью при диагностике лейкозов и мониторинге процесса генерализации лимфом.

Не менее важными являются и показатели коагулограммы, без которой становятся весьма рискованными любые хирургические вмешательства. Коагулологический контроль позволяет своевременно принять соответствующие меры при появлении признаков угрозы развития такого тяжелого осложнения, как тромбогеморрагический (ДВС) синдром.

В заключение отметим, что на современном этапе большинство общеклинических анализов крови поддается автоматизации и с этой целью во многих крупных клиниках уже широко используются специальное оборудование и приборы - анализаторы крови, применение которых значительно облегчает проведение таких исследований.

**БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ**, используемые для обследования онкологических больных, можно условно подразделить на 2 группы: методы для оценки состояния метаболического гомеостаза в организме больного и методы биохимической диагностики онкологических заболеваний.

Злокачественные опухоли, оказывая на организм не только локальное, но и системное действие, выступают как мощный дезинтегратор обмена веществ в организме больного и вызывают значительные изменения метаболизма. Это проявляется в изменении соответствующих биохимических показателей, порой, приобретающих определенное клинико-диагностическое и прогностическое значение, поскольку по характеру изменения некоторых биохимических показателей крови удается объективно судить о функциональном состоянии жизненно важных органов и систем и принимать его во внимание при планировании противоопухолевой терапии или при комплексном мониторинге ее результатов.

Наиболее часто в практике используют определение концентрации общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, липидных фракций, билирубина и его фракций, креатинина, мочевины, электролитов (кальций и др.), а также активность таких ферментов, как лактатдегидрогеназа, аланин- и аспартат-аминотрансфераза, щелочная и кислая фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидаза и креатинфосфокиназа. Результаты такого комплексного биохимического исследования крови, в большинстве случаев, позволяют не только составить определенное суждение о состоянии углеводного, липидного и минерального обменов, а также представление о функции печени, почек и органов кровообращения, но и динамически мониторировать функциональное состояние отдельных органов и систем в процессе проведения химиотерапии при различных локализациях опухоли.

Такая информация приобретает исключительно важное клиническое значение, поскольку она в комплексе с результатами других методов обследования больных позволяет реально оценить состояние организма пациента и риск развития, тех или иных, органических или системных осложнений, которые могут возникнуть у него в связи с применением тех или других лечебных воздействий (хирургическая операция, гормональное лечение и др.). К примеру, значительное повышенное содержание кальция в крови онкологических больных существенно повышает риск развития не только остеопороза (и, соответственно, опасность патологических переломов костей), но и функциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе (аритмия, артериальная гипертония и др.), а сдвиги в показателях, отражающих функциональное состояние печени, из-за угрозы развития печеночной недостаточности ставят под сомнение возможность проведения высокодозной химиотерапии.

Не акцентируя более значение для онкологической клиники традиционных биохимических исследований, позволим себе более подробно остановиться на тех биохимических показателях, которые имеют определенное диагностическое и прогностическое значение. К таковым относятся уровни в крови различных гормонов и их рецепторов в ткани, так называемых, гормоно-зависимых опухолей, а также наличие и уровень в крови так называемых "опухолевых маркеров".

Определение уровня гормонов в крови, само по себе, дает важную информацию о состоянии метаболического гомеостаза у онкологических больных.

Однако, в случаях, когда речь идет о пациентах, у которых выявлены потенциально гормоно-независимые опухоли, определение соответствующих гормонов в крови приобретает первостепенное значение. Яркими примерами, демонстрирующими это положение, может стать определение уровня эстрогенов в крови больных раком молочной железы и уровня андрогенов - у больных раком простаты: сегодня известно, что повышение уровня этих гормонов выступает как один из важнейших факторов быстрого прогрессирования данных заболеваний. Если прежде появление у больных раком молочной железы даже косвенных признаков гиперэстрогенизации организма побуждало врача ставить вопрос о кастрации (хирургической или лучевой), то в настоящее время, когда онкологи располагают высокоэффективными антиэстрогенными и антиандрогенными лекарственными препаратами, выявление повышенного содержания в крови указанных гормонов становится поводом для назначения этих средств с терапевтической и профилактической целью.

Не менее важным является определение уровня рецепторов некоторых гормонов в ткани потенциально гормонозависимых опухолей, поскольку именно их содержание в итоге определяет степень гормоночувствительности опухолевых клеток. Важное клиническое значение этого исследования вновь можно продемонстрировать на примере больных раком молочной железы. Не касаясь используемых для этой цели методов, отметим, что данное исследование, которому, обычно, подвергается опухолевая ткань, полученная в ходе хирургической

операции или биопсии, позволяет не только оценить перспективы использования антиэстрогенных (при отсутствии или очень низком содержании рецепторов это утрачивает реальный смысл), но и ряда других цитостатических препаратов, поскольку, судя по многочисленным данным, количество рецепторов коррелирует с чувствительностью опухолевых клеток к некоторым из противоопухолевых препаратов.

Одним из перспективных направлений развития биохимических исследований в онкологической клинике является определение в крови больных, так называемых, опухолевых маркеров (ОМ), или онкомаркеров. Это направление начало развиваться всего лишь 40 лет назад, когда Г.И.Абелев в крови мышей гепатомой, а Ю.С.Татаринов - в крови больных раком печени обнаружили резко повышенное содержание альфа-фетопротеина (АФП) - первого из идентифицированных ОМ (строго говоря, исторически первым ОМ должен считаться "белок Бенс-Джонса", выделенный в крови больных множественной болезнью еще в конце XIX в.). В 1965 г. П.Годд и С.Фридман идентифицировали другой эмбриональный белок у пациента раком прямой кишки и назвали его "раково-эмбриональным антигеном" (РЭА или СЕА). Дальнейшее развитие этого направления привело к идентификации целого ряда таких веществ, обнаружение которых имеет диагностическое значение, поскольку их выявление с высокой степенью коррелирует с наличием, тем или иным, злокачественных опухолей.

Касаясь ОМ, в первую очередь, надо подчеркнуть, что ни в опухолевых клетках, ни в биологических жидкостях, полученных у онкологических больных, до сих пор не удалось обнаружить такие соединения, которые были бы характерны только для опухоли и не обнаруживались бы в нормальных тканях на, тем или иных, стадиях их онтогенеза. Вместе с тем, в нормальных условиях спектр и концентрация вещества, синтезируемых в организме взрослого человека, отличаются от таковых в организме эмбриона или плода. Поэтому обнаружение в крови взрослого человека вещества, характерных для пренатального периода онтогенеза, может приниматься как биохимическая аномалия и использоваться в диагностике.

ОМ могут быть обнаружены в необычно высоких концентрациях в биожидкостях и, главное, в крови онкологических больных: вещества различной природы: эмбриональные, плацентарные, эктопические и иные белки, гликопротеины, липопротеины, гормоны, ферменты и другие метаболиты. Они в повышенных количествах синтезируются либо опухолевыми клетками (и связаны с теми их особенностями метаболизма, которые обеспечивают автономность и агрессивность роста опухоли и ее способность к метастазированию), либо клетками нормальных тканей в ответ на появление опухоли. Это позволяет подразделить их на 2 группы: собственно ОМ, продуцируемые самой опухолью, и опухоли-ассоциированные маркеры, появление которых обусловлено опухолевым процессом независимо от того, какой тканью они продуцируются. Диагностическая значимость первой группы ОМ существенно выше, чем второй, поскольку последние представлены веществами, содержание которых в крови неспецифически повышается в ответ и на другие патологические процессы (воспаление, травмы и др.). Таковыми являются белки "острой фазы воспаления" (серулоплазмин, гаптоглобин, а-глобулины, С-реактивный белок), некоторые ферменты, иммунные комплексы и др.

Известно более 200 веществ, которые формально можно было бы отнести к ОМ. Однако, для практического использования в диагностике онкологических заболеваний пригодны только те из них, которые отвечают трем основным требованиям: 1) ОМ должны продуцироваться опухолевой клеткой в достаточных для надежного обнаружения количествах; 2) ОМ не должны выявляться у здоровых лиц и больных доброкачественными опухолями, или присутствовать в крови у последних в количествах, которые в десятки раз ниже, чем у больных соответствующими злокачественными опухолями, и 3) ОМ должны выявляться на ранних стадиях опухолевого процесса (до клинических проявлений заболевания) и при скрининге конкретного вида опухоли. Кроме того, ценность субстанции, принимаемой за ОМ, особенно возрастает, если ее количество в крови изменяется прямо пропорционально массе опухоли и ее пролиферативной активности и оно коррелирует с результатами противоопухолевого лечения.

Однако, используемые в клинических исследованиях ОМ, как правило, отвечают всем указанным выше критериям лишь частично. Так, до сих пор не идентифицирован какой-либо ОМ, на основании выявления которого можно было бы однозначно выставить диагноз онкологического заболевания. В этом смысле диагностическая ценность всех известных ныне ОМ относительна.

В то же время, в клинических исследованиях используется ряд достаточно информативных ОМ, обнаружение которых в крови обследуемых с определенностью указывает на высокую вероятность наличия у них, тем или иных, злокачественных опухолей. При этом, диагностическая значимость каждого ОМ оценивается по нескольким критериям: диагностической чувствительности, специфичности и по прогностичности положительного и отрицательного результатов, которые рассчитываются на основе данных исследования маркеров в группе больных и соответствующей контрольной группе. Специфичность определения наиболее информативных ОМ редко достигает 90%.

Повышения специфичности выявления ОМ можно добиться путем определения у одного больного двух и более ОМ, хотя и в этом случае положительный результат нуждается в подтверждении с помощью других клинико-инструментальных методов.

Играя роль дополнительного, хотя и весьма ценного, метода, определение ОМ приобретает важное клиническое значение как метод биохимического мониторинга опухолевого роста: современные методы позволяют

выявить ОМ в столь малых (фемтомольных) концентрациях, что это даст возможность в целом ряде случаев контролировать развитие заболевания и, в частности, биохимически идентифицировать в ранние сроки развитие рецидивов и метастазов или, напротив, констатировать эффективность проводимого лечения и оценивать прогноз злокачественных опухолей разных локализаций.

Ниже мы назовем наиболее важные ОМ, нашедшие применение в клинической онкологии. АФП - это гликопротеин, являющийся основным белком сыворотки плода. Его определение наиболее перспективно при гепатоцеллюлярном раке, хотя повышенный уровень АФП обнаружен при многих эмбриональных опухолях и у больных опухолями яичка и яичников. РЭА относится к группе онкофетальных белков. Повышенный уровень РЭА выявляется, практически, при всех формах рака, хотя частота его выявления при разных опухолях не одинакова. Считается, что ОМ рака толстой кишки и его метастазов используется для мониторинга его лечения. ОМ может быть полезен в диагностике и контроле лечения панкреатического рака и распространенного рака молочной железы и легкого.

Простатоспецифический антиген (PSA) - секреторный белок, образующийся только в предстательной железе. Считается, что ОМ рака простаты используется для дифференциальной диагностики, а также мониторинга течения заболевания.

Широко используется группа ОМ, объединяемых под названием "раковые антигены" (cancer antigens - CA). Так, CA-125 нашел признаки ОМ при определении эффективности лечения и мониторинге рака яичников. CA-15-3 используется как ОМ при выявлении и мониторинге (чаще вместе с определением РЭА) течения рака молочной железы и его метастазов. CA-19-9 используется как высокочувствительный и высокоспецифичный ОМ рака поджелудочной железы и второй по значимости (после РЭА) ОМ при раке желудка и толстой кишки. CA-72-4 используется в мониторинге терапевтического эффекта у больных раком желудка (обычно, вместе с определением РЭА).

Кроме того, применяется определение и других ОМ. Бета-2-микроглобулин используется для определения прогноза больных неходжакинскими лимфомами и миеломной болезнью, а также некоторых лейкозов, SCC - для биохимического мониторинга результатов лечения больных плоскоклеточным раком легкого, шейки матки и носоглотки, CYFRA 21-1 (цитокератин) - как ОМ немелкоклеточного и, в особенности, плоскоклеточного рака легкого, NSE (изоформа гликолитического фермента снотелазы) - как ОМ мелкоклеточного рака легкого, кальцитонин - как высокочувствительный ОМ медуллярного рака щитовидной железы и его метастазов, хорионический гонадотропин - как ОМ трофобластических опухолей и ряд других.

В заключение отметим, что широкое внедрение методов определения ОМ в практику онкологических учреждений ощутимо расширяет возможности для улучшения диагностики и контроля отдаленных результатов лечения целого ряда злокачественных опухолей.

Завершая рассмотрение значения биохимических методов, отметим, что современный этап их использования отличается все расширяющимся внедрением в клиническую практику автоматизированных систем для мультипараметричного исследования крови с использованием коммерческих наборов всех реактивов и автоматическим учетом результатов с помощью биохимических анализаторов разнообразных конструкций.

**МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ.** Словосочетания "молекулярная диагностика" и "геновая диагностика" появились в научной литературе по онкологии около 40 лет назад. Учитывая, что иногда для клиницистов смысловое содержание этих терминов не остается до конца ясным, мы более подробно рассмотрим сущность и клиническое значение этой группы методов.

Само появление молекулярных методов анализа стало возможным только после того, как в 1953 г. была установлена структура ДНК - молекулы, обеспечивающей сохранение и передачу наследственной информации в ряду поколений и ее реализацию в онтогенезе каждой особи. В последующие годы был изучен целый ряд биологических свойств ДНК и идентифицированы ферменты, участвующие в процессе реализации генетической информации, "прочитан" генетический код и раскрыты основные механизмы биосинтеза белков и получено много другой важной, в научно-практическом отношении, информации. Эта информация и послужила теоретической основой для разработки целого ряда аналитических методов и, в первую очередь, методов гибридизации ДНК.

Событием, которое ознаменовало появление этого направления в онкологии, стала идентификация с помощью метода молекулярной гибридизации ДНК генома онкогенного вируса SV-40 в геноме трансформированных клеток, осуществленная в 1961 г. в США Дж. Уэсфалсом и Р. Далбекко. За минувшие с того времени годы эти методы в руках онкологов стали мощным инструментом исследования, позволившим глубоко изучить характер изменений наследственных свойств клеток у каждого больного, подбирая для него оптимальные методы лечения.

Важной вехой в развитии данного направления стала разработка в 1983-1985 гг. американским биохимиком К. Мюллером полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей "размножить" имеющиеся в исследуемом материале молекулы ДНК. Благодаря этому, появилась возможность использования гибридизационных методов анализа для идентификации ничтожно малых количеств ДНК. Более того, были созданы коммерческие диагностические наборы для индикации и количественного определения в пробах опухолевоспецифической ДНК. Это дало основание для выделения нового направления диагностики, именуемого "геновой диагностикой".

Молекулярная, или геновая (молекулярно-генетическая) диагностика в онкологии, в широком смысле, объ-



сдвигает несколько групп лабораторных методов, в основе которых лежит исследование ДНК нормальных и, главное, опухолевых клеток с целью выявления в ней, тех или иных, структурных или функциональных изменений, связанных с канцерогенезом и особенностями роста и метастазирования опухолей, с целью не только уточнения диагноза, но и оптимизации и индивидуализации лечения и профилактики онкологических заболеваний.

Сегодня эти методы позволяют не только углубленно исследовать молекулярные механизмы канцерогенеза, но решать конкретные диагностические задачи. Так, уже разработаны методы для выявления микрометастазов злокачественных опухолей и молекулярного типирования опухолей разного гистогенеза и лейкозов.

С помощью этих методов осуществляется идентификация и количественная оценка экспрессии отдельных генов, что имеет важное значение для оценки прогноза заболевания и индивидуализации подбора больных для лечения современными биотехнологическими препаратами. В частности, сегодня возможно определить функциональное состояние онкогенов и генов-супрессоров (например, генов p16, p53 и др.) и, тем самым, количественно охарактеризовать потенциал злокачественности опухоли и прогнозировать особенности ее развития.

Одним из примеров использования ПЦР в клинической практике является определение функциональной активности различных генов. Так, к примеру, определив активность гена-супрессора p53, снижение которой повышает риск метастазирования опухоли, можно оптимизировать тактику и интенсивность химио- и гормонотерапии. Другим примером может стать использование молекулярно-биологического метода (непосредственно, а не косвенно с помощью иммуногистологического метода) оценки активности гена, детерминирующего синтез упоминавшихся выше рецепторов эпидермального фактора роста (Her2/Neu).

И, наконец, сегодня, когда идентифицированы гены, детерминирующие устойчивость опухоли к определенным цитостатикам, можно, определив уровень их экспрессии, оптимизировать выбор приемлемых противоопухолевых препаратов для проводимого лечения.

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ.** Появление и рост злокачественных опухолей, закономерно, сопровождается не только заметным ослаблением иммунологической реактивности, в целом, и противоопухолевой резистентности, в частности, но и регулярным развитием у онкологических больных множественных иммунорегуляторных дефектов из-за иммуносупрессивного компонента системного действия опухоли, развития метаболической иммунодепрессии, усиления эндогенной супрессии, формирования иммунологических реакций и т.д.

При этом, степень угнетения иммунитета, различная при разных опухолях, во многом, зависит от исходного состояния иммунологической реактивности и размера опухоли и степени ее распространения (в конечном итоге, от числа опухолевых клеток в организме) и даже от ее локализации (которая предопределяет особенности последствий локального действия опухоли на организм). Прямая взаимобусловленность опухоли и иммунодепрессии демонстрируется и многочисленными данными о восстановлении иммунологической реактивности, связанной с хирургическим удалением опухоли и успешным применением лучевой и лекарственной терапии. И, наконец, известно, что, используя в клинической практике различные методы стимуляции иммунитета, удается не только повысить и даже восстановить нормальный уровень реактивности, но и, тем самым, добиться существенного замедления роста опухоли и распространения опухолевого процесса.

Все это демонстрирует, что наличие данных о состоянии иммунитета, в целом, и отдельных его звеньев может оказывать существенную помощь, с одной стороны, в подтверждении диагноза, уточнении степени распространенности опухолевого процесса, а с другой стороны - при разработке плана лечения, выборе средств терапии, оптимизировать стратегию и индивидуализировать тактику применения не только иммуностимуляторов, но и противоопухолевых воздействий, а также при осуществлении контроля эффективности лечения больных злокачественными опухолями.

Такие данные могут быть получены с помощью специальных методов исследования, объединяемых под общей рубрикой "методов иммунологической диагностики", которые на современном этапе уже заняли прочное место в системе комплексного обследования онкологических больных.

Иммунодиагностика в онкологии позволяет решать три основные группы задач: 1) определение состояния иммунологической реактивности организма онкологических больных и, в том числе, оценка естественной противоопухолевой резистентности и противоопухолевого иммунитета, 2) осуществление мониторинга состояния иммунологической резистентности в процессе развития онкологического заболевания и его лечения и 3) выявление иммунологически активных веществ, присутствие которых в крови позволяет заподозрить наличие в организме определенной опухоли или уточнить диагноз конкретного онкологического заболевания.

Прежде всего, надо подчеркнуть, что методы иммунодиагностики, применяемые в клинической онкологии, не имеют каких-либо принципиальных отличий от методов, используемых во многих других отраслях современной клинической медицины, будучи частью методического арсенала общей клинической иммунологии.

Методы иммунодиагностики можно подразделить на две группы: 1) методы оценки клеточных факторов иммунологической резистентности и 2) методы оценки гуморальных факторов иммунологически обусловленной резистентности и противоопухолевого иммунитета.

В составе первой группы выделяют две подгруппы методов: методы идентификации различных иммунных клеток и методы оценки функционального состояния иммунных клеток и системы иммунитета, в целом. В пределах второй группы выделяют методы определения гуморальных факторов резистентности и методы определения гу-

моральных факторов антигензависимого иммунного ответа, т. е. антигел (по существу, они являются серологическими методами).

Среди методов идентификации различных иммуноцитов первым стал разработанный в середине 70-х гг XX в. метод определения T- и B-лимфоцитов, основанный на их способности образовывать "розетки" с эритроцитами разных животных (T-лимфоциты - с эритроцитами барана, а B-лимфоциты - с эритроцитами мыши). Примерно, в тот же период был разработан первый метод дифференциации субпопуляций T-хелперных/индукторных (T-х) и T-супрессорных/киллерных (T-с) лимфоцитов, основанный на разной чувствительности этих клеток к теофиллину. В конце 70-х гг. был разработан простой метод подсчета естественных киллерных клеток (ЕКК) в окрашенных специальным способом обычных мазках крови.

В начале 80-х гг. прошлого века была разработана более точный и универсальный метод иммунофенотипирования иммуноцитов, основанный на определении особенностей их мембранных антигенов CD (кластеров дифференцировки). Для этой цели используются соответствующие моноклональные антитела, связанные с флуоресцирующей меткой, а идентификация CD-фенотипа иммуноцитов осуществляется с помощью люминесцентной микроскопии. Уже существуют и используются в крупных научно-клинических учреждениях специальные приборы для автоматического подсчета иммуноцитов, обработанных моноклональными антителами и пропускаемыми через тонкий капилляр (проточная цитометрия). В то же время, для практических целей при определении T-лимфоцитов и их двух основных субпопуляций продолжают использоваться и упомянутые выше методы "розеткообразования", результаты которых хорошо коррелируют с результатами CD-иммунофенотипирования этих клеток.

Среди многочисленных методов оценки функциональной активности иммуноцитов в онкологической клинике нашли широкое применение лишь несколько методически простых, хорошо воспроизводимых и доступных лабораторных методов. В первую очередь, надо упомянуть реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), отражающую пролиферативную активность лимфоцитов периферической крови в ответ на различные митогены (фитогемагглютинин, липополисахарид, линоин и др.), реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), тест оценки фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов, основанный на их способности поглощать частицы красителя нитросинего тетразола и восстанавливать его до диформазана (НСТ-тест), метод определения антитело-образующей активности иммуноцитов и некоторые другие.

Особое место занимает, так называемые, "цитотоксические" тесты, используемые для объективной количественной оценки функциональной активности эффекторных иммуноцитов. Они основаны на способности иммуноцитов при контакте *in vitro* разрушать опухолевые (или другие аллогенные) клетки, с которыми они вступают в контакт (клетки-мишени).

Методы оценки состояния гуморального звена иммунологической реактивности в клинической онкологии не получили широкого распространения, поскольку гуморальные факторы защиты организма от опухолевой инвазии не столь значимы, по сравнению с клеточными. Вместе с тем, в последние годы все шире используется подход, основанный на определении в крови больных альфа- и гамма-интерферонов, фактора некроза опухоли и некоторых других цитокинов. Однако, поскольку однозначная клиническая интерпретация результатов определения цитокинов (исключая интерфероны) весьма сложна, использование этих методов пока ограничено лишь крупными научными центрами. Определенное клиническое значение сохраняют и методы определения в крови комплекса и его фрагментов, поскольку их результаты отражают состояние противинфекционной резистентности организма онкологических больных, от которой прямо зависит риск развития у них инфекционных осложнений. По этой же причине сохраняют определенное клиническое значение и определение у онкологических больных уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови. Немаловажное значение имеет и метод определения в крови уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), отражающий интенсивность протекания в организме аутоиммунных реакций, продукты которых оказывают на иммуноциты супрессирующее действие.

Обсуждая иммунологические методы исследования, применяемые в онкологической практике, нельзя обойти вниманием и целую группу методов, занимающих особое место в современной онкологии. Это серологические методы, без которых сегодня трудно себе представить лабораторную диагностику в онкологии.

Не углубляясь в историю, лишь отметим, что зарождение иммунологии рака как одного из направлений развития онкологии было связано с использованием именно серологических методов: первые опухолевые антигены были идентифицированы почти 60 лет назад с помощью именно серологических реакций (преципитации и связывания комплекса). В дальнейшем они успешно использовались в исследованиях, посвященных изучению специфического противоопухолевого иммунитета. Уже в середине 70-х гг. прошлого века на смену традиционному серологическому реакциям пришел высокочувствительный и точный радиоиммунологический метод, а еще через 10 лет - твердофазный иммуноферментный метод (ИФМ), который, обладая целым рядом ценных достоинств, вскоре, практически, полностью вытеснил другие серологические методы. В немалой степени, этому способствовали, с одной стороны, разработка тест-систем ИФМ на основе моноклональных антител, а с другой стороны - производство широкого ассортимента коммерческих наборов, укомплектованных всеми реагентами, значительно облегчающими применение ИФМ в клинической практике. За последние годы, наряду с ИФМ, для проведения серологических исследований стал использоваться и иммунохемилуминесцентный анализ, который по диагностическим возможностям не уступал ИФМ.

В настоящее время различные модификации ИФМ в клинической онкологии используются как методы количественного определения ОМ, гормонов и их рецепторов, продукты экспрессии некоторых генов, имеющие клинико-диагностическую или прогностическую ценность, другие макромолекулы, не говоря уже об определении интерферонов и цитокинов. Кроме того, они нашли применение в диагностике таких широко распространенных среди онкологических больных интеркуррентных инфекций, как инфекции, вызванные вирусами герпеса, цитомегалии, гепатита В и С.

Использование названных выше методических подходов позволяет получить результаты, на основании которых можно достаточно объективно судить о состоянии иммунологической реактивности организма онкологических больных и составить представление об иммунологическом статусе конкретного больного, под которым, в клиническом смысле, понимается совокупность различных показателей, отражающих состояние иммунологической реактивности индивида.

В настоящее время число показателей, которые отражают различные стороны иммунного статуса, достигает сотни, однако, в клинике редко используется больше 10, изредка 15 иммунологических показателей, которые в комплексе условно именуются "иммунограммой". Это соответствует "первому" или "второму" уровню оценки иммунного статуса. Она включает: определение относительного количества в периферической крови Т-лимфоцитов, Т-х, Т-с, В-лимфоцитов, ЕКК, митогенной активности Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, уровня иммуноглобулинов и ЦИК.

В более детализированную иммунограмму включают дополнительные показатели, характеризующие функциональную активность иммуноцитов (цитотоксическая активность ЕКК) и определение уровней альфа- и гамма-интерферонов и отдельных цитокинов в крови. Некоторые исследователи рекомендуют использовать определение "иммунобиохимических" показатели, а именно, активности аденозиндезаминазы в иммуноцитах и сыворотке крови, отражающую готовность иммуноцитов к пролиферации и участию в реакциях иммунного ответа. Эти тесты могут дать дополнительную информацию о степени распространенности опухолевого процесса, клинического течения и прогноза заболевания. За последние годы онкоиммунология обогатилась новыми данными об особенностях изменения иммунологического статуса больных злокачественными опухолями и новыми методами их иммунологического обследования. Однако, указанные методы пока не вышли за стены научных лабораторий, а их адаптация для использования в клинической практике пока продолжается.

Сегодня уже известно большинство нарушений функций иммунитета, наиболее характерных для опухолевых заболеваний. Наиболее характерными и клинически значимыми сдвигами в иммунограмме онкологических больных считаются: 1) снижение общего количества Т-лимфоцитов, 2) уменьшение величины "иммунорегуляторного показателя" (отношение количества Т-х и Т-с лимфоцитов), 3) относительное уменьшение количества В-лимфоцитов, 4) снижение количества в крови ЕКК, 5) снижение митогенной активности Т-лимфоцитов в виде угнетения реакции бласттрансформации лимфоцитов, 6) снижение функциональной активности нейтрофилов, 7) снижение цитотоксической активности ЕКК, 8) повышение уровня иммуноглобулинов и, в первую очередь, IgM, 9) снижение уровня интерферонов и повышение уровня фактора некроза опухоли, 10) повышение уровня ЦИК в сыворотке крови, 10) подавление гиперчувствительности замедленного типа и некоторые другие.

Разумеется, что у конкретного больного могут иметься некоторые индивидуальные особенности в изменениях иммунограммы, однако, иммунологически обследовав значительные количества онкологических больных можно убедиться, что для этого контингента больных весьма характерны отмеченные выше изменения.

Основное же клиническое значение иммунологических методов в онкологии состоит в том, что они, позволяя объективно оценивать состояние иммунитета у онкологических больных, открывают возможности как для фармакотерапевтической коррекции обнаруженных иммунологических нарушений, так и для предотвращения их усугубления путем отказа от применения потенциально иммуноотоксических средств терапии. Направленно воздействуя на нарушенные звенья противоопухолевой резистентности и иммунитета с помощью современных селективно-иммуномодулирующих лекарственных препаратов, зачастую, удастся устранить, или, по крайней мере, ослабить их депрессию, и, тем самым, в итоге, добиться повышения эффективности лечения. Именно по этой причине иммунологические методы заняли прочное место в системе комплексного обследования онкологических больных.

Кратко охарактеризовав основные группы лабораторных методов, нашедших, то или иное, применение в клинической онкологии, необходимо вновь подчеркнуть, что, несмотря на наличие большого числа таких методов, ни один из них пока не может претендовать на роль определяющего и надежного способа диагностики опухолевых заболеваний. Это позволяет сделать два основных вывода.

Во-первых, значение большинства лабораторных методов не должно переоцениваться, поскольку ни один из них (исключая гистологическое исследование) не может дать результат, достаточный для постановки окончательного диагноза. Во-вторых, вместе с тем, учитывая трудности в распознавании опухолей внутренних органов, применение лабораторных методов становится весьма полезным, а их совершенствование должно быть признано весьма перспективным.

При этом, только комплексное применение нескольких лабораторно-диагностических подходов и только совместно со всеми другими и, прежде всего, современными инструментальными методами позволяет успешно решать конкретные диагностические задачи, стоящие перед онкологом-клиницистом.

## НА III СЪЕЗДЕ ОНКОЛОГОВ СТРАН СНГ

С 25 по 28 мая 2004 года в столице Республики Беларусь - городе Минске состоялся очередной III съезд онкологов и радиологов стран-участников Содружества Независимых Государств. Азербайджанскую Республику на съезде представляла делегация в составе 12 сотрудников Онкологического научного центра Минздрава Азербайджанской Республики во главе с академиком Алиевым Джамилем Ализ оглы.

Из истории съездов онкологов стран СНГ. После распада СССР в 1994 году была создана "Ассоциация онкологических центров и институтов стран СНГ" - международное научное общество, объединяющее ученых и врачей-онкологов бывших союзных республик. Целью создания ассоциации являлось сохранение и укрепление традиционных научных связей и сотрудничества в области борьбы со злокачественными опухолями. В настоящее время даже самая экономически развитая страна не в состоянии самостоятельно решить проблему профилактики и лечения злокачественных опухолей. Поэтому одним из наиболее действенных путей в решении этой проблемы являются международное сотрудничество и объединение совместных усилий для проведения кооперированных исследований и разработки эффективных программ по лечению рака. Ассоциация онкологических центров и институтов стран СНГ была создана по инициативе выдающего ученого прошлого века, генерального директора Онкологического научного центра Российской Академии Медицинских Наук, ныне покойного академика Николая Николаевича Трапезникова. Необходимо особо отметить, что азербайджанские онкологи и, в частности академик Алиев Д.А., были первыми, кто поддержал идею создания Ассоциации онкологических центров и институтов стран СНГ. В последующем азербайджанские онкологи принимали самое активное участие в разработке устава, программы и организационных структур Ассоциации онкологических центров и институтов. Тогда же на одном из рабочих совещаний было принято решение о проведении один раз в четыре года съездов онкологов стран СНГ. Проведение съездов диктовалось необходимостью регулярного обмена информацией о полученных результатах научных исследований, разработки оптимальных стандартов лечения злокачественных опухолей, определению унифицированных критериев оценки эффективности этого лечения и, самое главное, выборе приоритетных направлений дальнейших исследований в области изучения глубинных механизмов возникновения злокачественных опухолей и борьбы с ними.

I съезд онкологов стран СНГ состоялся в 1996 году в Москве и, во многом, носил организационный характер. На этом съезде всеми участниками было подтверждено стремление и желание к сотрудничеству и разработана долгосрочная программа совместных научных исследований в области борьбы со злокачественными опухолями. II съезд онкологов стран СНГ прошел в 2000 году в Киеве. Основное внимание на II съезде онкологов стран СНГ было уделено вопросам разработки программ профилактики и ранней диагностики злокачественных опухолей.

III съезд онкологов стран СНГ, состоявшийся, как уже отмечалось, с 25 по 28 мая 2004 года, стал, по сути, традиционным. В работе съезда приняли участие около 1500 ученых и врачей-онкологов из стран СНГ, Европы и Северной Америки. Среди них было 40 академиков, 350 докторов медицинских наук и 295 кандидатов медицинских наук. На пленарных и секционных заседаниях III съезда онкологов стран СНГ членами нашей делегации были сделаны обстоятельные доклады о состоянии онкологической службы в Азербайджанской Республике, структуре заболеваемости и смертности, обеспеченности населения врачебными кадрами и онкологическими койками, а также о достижениях азербайджанских ученых в области профилактики, диагностики и лечения злокачественных опухолей. В первую очередь, это касалось результатов органосохраняющих операций и реабилитационных программ при раке молочной железы, эндокринной терапии гормонозависимых опухолей, лечения рака пищевода и легких. В докладах также было сказано о том, что с 1992-1993 годов по настоящее время, то есть вот уже более десяти лет, 10 районов Азербайджанской Республики (Агдамский, Джебраильский, Физулинский, Губатлинский, Лачинский, Зангеланский, Кельбаджарский, Ходжалинский, Шушинский, Ходжавендский) и город Ханкенди оккупированы армянскими вооруженными силами. Это составляет 20% всей территории страны. В результате мы имеем свыше 1 миллиона беженцев, часть из которых по сей день проживает в палаточных городах. Безусловно, все это оказы-

вает серьезное влияние на состояние здравоохранения, в целом, и, в частности, на ее составную часть - онкологическую службу. Кроме того, участникам съезда было также донесено о том, что в результате постоянного внимания к проблеме злокачественных опухолей со стороны Правительства Азербайджанской Республики и Министерства Здравоохранения наш Онкологический научный центр оснащен самой современной диагностической и лечебной аппаратурой.

Обобщив результаты четырехлетней работы, участники съезда пришли к заключению, что, несмотря на достигнутые успехи, смертность от злокачественных опухолей, по-прежнему, устойчиво занимает второе место в общей структуре причин смертности населения. Удельный вес больных с ранними стадиями злокачественных опухолей, при которых реально излечение, составляет немногим более 50%. Основными причинами позднего выявления злокачественных опухолей являются недостаточное использование современных методов диагностики, невысокая эффективность профилактических осмотров населения, ослабленный контроль всех уровней управления здравоохранением за организацией диспансерного наблюдения больных хроническими и предопухолевыми заболеваниями, низкий уровень санитарной культуры населения.

Также вызывает особую озабоченность недостаточный уровень знаний вопросов онкологии врачей основных клинических специальностей и существующая система обучения по данному предмету в высших и средних медицинских учебных заведениях.

В связи с этим, в основу национальных противораковых программ должны быть заложены следующие направления:

Раннее выявление больных злокачественными опухолями;

Разработка и внедрение методов радикального органосохраняющего лечения;

Исследования по расшифровке молекулярно-генетических механизмов, ответственных за инициацию и прогрессию опухолевого роста;

Определение новых мишеней противоопухолевой терапии;

Профилактика рака на генетическом уровне.

Огромный интерес вызвала дискуссия по применению антиэстрогенов (фарестон, тамоксифен) для профилактики рака молочной железы. Были приведены исследования, в которых на фоне профилактического приема антиэстрогенов почти в два раза уменьшилась частота заболеваемости раком молочной железы. В то же время, было отмечено, что в этом вопросе имеется еще очень много неясного, требующего дополнительных многоцентровых исследований.

Проблеме профилактики злокачественных опухолей на съезде уделялось особое внимание. В первую очередь, это было обусловлено тем, что ежегодно в мире от рака умирает около 9 млн. человек. При этом, половина летальных случаев приходится на четыре локализации: рак легкого, желудка, пищевода и печени. Было признано, что наиболее значимыми факторами в развитии рака являются: курение - 30%, качество продуктов и структура питания - 20-50%, вирусные гепатиты - 10-20%. В докладах специалистов приводились следующие данные: 20-30% всех курящих умирает от рака легкого, 25% из них умирает в возрасте от 35 до 65 лет. Прекращение курения оказывает положительный эффект, особенно, если это сделано до 35 лет.

Одной из главных тем съезда была проблема улучшения хирургического лечения и лучевой терапии. Было отмечено, что хирургия становится более консервативной в плане сохранения конечностей и органов.

Впервые в рамках основных тем съезда обсуждались вопросы качества жизни. Это означает, что произошел определенный сдвиг в перспективных направлениях от лечения собственно опухоли в сторону лечения конкретного больного. В частности, приводя результаты лечения больных раком молочной железы, академик Алиев Д.А. сказал: "Сегодня недостаточно вылечить рак. Количество людей, излеченных от рака, с каждым годом становится все больше и больше. И мы должны помочь им жить полноценной жизнью".

III съезд онкологов стран СНГ, учитывая заслуги азербайджанских ученых в развитии онкологии, постановил обратиться к Президенту Азербайджанской Республики с просьбой о разрешении проведения очередного IV съезда онкологов стран СНГ в Азербайджанской Республике.

Р.С.Зейналов, Н.Р.Дадашева

**РЕЦЕНЗИЯ**  
**на монографию "Экспериментальная патология**  
**печени и противоопухолевая резистентность"**

*Монография "Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность" была издана в 2003 г. в Москве под редакцией академика НАН Азербайджана и РАЕН профессора Д.А.Алиева и члена-корреспондента РАЕН профессора Т.А.Семеничкиной.*

*Эта, сравнительно небольшая по объему, книга (всего 140 страниц) посвящена кругу вопросов, представляющих немалый интерес не только для гепатологов и онкологов, но и иммунологов и вирусологов и имеющих как общетеоретическое, так и клиническое значение.*

*В центре научных изысканий, проводимых авторами монографии профессором М.К.Мамедовым и кандидатом биологических наук Н.О.Гудратовым на протяжении более 10 лет, оставалась проблема взаимоотношений опухоли и организма в условиях дисфункции печени. При этом, они подчеркивают, что провести эти экспериментальные исследования их побудила необходимость объяснения ряда феноменов, описанных в ходе клинических наблюдений и, в частности, прямо или косвенно, связанных с широким распространением среди онкологических больных субклинических гепатопатий и трансфузионных вирусных гепатитов. Поэтому важнейшей целью, которую ставили перед собой эти исследователи, было выяснение механизмов, лежащих в основе неблагоприятного влияния гепатитных инфекций и дисфункции печени на течение, а в некоторых случаях - и на отдаленный прогноз онкологических заболеваний.*

*Еще 15 лет назад субклиническая патология печени у онкологических больных составляла малоисследованную область онкологии, в которой многие вопросы оставались без ответа. И, надо отметить, что значительный вклад в изучение субклинических гепатопатий был внесен благодаря усилиям азербайджанских онкологов-клиницистов, результаты клинико-лабораторных наблюдений которых позволили не только глубже осмыслить причины и расширить наши представления о феноменологии и характере развития субклинической патологии печени у онкологических больных, но и приблизиться к пониманию ее клинического значения.*

*Материал же, содержащийся в данной книге, дает возможность понять основные механизмы, посредством которых такая патология печени оказывает влияние на эволюцию онкологических заболеваний.*

*С помощью ряда биохимических и иммунологических методов авторы успешно исследовали на экспериментальных животных особенности влияния опухолевого роста и патологии печени на показатели иммунобиохимического гомеостаза и выяснили ряд новых интересных закономерностей, отражающих особенности взаимосвязи между изменением биохимических и иммунологических показателей, лежащих в основе развития системного влияния опухоли на организм.*

*Полагая, что часть случаев гепатопатии у онкологических больных, прямо или опосредованной, связана с бессимптомно протекающими у них инфекциями, вызванными вирусами гепатитов В и С, авторы оценили характер изменения противоопухолевой резистентности под действием комбинации двух факторов: бессимптомной инфекции и химического гепатотоксического агента. В этом состоит принципиальная новизна подхода к экспериментальному решению данной задачи.*

*На модели подострого, химически индуцированного токсического поражения печени у мышей и сурков авторы впервые показали, что гепатопатия сопровождалась не только угнетением противоопухолевой защиты организма и, в частности, угнетением естественной противоопухолевой резистентности, но и усилением роста первичной опухоли и, соответственно, сокращением продолжительности жизни животных с опухолью.*

*При этом, они показали, что в основе иммунодепрессии лежат более глубокие изменения обмена нуклеиновых кислот и нарушение синтеза ДНК в иммунocyтaх, приводящие к функциональной неспособности клеток. Эти данные имеют важное фундаментальное значение, поскольку способствуют раскрытию тонких связей между метаболизмом нуклеиновых кислот и формированием иммунного ответа в условиях, когда функции печени нарушены.*

*Проведя многочисленные серии экспериментов на животных, авторы исследовали характер влияния на опухолевый процесс и естественную противоопухолевую резистентность и бессимптомной персистентной вирусной инфекции (вызванной арбовирусом у мышей и гепаднавирусом у сурков), как модели субклинических, хронически протекающих инфекций, вызванных гепатотропными вируса-*

ми. В ходе этих исследований удалось оценить вклад указанных инфекций в формирование интегративного угнетающего воздействия на противоопухолевую резистентность и, в итоге, на течение и прогноз неопластического процесса.

И, наконец, ими было показано, что рационально используя вещества, обладающие гепатопротективной и иммуномодулирующей активностью, возможно добиться не только стимуляции противоопухолевой резистентности, но и существенно повысить эффективность противоопухолевой терапии животных с токсическим поражением печени. Эти данные имеют несомненный практический интерес, поскольку не только раскрывают новые возможности поддерживающей терапии онкологических больных, но и указывают наиболее перспективные направления ее развития на современном этапе.

Оценивая монографию, в целом, нельзя не отметить, что по тематике затронутых в ней вопросов она отличается оригинальностью и новизной подходов к решению задач, поставленных клиницистами. Ее научная ценность очевидна, а практическое значение, в первую очередь, состоит в том, что она содержит важную теоретическую информацию, весьма полезную для любого врача, встречающегося с патологией печени у онкологических больных. Экспериментаторы же найдут в ней ответы на многие вопросы, связанные с оптимизацией планирования и проведения исследований и корректной интерпретацией их результатов.

член-корреспондент Российской Академии  
Естественных наук, профессор М.И. Михайлов

\*\*\*

9 июня 2004 г. Решением Конкурсной комиссии по проведению Топчибашиевских чтений, созданной приказом Министра здравоохранения Азербайджанской Республики, почетное звание "Победителя конкурса Топчибашиевских чтений" было присуждено академику НАН Азербайджанской Республики и РАМН, профессору Ахлиману Таптыг оглы АМИРАСЛАНОВУ за цикл многолетних и плодотворных исследований на тему "Разработка и применение в клинической практике методов комплексного лечения остеогенной саркомы".

16 июня 2004 г. на Торжественном совещании, посвященном Дню медицинского работника, проходившем в Большом зале заседаний Азербайджанского медицинского университета, Председатель Конкурсной комиссии Министерства здравоохранения академик А.А.Намазова поздравила его и вручила диплом, удостоверение и Золотой нагрудный знак.

Глава секретариата Конкурсной комиссии  
Минздрава Азербайджанской Республики  
профессор М.К.Мамедов

\*\*\*

28 января 2004 г. академиком (иностранным членом при Президиуме) Российской Академии Естественных наук был избран заместитель директора по научной работе Онкологического научного центра, председатель Фармакологического и Фармакопейного комитета и заместитель председателя Ученого Медицинского совета Минздрава Азербайджанской Республики, вице-президент Международной Энергетической Академии, Лауреат Международной премии А.Куссмауля, доктор медицинских наук, профессор Мурад Кияс оглы Мамедов.

\*\*\*

**"AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA VƏ HƏMMƏRZ ELMLƏR JURNALI"NA  
QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR**

"Azərbaycan onkologiya və həmmərz elmlər jurnalı"nda kliniki, eksperimental, nəzəri onkologiyanın, tibbi radiologiyanın və həmmərz elmlərin aktual məsələlərinə həsr olunmuş azərbaycan, rus və ingilis dillərində orijinal məqalələr, qısa məlumatlar və redaktora məktublar dərc olunur. Bundan başqa, jumalda ancaq onkologiya məsələlərinə aid elmi icmallar (redaksiya heyətinin si-farişi ilə) dərc olunur. Redaktora məktublar ancaq ingilis dilində qəbul edilir və resenziya olunmur : onların məzmununa məs'uliyəti bütövlükdə müəllif özü daşıyır.

1. Məqalələrin və qısa məlumatların əlyazmaları A4 formatlı kağızda 2 nüsxədə aşağıdakı şərtləri nəzərə alaraq çap olunmalıdır : interval -1,0; verəqin sol tərəfində - 3,2 sm, sağ tərəfində - 1,8 sm, aşağı tərəfində - 2,8 sm, yuxarı tərəfində - 2,3 sm boş sahə saxlanılır. Her səhifədə sətir-lerin 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. İfade 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 mətnə ədəbiyyat siyahısındakı verilən rəqəmlərə uyğun ərəb rəqəmləri ilə kvadrat mö'tərizədə verilir. Bütün ixtisar və şərhlər mətnə girdə mö'tərizədə verilir. Formullar ya çap, ya da əlyazma şəklində olmalıdır.

İşlənən 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). Jumalda 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 operasi-on sistemində Times New Roman şrifti ilə - rus və ingilis və TIMES L - azərbaycan variantları üçün; şriftin ölçüləri: mətn üçün 11, ədəbiyyat üçün - 9) və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. Ayrı verəqədə azərbaycan və ya rus dilində yazılmış iş üçün - ingilis dilində qısa xülasə və ingilis dilin-de yazılmış iş üçün - azərbaycan və rus dillərində işin adı və müəlliflərin soyadı göstərilir. Redak-siya heyətinə göndərilən əlyazma bütün müəlliflər tərəfindən imzalanmalıdır.

5. Ayrı verəqədə 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. Jumala qəbul olunmayan əlyazmalar müəllifə ancaq onun xahişi ilə qaytarıla bilər.

Əlyazma 370012, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş., Şərif-zadə küçəsi, 10/43, Onkoloji elmi mərkəz, "Azərbaycan onkologiya və həmmərz elmlər jurnalı"nın məs'ul katibi Baxşəliyeva Nəzifə Ağaalı qızına göndərilməlidir.

Jumalın əldə edilməsi məsələləri barədə göstərilən ünvana müraciət və (99412) 345688 te-lefona zəng etmək olar.



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В "АЗЕРБАЙДЖАНСКОМ ЖУРНАЛЕ ОНКОЛОГИИ И СМЕЖНЫХ НАУК"

В "Азербайджанском журнале онкологии и смежных наук" 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 смежных с ними наук. 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 2-х экземплярах 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 странице. 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 фамилия авторов; 3) название учреждения и ведомства, город.

2. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных введений и повторений. 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 диски с материалами (набранными в операционной системе Windows, шрифт Times New Roman - для русского и английского и TIMES L - для 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 фамилия авторов на азербайджанском и русском языке, 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.

Рукопись направлять по адресу: 370012, Азербайджанская Республика, г.Баку, ул.Шариф-заде, 10/43, Онкологический научный центр, ответственному секретарю редколлегии "Азербайджанского журнала онкологии и смежных наук" Бахшалиевой Назифе Агаали кызы.

По вопросу приобретения журнала можно обращаться по указанному адресу и звонить по телефону (99412) 345688.

## MÜNDƏRİCAT - CONTENTS - ОГЛАВЛЕНИЕ

### İSMALLAR - REVIEWS - ОБЗОРЫ

<b>ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ - ТЕНДЕНЦИЯ ИЛИ НЕОБХОДИМОСТЬ?</b>	
<i>Д.А.Алиев, И.Н.Мусаев, Р.С.Зейналов</i> .....	3
<b>ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</b>	
<i>Д.А.Алиев, Р.С.Зейналов</i> .....	7
<b>ОПУХОЛЕВЫЕ ПРОТЕАЗЫ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ</b>	
<i>А.И.Юсифов</i> .....	14

### ORİJİNAL MƏQALƏR-ORIGINAL ARTICLES-ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<b>СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (IIb - III СТАДИЙ)</b>	
<i>Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров, Ю.Ю.Алиев, Т.А.Наджафов, С.Э.Рагимова, И.К.Казымов, М.М.Мамедов, Ф.Ш.Али-заде</i> .....	22
<b>ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА В СНИЖЕНИИ ЧАСТОТЫ ПОСТОПЕРАЦИОННЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В УСЛОВИЯХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ БЛОКАДОЙ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА (экспериментальное исследование)</b>	
<i>А.А.Абдуллаев</i> .....	26
<b>ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ, БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНОЙ АНГИОФИБРОМой НОСОГЛОТКИ</b>	
<i>Р.М.Рзаев</i> .....	31
<b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОМЕТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ</b>	
<i>Д.А.Алиев, Р.С.Зейналов, Н.Р.Дадашева, И.Н.Мусаев, Д.А.Гасанзаде</i> .....	35
<b>ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ КОСТНЫХ САРКОМ</b>	
<i>Ф.А.Аббасов</i> .....	39
<b>РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ, ИММУНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 29 СЛУЧАЕВ</b>	
<i>Ш.Ш. Османов</i> .....	41
<b>К РЕНГЕНОДИАГНОСТИКЕ ЭНДОФИТНОГО РАКА ЖЕЛУДКА</b>	
<i>Р.Н.Рагимов, Т.Т.Асланов, С.Г.Алиев, С.С.Ватанха, Е.П.Леценко</i> .....	45
<b>UDLAQ XƏRÇƏNGİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ ELEKTRON-AKSEPTOR BİRLƏŞMƏ-KLİONLA BİRGƏ HİPERFRAKSİYALİ ŞÜA MÜALİCƏSİ</b>	
<i>İ.H.İsayev, N.M.Əskerov, E.H.Quliyev, N.X.Həsənov, N.N.Həsənova</i> .....	46
<b>АЛГОРИТМЫ КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ</b>	
<i>Н.Г.Кулиева</i> .....	51
<b>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ</b>	
<i>Д.В.Гули-заде</i> .....	56
<b>BÖYRƏKLƏRİN XOŞXASSƏLİ ŞİŞLƏRİNİN DİAQNOSTİKA VƏ MÜALİCƏSİ</b>	
<i>S.B.İmamverdiyev, R.T.Hüseynzadə</i> .....	61
<b>AZƏRBAYCANDA ƏHALİNİN MƏDƏALTİ VƏZİ XƏRÇƏNGİ İLƏ XƏSTƏLƏNMƏSİ</b>	
<i>A.Y.Qaziyev</i> .....	65

<b>ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ТЕСТ КАК МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЕСТЕСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ</b> <i>М.К.Мамедов, Н.О.Гудратов, А.А.Кадырова</i> .....	68
<b>ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕСИНГЕННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ IN VIVO</b> <i>Н.О.Гудратов, И.Н.Ахмедова, А.А.Кадырова, Н.А.Гамидова</i> .....	73
<b>ALLERQİK RİNİT</b> <i>С.Т.Мөтмөдов, А.А.Ағаева, С.А.Сәферова, Л.Е.Қасимова</i> .....	76
<b>QEYRİ-KLOSTRİDİAL ANAEROB PERİTONİT DƏ SU-DUZ MÜBADİLƏSİNİN VƏ QƏLƏVİ-TURŞU BALANSININ DİNAMİKASI</b> <i>S.Ə.Hüseynov</i> .....	80
<b>ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ</b> <i>Э.А.Алиева</i> .....	83
<b>ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИЕЙ ПРИ ИЗОМЕТРИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ</b> <i>З.К.Рахманов, И.И.Исаев</i> .....	87
<b>ЗАПЫЛЕННОСТЬ ВОЗДУХА СТАНЦИЙ МЕТРОПОЛИТЕНА Г. БАКУ И ЕЕ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА</b> <i>М.А.Казымов, Н.О.Назарова</i> .....	89
<b>YUMŞAQ TOXUMALARIN QEYRİ KLOSTRİDİAL ANAEROB İNFEKSİYALARINDA YARALARIN SANASİYASI</b> <i>E.V.Mirzəyev</i> .....	93
<b>ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНО- ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ</b> <i>А.А.Эюбова, М.К.Керимова</i> .....	95
<b>АНАЛИЗ ОРГАНИЗАЦИИ ПРЕДУПРЕДИТЕЛЬНОГО САНИТАРНОГО НАДЗОРА</b> <i>М.М.Алекберов</i> .....	98
<b>XRONİKİ С НЕРАТİTİNİN MÜALİCƏSİNDƏ SİKLOFERON VƏ REMANTADİNİN BİRLİKDƏ TƏTVİQİNİN EFFEKTLYİ</b> <i>С.Р.İsayev</i> .....	102
<b>УРАТНАЯ НЕФРОПАТИЯ (ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ)</b> <i>Ф.З.Сардарлы</i> .....	104
<b>УЧАСТИЕ СОМАТОСТАТИНА В РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ МОЛОКА</b> <i>Ю.Б.Исмаилов, Н.Р.Дадашева, Р.Х.Кочарли, И.Б.Абдулова</i> .....	111
<b>KOKSTİQODYNİA – KLİNİKA, DİAQNOSTİKA, DİFFERENSİAL DİAQNOSTİKA VƏ MÜASİR MÜALİCƏ TAKTİKASI</b> <i>N.İ.Hüseynov, K.Ə.Hüseynova, N.N.Hüseynova</i> .....	115

#### **QISA MƏ'LUMATLAR-BRIEF COMMUNICATIONS-КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ**

<b>МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМОЙ</b> <i>Ф.А.Аббасов</i> .....	117
<b>ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЖЕЛУДКА, ОПЕРИРОВАННОГО ПО ПОВОДУ РАКА</b> <i>А.Х.Керимов, Э.И.Ибрагимов, А.А.Абдуллаев</i> .....	119
<b>К ВОПРОСУ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОЧКИ</b> <i>В.А.Али-заде, С.С.Калантарлы, Э.Р.Гусейнова</i> .....	121

	<b>ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИГАНТСКИХ ЛИПОМ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА</b>	
8	<i>А.Х.Керимов, А.А.Абдуллаев</i> .....	123
	<b>ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭАС-СОЕДИНЕНИЙ</b>	
13	<i>Ш.М.Бейбутов, Н.Г.Кулиева, Р.Р.Казиева</i> .....	125
16	<b>BARRETT QIDA BORUSU XƏRCƏNGİNİN CİRRANİ MÜALİCƏSİ</b>	
	<i>Ə.A.Soltanov, A.Q.Hətəmov, E.İ.İbrahimov, Ş.Ş.Osmanov, İ.Ə.Əliyev</i> .....	127
20	<b>ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ГОРТАНИ В МУЛЬТИФРАКЦИОННО- ДИНАМИЧЕСКОМ РЕЖИМЕ</b>	
26	<i>И.Г.Исаев, Э.Г. Гулиев, Н.М.Аскеров, Н.Н.Гасанова, Л.Аскерова</i> .....	129
30	<b>ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ СТАТИСТИКИ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ФАКТОРОВ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО</b>	
33	<i>А.А.Солтанов, А.К.Гатамов, Ф.А.Марданлы, Н.Б.Алиева, С.Д.Джафарова, А.М.Гурджиева, Р.М.Мирзоев</i> .....	131
37	<b>ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ КОСТНЫХ САРКОМ И МОРФОГЕНЕЗА</b>	
43	<i>Ф.А.Аббасов</i> .....	133
49	<b>ПРИМЕНЕНИЕ АНТИЭСТРОГЕННОГО ПРЕПАРАТА ФАРЕСТОНА БОЛЬНЫМ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ</b>	
53	<i>А.Х.Керимов, Ф.А.Зейналов</i> .....	133
57	<b>СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗОВ И СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</b>	
63	<i>Т.А.Наджафов</i> .....	135
67	<b>APPLICATION OF THYMOSIN-ALPHA1 IN THE TREATMENT OF PATIENT WITH HODGKIN'S LYMPHOMA: CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL OBSERVATIONS</b>	
73	<i>O.F.Farajev, M.K.Mamedov, A.Y.Aliyev, A.A.Kadyrova, J.M.Akhundova</i> .....	138
77	<b>СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ГЕПАТОПАТИИ У ДЕТЕЙ СОЛИДНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ЛИМФОМАМИ</b>	
83	<i>Л.П.Мамедова, А.Т.Амирасланов</i> .....	139
87	<b>ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ АЗЕРБАЙДЖАНСКИХ ОНКОЛОГОВ</b>	
93	<i>Н.А.Бахшалиева</i> .....	141
97	<b>РЕЗУЛЬТАТЫ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НА НАЛИЧИЕ МАРКЕРОВ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У БОЛЬНЫХ СОЛИДНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ЛИМФОМАМИ</b>	
103	<i>А.А.Рагимов</i> .....	143
107	<b>ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ТРАНСПОРТИРОВКИ БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМОМ ПОЗВОНОЧНИКА</b>	
113	<i>Ш.Ф.Кутиев</i> .....	145
117	<b>АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ</b>	
123	<i>Л.Э.Касумова</i> .....	146
127	<b>РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ</b>	
133	<i>Л.И.Аллахвердиева</i> .....	148
137	<b>OBTURASIÖN BAĐIRSAĐ KEÇMƏMƏZLİYİ İLƏ AĐIRLAŞMIŞ NAZİK BAĐIRSAĐIN FİBROSARKOMASI</b>	
143	<i>Ə.X.Kərimov, Ə.Ə.Abdullayev, F.Ə.Zeynalov</i> .....	150

<b>ПРИМЕНЕНИЕ ВАЗАПРОСТАНА И ВЕРОМАКСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ</b>	151
<i>Т.В.Мехтиева</i>	
<b>АКТИВНОСТЬ НАДФ-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ</b>	154
<i>М.К.Керимова</i>	
<b>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ СТОМАТОПРОТЕКТОРОВ НА ОСНОВЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ</b>	156
<i>Р.А.Ахундова, Д.А.Пириева, С.А.Тагиева, Р.Г.Гашимова, А.Х.Рахимова, Н.Р.Дадашева</i>	
<b>МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ ТРАНСБРОНХИАЛЬНЫХ БИПСИЙ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ</b>	157
<i>С.И.Мустафаева, Ф.Ф.Агаев</i>	
<b>ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ</b>	159
<i>Т.Ш.Мамедова</i>	
<b>REDAKTORA MƏKTUBLAR - LETTERS TO EDITOR - ПИСЬМА РЕДАКТОРУ</b>	161
<b>MÜHAZİRƏLƏR - LECTURES - ЛЕКЦИИ</b>	
<b>КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ОНКОЛОГИИ</b>	162
<i>М.К.Мамедов</i>	
<b>XRONİKA - CHRONICLE - ХРОНИКА</b>	
<b>НА III СЪЕЗДЕ ОНКОЛОГОВ СТРАН СНГ</b>	171
<b>РЕЦЕНЗИЯ</b>	173
<b>ПОЗДРАВЛЕНИЯ</b>	174
<b>ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ</b>	175