

BAHA

ISBN 9952-8075-0-3

***AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA
VƏ HEMATOLOGIYA JURNALI***

**AZERBAIJAN JOURNAL OF
ONCOLOGY AND HEMATOLOGY**



№ 1

2005

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

ONKOLOJİ ELMİ MƏRKƏZ

ONKOLOQLARIN ELMİ CƏMIYYƏTİ

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA VƏ HEMATOLOGIYA JURNALI

*

AZERBAIJAN JOURNAL OF ONCOLOGY AND HEMATOLOGY

*

AZƏRBAYDJANSKİY JURNAL ONKOLOGIYI I GEMATOLOGIYI

*

Yarımlıllık 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

№ 1

2005

ISBN 9952-8075-0-3

© All rights reserved

BAŞ REDAKTOR
Əliyev Cəmil

EDITOR-IN-CHIEF
Aliyev Jamil

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Алиев Д.А.

Baş redaktorun müavini

Deputy of editor-in-chief

Заместитель главного редактора
Мамедов М.К.

Məmmədov Murad

Mamedov Murad

Məs'ul katib

Responsible secretary

Ответственный секретарь

Baxşəliyeva Nəzifə

Bakhshaliyeva Nazifa

Бахшалиева Н.А.

REDAKSIYA HEYYƏTİ

EDITORIAL BOARD

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Rəhimov Rəhim
Cəfərov Rəsim
Əli-zadə Vaqif
Hacıyev Azad
İsayev İsa
Kərimov Əflatun
Kərimov Azər
Mərdanlı Fuad
Zeynalov Rəsim

Rahimov Rahim
Jafarov Rasim
Ali-zadeh Vagif
Hajiyev Azad
Isayev Isa
Kerimov Aflatun
Kerimov Azer
Mardanly Fuad
Zeynalov Rasim

Рагимов Р.Н.
Джафаров Р.Д. †
Али-заде В.А. †
Гаджиев А.Б.
Исаев И.Г. †
Керимов А.Х. †
Керимов А.А.
Марданлы Ф.А. †
Зейналов Р.С.

BAŞ REDAKTORDAN

Hörmətli oxucu! «Azərbaycan onkologiya və həmmərz elmlər jurnalının» ilk nəşrindən artıq 10 il keçmişdir. Jurnalın ilk nüsxəsinin işıq üzü görməsi üçün hələ 1994 ildə ilkin hazırlıq işləri aparılan zaman Respublikamızda tibbə dair yalnız bir jurnal «Azərbaycan tibb jurnalı» nəşr olunurdu. Bu dövrlərdə elmi fəaliyyətlə məşğul olan əməkdaşlar yaxşı xatırlayırlar ki, əldə edilən elmi nəticələrin Respublikadan kənar da dərc edilməsi üçün bir sıra çətinliklərlə üzləşməli olurdular. Məhz bu səbəblər ucbatından Respublikamızda yeni elmi jurnalın meydana gəlməsinə zəmin yarandı.

Zamanın tələbini və mövcud şəraiti nəzərə alaraq, yeni elmi jurnalın yaranması qərara alındı. Burada təkcə onkologiya və tibbi radiologiya deyil, onlarla əlaqəsi olan təbabətin digər sahələrinin elmi nəticələrini dərc etmək imkanı yaradıldı. Bu səbəbdən ona «Azərbaycan onkologiya və həmmərz elmlər jurnalı» adı verildi.

Ötən 10 il ərzində dərc olunmuş cildlərdə 25 elmi icmal, 228 orijinal məqalə, 263 qısa mə'lumat, gənc onkoloqlar üçün nəzərdə tutulmuş onkologiyaya dair 8 məruzə və redaktora 115 məktub işıq üzü görmüşdür. Qeyd etmək istərdim ki, bizim jurnalda dərc olunmuş elmi işlər təkcə respublika alimlərin deyil, Rusiya və MDB-nin və eləcə də bir sıra xarici dövlətlərin onkoloqlarının elmi əsərləri çap olunmuşdur. Bu əsərlər arasında onkologiya ilə əlaqəsi olan həmmərz sahələrə dair bir çox məqalələr dərc olunmuşdur.

Böyük fəxrərlə qeyd etmək istərdim ki, son illər ərzində bizim jurnalın nüfuzu durmadan artmaqdadır, buna misal olaraq, elmi əsərlərin dərc olunması üçün müraciətlərin daim artmasını göstərmək olar. Jurnal Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyası tərəfindən təsdiq olunmuş, dissertasiyaya aid elmi nəticələrin dərc olunma biləcəyi jurnallar siyahısına daxil edilmişdir.

Digər tərəfdən, böyük rəğbətlə qeyd etmək istərdim ki, son illər Respublikamızda bir-birinin ardı ilə müxtəlif sahələrə uyğun bir sıra yeni elmi-tibbi jurnallar yaradılmışdır: Azərbaycan tibb universitetinin «Sağlamlıq», «Хирургия», «Азербайджанский журнал психиатрии», «Биомедицина», «Азербайджанский журнал метаболизма», «Азербайджанский фармацевтический журнал», «Закавказский журнал стоматологии» və «Репродуктология».

Azərbaycan alim və həkimləri tərəfindən aparılan tədqiqatlardan əldə edilən nəticələrin qeyd olunan jurnallarda dərc edilməsi üçün geniş imkanlar yarandığını və, eyni zamanda, bizim jurnala göndərilən, lakin onkologiya ilə bilavasitə əlaqəsi olmayan materialların getdiqə artmasını nəzərə alaraq, bundan sonra jurnalda yalnız onkologiya problemlərinə dair materialları dərc etməyə qərara almışıq. Eyni zamanda, bütün dünyada geniş yayılmış onkologiya və hematologiyanın təbabətinin vahid bir sahəsi kimi birləşməsinə meyilliliyin artmasını əsas götürərək, biz, gələcəkdə onun «Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı» kimi nəşr etdirilməsini qərara aldıq.

Sözsüz ki, jurnalın adının qismən dəyişdirilməsi heç vaxt illər boyu onun nəşrində qazanılmış nüfuzuna xələl gətirməyəcəkdir. Ənənəyə sadıq olaraq, biz gələcəkdə də jurnalın onkologiya və hematologiyanın ən müasir və aktual problemlərinə həsr olunmuş materiallarla zənginləşdirilməsinə səy göstərəcəyik. Xüsusilə qeyd etmək istərdim ki, jurnalımızın gələcəkdə tərkib və eləcə də məzmun etibarilə daim təkmilləşdirilməsi naminə qüvvə və bacarığımızı əsirgəmədən, çalışmaqda tibb elminə layiqli tövhələr bəxş etmək üçün səy göstərəcəyik.

Azərbaycan Respublikası Milli elmlər Akademiyasının
və Rusiya tibb elmləri Akademiyasının akademiki
C.Ə.Əliyev

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Дорогой читатель! Прошло 10 лет с начала регулярного издания «Азербайджанского журнала онкологии и смежных наук».

В 1994 г., когда началась работа по подготовке журнала к изданию, в нашей стране издавался только долгий период остававшийся в одиночестве «Азербайджанский медицинский журнал». Работавшие в тот период научные работники наверняка помнят, как трудно было публиковать результаты научных исследований в журналах, издаваемых за пределами нашей страны. Острый дефицит этих возможностей и стал одним из важных мотивов издания в нашей стране нового научного журнала.

Учитывая это обстоятельство, тогда мы приняли решение издавать журнал, в котором могли бы публиковаться работы не только по онкологии и медицинской радиологии, но и по некоторым другим отраслям медицинской науки, так или иначе, связанным с онкологией. Поэтому он и был назван «Азербайджанским журналом онкологии и смежных наук».

За минувшие 10 лет на его страницах увидели свет 25 научных обзоров, 228 оригинальных статей, 263 кратких сообщения, 8 лекций по онкологии, предназначенных для молодых онкологов, и 115 писем в редакцию. И надо отметить, что в нашем журнале публиковали свои работы не только азербайджанские ученые, но и онкологи России и ряда других стран как СНГ, так и дальнего зарубежья. При этом, среди опубликованных материалов было немало работ, относящихся к категории «смежных» с онкологией.

С удовлетворением отмечу, что за эти годы наш журнал обрел немалую популярность, о чем свидетельствует все возрастающее число работ, направляемых к нам для публикации. Журнал был включен в утвержденный ВАК при Президенте Азербайджанской Республики список журналов, в которых могут публиковаться материалы диссертационных работ.

С другой стороны, нас очень радовало то, что за последние годы в нашей стране появился ряд новых профилированных научно-медицинских журналов. Среди них журнал Азербайджанского медицинского университета «Здоровье», а также такие профильные журналы, как «Хирургия», «Азербайджанский журнал психиатрии», «Биомедицина», «Азербайджанский журнал метаболизма», «Азербайджанский фармацевтический журнал», «Закавказский журнал стоматологии» и «Репродуктология».

С учетом появления в нашей стране больших возможностей для публикации результатов исследований азербайджанских ученых и врачей в этих журналах, и приняв во внимание все возрастающее число направляемых в наш журнал материалов, не имеющих прямого отношения к онкологии, мы приняли решение повысить профилированность журнала и впредь публиковать на его страницах только материалы, имеющие лишь прямое отношение к проблемам онкологии. Поэтому, приняв за основу широко распространенную в мире традицию объединения онкологии и гематологии в единую отрасль медицины, мы решили впредь издавать его под названием «Азербайджанский журнал онкологии и гематологии».

Разумеется, что изменение второй части названия никак не отразится на уже сформировавшемся «лице» журнала и сложившихся традициях его издания. Мы и впредь будем стремиться к тому, чтобы журнал содержал материалы, касающиеся наиболее современных и актуальных проблем онкологии и гематологии.

Хочу особо подчеркнуть и то, что мы не пожалеем своих сил и возможностей для дальнейшего совершенствования нашего журнала как по форме, так и по содержанию, надеясь внести свою посильную лепту в развитие отечественной медицинской науки.

Академик Национальной Академии наук Азербайджанской
Республики и Российской Академии медицинских наук
Д.А. Алиев

БИСФОСФОНАТЫ В ЛЕЧЕНИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ОПУХОЛЬИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ*Д.А.Алиев, Р.С.Зейналов**Онкологический научный центр, г.Баку*

Кости скелета являются «излюбленным» местом, куда метастазируют многие злокачественные опухоли [34,37]. В большинстве случаев метастатическое поражение костей сопровождается труднопереносимым болевым синдромом, патологическими переломами, симптомами гиперкальциемии и сдавлением спинного мозга [1,9,30]. Эти клинические симптомы в значительной степени ответственны за тяжесть состояния больных, а в ряде случаев являются причиной смерти. Перечисленные симптомы обычно наблюдаются при наличии остеолитических метастазов, но могут быть и при генерализованном остеолитическом процессе, развивающемся вследствие эктопической продукции гормонов некоторыми солидными опухолями [31].

Независимо от того, имеет ли место локальный или генерализованный остеолитический процесс, патогенез усиленной костной резорбции обусловлен нарушениями нормального механизма костеобразования. В основе его лежит активизация резорбтивных процессов в костной ткани вследствие «регулирующего» влияния метастатических клеток [8,31].

Ремоделирование костной ткани. Костная ткань характеризуется динамичностью и постоянной перестройкой, имеет высокую васкуляризацию (до 10% сердечного выброса проходит через нее) и не является «мертвой», как это было принято считать раньше [17].

Структура кости представлена органическим и минеральным матриксом, клетками остеобластного ряда (преостеобласты, остеобласты, остециты) и клетками моноцитарного ряда (остеокласты).

Органический матрикс представляет собой очень сложную многокомпонентную, постоянно обновляющуюся структуру. Ее основой являются коллагеновые белки типа I, которые составляют до 88% общей массы органического матрикса. Кроме того, здесь присутствуют неколлагеновые матриксные белки, остеонектин, остеопонин, остеокальцин, протеогликаны, матриксный Gla-протеин, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, фактор роста тромбоцитов, колониестимулирующий фактор роста и другие органические компоненты [17].

Органический матрикс выполняет не только опорную, но и регуляторную функцию. Коллагеновая структура матрикса является фиксированным медиатором, который служит позиционным ориентиром для клеток, влияя на их метаболизм и дифференцировку.

Минеральный матрикс составляет около 65% массы костной ткани и содержит 98% всех неорганических веществ организма (кальций, фосфор, магний, натрий и микроэлементы). Основными компонентами минерального матрикса являются кристаллический гидроксипатит и аморфный фосфат кальция. Строение минерального матрикса тесно связано и определяется структурой органического матрикса [17,22].

Преостеобласты (камбиальные клетки) служат источником остеобластов.

Остеобласты синтезируют основную массу органического матрикса.

Остециты формируют единую сеть костного органа, по которой осуществляется перемещение регуляторов, ионов, метаболитов и т. д.

Остеокласты, являющиеся многоядерными клетками, формирующимися изначально из гематопозитических стволовых клеток, резорбируют костный матрикс.

На дифференцировку остеобластов и остеокластов из клеток предшественников оказывает влияние ряд факторов. В частности, как установлено исследованиями последних лет, на дифференцировку остеобластов существенное влияние оказывают трансформирующие факторы роста- β 1 и 2, фибробластный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста; на дифференцировку остеокластов - интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (TNF- α), интерферон- γ , колониестимулирующие факторы [4,17].

Перестройка, или ремоделирование (разрушение и образование) костной ткани является

циклическим процессом, постоянно и одновременно происходящим в тысячах мест скелета, и, в среднем, полное обновление его у взрослого человека происходит каждые 10 лет [4,17]. Процесс перестройки предполагает определенную последовательность циклических событий, при которых фаза костной резорбции обязательно предшествует фазе костеобразования [17]. По сути, ремоделирование костной ткани есть вариант физиологической регенерации, представляющий собой процесс замены старых, несовершенных структур новыми. Оно является результатом разнонаправленных процессов (формообразовательного и резорбтивного) и протекает попеременно в различных участках. Выделяют поверхностное ремоделирование (в надкостнице и эндосте) и внутреннее (в кортикальном слое и больших трабекулах губчатой кости).

Ремоделирование костной ткани - многоуровневый процесс, представляющий собой цепочку взаимосвязанных событий, ведущих к образованию костной ткани со структурой, определяемой условиями, в которых протекает этот процесс. Различают два вида ремоделирования костной ткани: остеоститарное и остеобластно-остеокластное [17]. Первый вид ремоделирования как более низкий уровень адаптации обеспечивает перестройку костного матрикса только в окружающем остеокит окололакунарном пространстве. Этот вариант ремоделирования не приводит к изменению формы и размеров костного органа, а сказывается только на структуре лакунарного костного матрикса. В отличие от него, остеобластно-остеокластное ремоделирование обеспечивает перестройку всего костного матрикса и изменение не только структуры костного органа, но также его размеров и формы.

В основе современных гипотез, объясняющих механизм его регуляции, лежит предположение о том, что при изменении механических напряжений остеокит модулирует функциональную активность остеобластов и остеокластов [17,22]. Гибель остеокитов создает условия для остеобластно-остеокластного ремоделирования. Выделяют следующие этапы этого процесса:

1. формирование участков активного ремоделирования;
2. резорбция костного матрикса;
3. формирование органического матрикса;
4. формирование минерального матрикса.

Эта последовательность наблюдается на поверхности как кортикальной (компактной), так и табекулярной кости. Фаза активизации остеокластов с последующей резорбцией кости завершается образованием эрозивной полости. Появление в ней мононуклеарных клеток означает переход к следующей фазе цикла перестройки. Эти клетки обладают способностью перемещаться из эрозивной полости и, вероятно, передавать сигнал, который привлекает остеобласты в зону резорбции. Остеобласты направляются к этой области и начинают синтезировать остеобластный матрикс, который затем минерализуется.

Таким образом, кость формируется клетками мезенхимального происхождения - *остеобластами*, синтезирующими и секретирующими органический матрикс [17]. Минерализация матрикса, особенно в остеонах, начинается вскоре после его секреции и продолжается несколько недель. Так как остеобласты продуцируют матрикс, который затем минерализуется, клетки остаются окруженными вновь созданным матриксом и становятся *остеоцитами*, сохраняя связь с кровоснабжением посредством канальцев.

Резорбция кости осуществляется *остеокластами*, являющимися многоядерными клетками, формирующимися изначально из гематопозитических стволовых клеток [17]. Этот процесс происходит в «гребешковых» пространствах, где остеокласты прикрепляются к костному матриксу и формируют специальную фестончатую линию. Минеральные составляющие и органический матрикс элиминируются именно в этом месте. В области фестончатой линии обнаружены протеины, ответственные за создание особой кислой среды в прилежащем экстрацеллюлярном пространстве, которая обеспечивает растворение минеральной части костной ткани [24,25].

Органическая часть костного матрикса резорбируется также в кислой среде, прилежащей к фестончатой линии, с помощью кислых гидролаз вслед за растворением минеральной части.

У здорового взрослого человека скорость резорбции кости, примерно, соответствует скорости образования нового матрикса и его минерализации. Около 500 мг кальция резорбируется из кости ежедневно, что соответствует количеству, участвующему в процессе минерализации. Поэтому суммарные потери кальция в экстрацеллюлярную жидкость приближаются к нулю.

В среднем, в организме взрослого человека содержится около 1-2 кг кальция, 98% которого находится в скелете в виде нерастворенного гидроксиапатита. Содержание кальция в меж-

тканевой 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. В норме у взрослых людей уровень кальция в крови колеблется от 2,2 до 2,6 ммоль/л.

Особенности костного метастазирования. Причины предпочтительного метастазирования злокачественных опухолей в кости, по сравнению с другими тканями и органами, получающими значительно больший объем сердечного выброса, остаются до конца не изученными. Наиболее часто в кости скелета метастазируют рак предстательной и молочной желез, легкого, щитовидной железы, почки (табл. 1) [19,34,37].

Почему при одних опухолях наблюдается метастатическое поражение костей, а при других нет? Почему у одних больных имеются метастазы в костях, а у других нет? До последнего времени однозначного ответа на эти вопросы не было.

Исторически этот вопрос волновал врачей и исследователей давно. Современные теории, объясняющие столь высокую тропность метастазов злокачественных опухолей к костной ткани, основаны на гипотезе «семян и почвы», предложенной Stephen Paget более 100 лет назад. В 1889 году S. Paget высказал предположение, что рост метастазов является, по существу, подобным росту «зерна» в определенной микросреде («почве») и клинически выявляемые метастазы развиваются только в том случае, если «зерно и почва» совместимы. Излагая свою модель формирования костных метастазов на примере рака молочной железы, S. Paget отметил: «Для меня вполне очевидно, что при раке молочной железы кости поражаются специальным путем, который не может быть объяснен только одной теорией опухолевой «эмболизации». Он полагал, что именно свойства тканей, в которых развиваются метастазы, были определяющими в этом процессе.

Таблица 1. Частота метастазов в кости при опухолях различных локализаций

Локализация костных метастазов	Частота костных метастазов в %
Молочная железа	47-85
Предстательная железа	54-85
Легкие	32-64
Щитовидная железа	28-60
Почка	33-60
Шейка матки	50
Мочевой пузырь	42
Печень	16
Яичники	9
Пищевод	5-7
Прямая кишка	8-13

Спустя сорок лет, Ewing опроверг гипотезу S. Paget, высказав предположение, что образование метастазов контролируется чисто механическими факторами (анатомические структуры сосудистой системы) [11]. Однако, позже была предложена другая концепция метастазирования. В соответствии с этой концепцией, регионарное метастатическое поражение связано с анатомическими и механическими условиями, такими, как эфферентная венозная циркуляция или лимфатический дренаж в регионарные лимфатические узлы, а отдаленное метастазирование, в первую очередь, является продуктом взаимодействия опухоли и организма. Последующие анатомические исследования внесли значительный вклад в понимание процесса метастазирования в скелет и подтвердили эту концепцию [10,11].

Высокая частота костных метастазов без поражения легких способствовала изучению путей распространения опухолевых клеток из первичной опухоли в кости скелета. Отсутствие легочных метастазов при наличии метастазов в кости наводит на мысль, что опухолевые клетки, проходя через легочную ткань, не задерживаются там, а попадают в циркуляторное русло.

Batson попытался объяснить механизм метастазирования в кости с учетом позвоночного венозного сплетения. На примере рака молочной железы он наглядно продемонстрировал в

эксперименте на животных и на клиническом материале, что венозная кровь оттекает от молочной железы не только через систему полых вен, но и напрямую, через позвоночное венозное сплетение [5]. Эти исследования, а также дальнейшие работы Watson'a, посвященные изучению распространенной сети сосудов, лишенных клапанов, объясняют тот факт, что рак молочной железы наиболее часто метастазирует в осевой скелет: позвоночник, проксимальную часть бедренной и плечевой костей, кости таза, ребра, грудину (табл.2) [6]. По этим сосудам (эпидуральные, паравертебральные вены, вены торакоабдоминальной стенки, а также головы и шеи) кровь движется под низким давлением. Кроме того, в этой системе кровь постоянно подвергается задержке и смене направления тока. Вертебральная венозная система связана с системой печеночной, легочной и полых вен, что делает возможным распространение опухолевых клеток в отдаленные органы.

Таблица 2. Локализация метастазов рака молочной железы в кости скелета

Локализация метастазов	Частота поражения в %
Поясничный отдел позвоночника	59
Грудной отдел позвоночника	57
Кости таза	49
Ребра	30
Бедренная кость	24
Череп	20
Шейный отдел позвоночника	17
Плечевая кость	13
Другие отделы скелета	3

Следовательно, метастазы распространяются преимущественно по оси скелета, что отчасти может быть объяснено анатомически. Опухолевые клетки шунтируют малый круг кровообращения через венознодорожные сплетения Watson'a. Эти сплетения характеризуются низким давлением, отсутствием клапанов и расположены в позвоночнике, черепе, плечевом и тазовом поясах. Клетка, попавшая в капилляры костного мозга, может легко мигрировать в кость из-за отсутствия в этих капиллярах базальной мембраны [10,11].

Однако, только присутствия опухолевой клетки в сосудах костного мозга недостаточно. Для развития собственно метастатического очага необходимы еще определенные биологические условия. Известно, что синусоидальная структура внутри костного мозга создает более благоприятные условия для образования метастатических очагов, чем простая артериовенозная капиллярная сеть. Однако селезенка, также имеющая синусоидальную структуру, только в редких случаях поражается метастазами. Следовательно, первостепенное значение для развития отдаленных метастазов играет среда, которая окружает опухолевые клетки.

Одним из известных в настоящее время факторов, влияющих на процесс метастазирования в кости, является повышенная экспрессия паратгормонподобного белка (PTHrP), который как паратгормон способен активизировать костный обмен [11,31,33]. О важнейшей роли в метастатическом процессе этого белка свидетельствуют экспериментальные данные с использованием нейтрализующих его антител. Их введение позволяет значительно снизить частоту появления остеолитических костных метастазов у экспериментальных животных.

Клеточные линии рака молочной железы, в частности H-31, способны вырабатывать протеолитические вещества, такие, как коллагеназа, β -3-интегрин, разрушающие слой остеонитов и, тем самым, способствующие проникновению опухолевых клеток в кость [14,32]. Установлено также, что эстрогенрецепторположительная клеточная линия рака молочной железы MCF-7 приобретает более агрессивный фенотип после фиксации на внеклеточной костной матрице [27,31]. Это происходит вследствие того, что клеточная костная линия SaOs-2 секретирует факторы, стимулирующие выработку клетками MCF-7 активатора плазминогена урокиназного типа, играющего ключевую роль в процессах инвазии и метастазирования [12,15].

Скопление опухолевых клеток в костях может происходить в результате притяжения их за счет высвобождения факторов хемотаксиса из нормального костного матрикса. Эти фак-

торы включают фрагменты коллагена I типа и остеокальцин, а также тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [31].

Существенную роль в процессах метастазирования в кости играет экспрессия некоторых генов. В частности, повышенная экспрессия гена Nm23 приводит к меньшему воздействию на метастатические клетки субстанций, способствующих хемотаксису, например, инсулиноподобного фактора роста (IGFs). Кроме того, повышенная экспрессия гена Nm23 приводит к уменьшению колонизации поля опухолевыми клетками, которая, в свою очередь, может усиливаться при повышенной экспрессии трансформирующего фактора роста β (TGF- β). В то же время, агрессивные клеточные линии вызывают уменьшение экспрессии гена Nm23 [31].

Таким образом, в настоящее время очевидно, что микросреда в отдельном органе оказывает влияние (позитивное или негативное) на биологическое «поведение» метастатических опухолевых клеток, включая ангиогенез и клеточную пролиферацию. И, следовательно, подтверждается гениальное предположение, сделанное S. Paget ещё в XIX веке.

Каков же механизм костной резорбции при метастатическом поражении скелета? Являются ли опухолевые клетки непосредственной причиной разрушения костной ткани или их действие проявляется опосредованно, через какие-то факторы?

В настоящее время общепринятым считается, что опухоль-индуцированный остеолит происходит вследствие повышенной активности остеокластов и что влияние опухолевых клеток на этот процесс является опосредованным [31]. Результаты морфологических исследований биоптатов литических костных метастазов показывают, что, по сравнению со здоровыми участками костной ткани, в очагах поражения костная резорбция сопровождается увеличением числа остеокластов и повышением их активности [24,25,26,31,36]. Эти исследования подтверждают тот факт, что при метастатическом поражении разрушение костной ткани происходит, в первую очередь, собственными клетками кости, а не опухолевыми клетками. При этом, в костной микросреде опухолевые клетки выделяют факторы, стимулирующие пролиферацию и активность остеокластов. Эти факторы представлены простагландинами, цитокинами и различными факторами роста [25,31]. Их местное высвобождение в костной микросреде из опухолевых клеток приводит к увеличению числа остеокластов, ответственных за остеолит.

К цитокинам, ответственным за пролиферацию и активность остеокластов, относятся интерлейкин-1 α и - β (IL-1 α , IL-1 β) и интерлейкин-6 (IL-6) [13]. Исследованиями последних лет установлено, что обе группы цитокинов могут играть важную роль в патогенезе костной резорбции и гиперкальциемии у больных с миеломой и некоторыми видами злокачественных лимфом [8,25,31].

Наряду с цитокинами, существенное значение в механизме опухоли-индуцированной костной резорбции играют фактор некроза опухоли (TNF- α и - β) и гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [27,31,34].

Фактор некроза опухоли (TNF- α) индуцирует выработку интерлейкина 1 и считается частично ответственным за системное увеличение костной резорбции и подавление костной формации при некоторых солидных опухолях. У большинства больных с генерализованным остеолитом и гиперкальциемией наблюдается повышенный уровень циркулирующего иммунореактивного TNF- α [23,31].

К другой группе медиаторов, играющих важную роль в процессах разрушения кости при остеолитических поражениях относятся факторы роста: эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующие факторы роста (TGF- α , TGF- β) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Факторы роста представляют собой группу белков, вырабатываемых как нормальной, так и опухолевой тканями. Изначально они были идентифицированы из-за их способности стимулировать клеточную пролиферацию в культуре тканей [25,31]. В настоящее время достоверно известно, что эти факторы роста стимулируют костную резорбцию как через простагландинзависимые механизмы, так и за счет реализации непростогландинмедиаторных путей [19,31].

Остается открытым вопрос: всегда ли факторы роста вырабатываются в количествах, достаточных для костной резорбции и гиперкальциемии.

Таким образом, основной причиной костной резорбции при метастатическом поражении скелета является повышение активности остеокластов, обусловленное медиаторами, продуцируемыми опухолевыми клетками. Однако, наряду с этим, может иметь место и пря-

мое разрушение костной ткани опухолевыми клетками в результате секреции коллагеназы и других ферментов. Так, например, в случае остеолитических метастазов опухолевые клетки часто обнаруживаются в местах резорбции на костной поверхности. Данный факт наводит на мысль, что опухолевые клетки могут быть напрямую ответственными за костную резорбцию в местах их локализации. Результаты экспериментов, в которых опухолевые клетки рака молочной железы непосредственно разрушали костную ткань *in vitro*, подтверждают эти предположения [14,20,25]. В частности, было показано, что некоторые клеточные линии рака молочной железы, включая MCF-7, могут вырабатывать остеотропные факторы, способные разрушать костную ткань вокруг метастазов. К таким факторам относятся: TNF- α , TNF- β , EGF, PTH-rP и простагландины [20,25].

Последующие исследования показали, что другие клеточные продукты рака молочной железы прокатепсин D и лизосомальный фермент коллагеназа играют ведущую роль в локальной стимуляции костной резорбции вокруг метастазов [10,11,13]. Коллагеназа, секретируемая в большом количестве клеточной линией MCF-7, находится под контролем эстрогенов. Активная форма этого фермента стимулирует костную резорбцию *in vitro*, что связано с протеолизом коллагеновых цепочек и с активацией TNF- β [15].

Следует отметить, что прямой остеолит костной ткани опухолевыми клетками происходит весьма редко и, в основном, на поздних стадиях заболевания.

Механизм развития остеобластических метастазов малоизучен. Тем не менее, известно, что, при этом, происходит образование новой костной ткани вокруг опухолевых клеток на поверхности трабекул. Однако, уже сейчас очевидно, что происходит не только костеобразование, но имеет место и процесс остеолита. Доказательством этого является повышение уровня известных маркеров костной резорбции (общий и ионизированный кальций, неорганические фосфаты, щелочная и кислая фосфатаза, остеокальцин, паратиреоидный гормон, кальцитонин, оксипролин, карбокси- и аминоктерминальные пептиды проколлагена I типа: N-телопептид, C-телопептид, пиридинолин и диоксипиридинолин), практически, при всех случаях остеобластических метастазов [25]. Из отдельных факторов, стимулирующих этот процесс, следует указать эндотелеин-1, который является сильным митогенным фактором для остеобластов и продуцируется в больших количествах нормальным эпителием предстательной железы [25,31].

Костеобразование при остеобластических метастазах носит патологический характер, и плотность образующейся костной ткани может быть выше нормальной. Подобное увеличение плотности рентгенологически может симулировать остеосклероз.

Остеолитические метастазы с деструкцией костного матрикса могут сопровождаться гиперкальциемией, гиперкальциурией и увеличением экскреции гидроксипролин-содержащих пептидов [22]. При этом, уровень щелочной фосфатазы в сыворотке бывает нормальным или слегка повышенным. Остеобластические метастазы вызывают выраженное повышение щелочной фосфатазы и могут сопровождаться гипокальциемией. Следует отметить, что при некоторых костных метастазах (например, рака молочной железы) может быть фаза, при которой преобладает остеолит с гиперкальциурией, гиперкальциемией и нормальным уровнем щелочной фосфатазы. Однако, вслед за этим наступает фаза с высоким уровнем щелочной фосфатазы и появлением очагов склероза.

Особенности метастатического поражения костей скелета приведены в таблице 3.

Таблица 3. Особенности костных метастазов при некоторых локализациях злокачественных опухолей

Локализация опухоли	Остеолитические метастазы	Остеобластические метастазы
Рак молочной железы	+	+
Рак предстательной железы	-	+
Болезнь Ходжкина	+	-
Неходжкинские лимфомы	+	-

Гиперкальциемия, наряду с костной деструкцией, является важнейшим осложнением метастазов в кости, характерным, преимущественно, для остеолитического варианта [2,24,25,26].

Гиперкальциемия, по данным литературы, наблюдается у 10-15% больных злокачественными опухолями. Несколько чаще она бывает при раке молочной железы (30-40%) и раке легкого (20%) [23]. Интересным является то, что три локализации (рак молочной железы, легкого и мочевого пузыря) ответственны более чем за половину всех случаев гиперкальциемии, регистрируемых у больных со злокачественными опухолями.

Истинная частота гиперкальциемии, по-видимому, значительно выше, чем приводится в литературных источниках. Это связано с тем, что в обычной клинической практике электролитный мониторинг у больных с множественными костными метастазами проводится редко. А характерный для гиперкальциемии симптомокомплекс у терминальных больных часто расценивается как «прогрессирование основного заболевания».

Клиническая картина гиперкальциемии включает слабость, депрессию, психические нарушения, мышечную слабость, атаксию, тошноту, рвоту, запоры, гипотонию, полиурию, нарушения на ЭКГ (укорочение интервала QT) и у некоторых больных - аритмии [22,35]. Гиперкальциемия и гиперкальциурия оказывают негативное влияние на почечную функцию и приводят, в первую очередь, к нарушению способности концентрировать мочу (полиурия). Вследствие этого уменьшается объем внеклеточной жидкости (дегидратация), что, в свою очередь, усугубляет нарушенную клубочковую фильтрацию и завершается развитием выраженных морфологических изменений [16]. Если не проводится коррекция гиперкальциемии, последовательно развиваются дегидратация, почечная недостаточность, кома и смерть.

Наличие или отсутствие клинических симптомов, а также их выраженность не всегда зависят от степени гиперкальциемии. В основном, клинические симптомы появляются при уровне кальция в сыворотке выше 2,9-3,0 ммоль/л, но в ряде случаев даже при таком уровне кальция клиническая симптоматика может отсутствовать. Гиперкальциемию при показателях кальция в сыворотке крови 3,7 ммоль/л или выше принято считать тяжелой и требующей неотложного лечения. Когда уровень кальция в сыворотке крови достигает 3,7-4,5 ммоль/л или выше развивается кома и остановка сердца.

Одним из первых объяснений причин индукции гуморальной гиперкальциемии было предположение о повышенной экспрессии опухолевой тканью эктопического паратиреоидного гормона – паратгормона (PTH) [20,31]. Это предположение основывалось на схожести клинической картины между синдромом опухоль-индуцированной гиперкальциемии и первичным гиперпаратиреоидизмом. Оба эти состояния характеризуются усиленной почечной реабсорбцией кальция и повышенной экскрецией циклического аденозинмонофосфата. Кроме того, при этом, наблюдаются гипофосфатемия, обусловленная снижением почечной реабсорбции фосфата, и системное усиление активности остеокластов [8,23].

Однако, многочисленные исследования не подтвердили этого предположения. Более того, было установлено, что у больных с опухоль-индуцированной гиперкальциемией концентрация PTH в образцах плазмы и опухолевых тканях оставалась низкой или, вообще, не определялась [8,23].

Позже из опухолей, ассоциированных с гиперкальциемией, были выделены белки, которые в эксперименте усиливали активность аденилат циклазы в костях и клетках почки и, как паратгормон, были способны активизировать костный обмен. Хотя эти белки отличались от PTH, их биологические эффекты были схожи и сводились к тому, что они были способны связываться с PTH-рецепторами *in vitro*. Исследования образцов плазмы больных с гиперкальциемией, обусловленной различными локализациями злокачественных опухолей, также подтвердили паратгормоноподобную активность этих белков [23,31].

Дальнейшие исследования позволили идентифицировать один из этих белков и установить его некоторую структурную схожесть с PTH в последовательности расположения аминокислот (8 из первых 13 аминокислот были идентичными) [31]. Из-за структурного и функционального сходства с PTH этот белок был назван паратгормоноподобным белком (PTHrP).

В настоящее время достоверно установлено, что повышенная экспрессия PTHrP является одним из наиболее важных факторов, индуцирующих при некоторых солидных опухолях разрушение костной ткани и гиперкальциемию. Введение синтетического PTHrP экспериментальным животным вызывает у них усиление остеокластной костной резорбции и воспроиз-

водит большинство биохимических изменений, наблюдающихся при опухоль-индуцированной гиперкальциемии [18,23].

Повышенная экспрессия этого белка установлена при раке молочной железы, плоскоклеточном раке легкого и почечноклеточном раке [23]. Опухоли этих локализаций с повышенной экспрессией РТНгР значительно чаще метастазируют в кости, чем в другие органы и ткани [18]. Этот интересный факт может быть использован для прогнозирования метастазов в кости, их ранней диагностики и проведения профилактического лечения.

Таким образом, РТНгР, по-видимому, является основным медиатором гиперкальциемии и усиленной костной резорбции при злокачественных опухолях. В то же время, следует признать, что существуют и другие факторы, принимающие участие в этих процессах. Так, например, в ряде случаев высокий уровень кальция в крови, вызванный в эксперименте у животных трансплантацией РТНгР-продуцирующей опухолью, после введения нейтрализующих антител к РТНгР не полностью нормализуется [20,31]. Результаты этих экспериментов подтверждают существование других факторов, продуцируемых злокачественными опухолями и ответственных за разрушение костной ткани и синдром гиперкальциемии.

К одним из таких факторов можно отнести простагландины Е. Простагландины Е начали рассматривать как возможные гуморальные факторы гиперкальциемии уже вскоре после того, как была открыта их способность вызывать костную резорбцию [20]. Первоначальные исследования показали, что культуры клеток ряда опухолей животных, ассоциированных с гиперкальциемией, вырабатывают в большом количестве простагландины и, что *in vitro* остеорезорбирующая активность этих опухолей подавляется ингибиторами синтеза простагландинов [31]. Однако, попытки вызвать в эксперименте гиперкальциемию введением простагландина Е (за исключением больших доз) потерпели неудачу. Не исключено, что это могло быть связано с быстрым распадом простагландинов на метаболиты, обладающих слабым остеорезорбирующим эффектом. Более того, последующие клинические исследования показали слабую корреляцию между уровнем циркулирующих простагландинов и уровнем кальция в крови у онкологических больных [23]. В клинической практике ингибиторы синтеза простагландинов также оказались неэффективными в лечении гиперкальциемии, вызванной опухоль-индуцированным остеолитом [35].

Бисфосфонаты. В последнее десятилетие наряду с традиционными методами противоопухолевого лечения в клинической онкологии все более прочные позиции занимает поддерживающая терапия, позволяющая в значительной степени уменьшить степень проявления тяжелых осложнений, обусловленных распространенным опухолевым процессом и, тем самым, повысить качество жизни онкологических больных. Несомненные перспективы в паллиативном лечении больных с метастазами в кости открывает использование бисфосфонатов в связи с их выраженной способностью ингибировать на длительное время костную резорбцию. Несмотря на то, что лечение этими препаратами не является собственно цитотоксическим и не направлено непосредственно на подавление роста 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 при его метастатическом поражении. В первую очередь, это касается патологических переломов и гиперкальциемии при остеолитических поражениях костей, например, у больных с миеломной болезнью или с костными метастазами рака молочной железы [2,7,16,29].

Бисфосфонаты являются аналогами пирофосфата. Однако, в отличие от последнего, имеющего в химической структуре Р-О-Р связь, все бисфосфонаты характеризуются наличием Р-С-Р 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 [2].

По своим физико-химическим свойствам бисфосфонаты очень похожи на пирофосфат. Они ингибируют преципитацию фосфата кальция из раствора, задерживают образование 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.

В случаях остеолита с резорбцией костной ткани и растворением минеральной части матрикса бифосфонаты высвобождаются в окружающие ткани, образуя местно очень высокую концентрацию. Они захватываются из межклеточной жидкости остеокластами, ответственными за разрушение кости. В результате этого число остеокластов значительно уменьшается, изменяются их морфологические свойства и, что самое главное, снижается их способность вызывать костную резорбцию. Так реализуется уникальная способность бифосфонатов ингибировать активность остеокластов, следствием чего является уменьшение или полное прекращение разрушения костной ткани. Следует также отметить, что бифосфонаты характеризуются продолжительной активностью. Они обладают возможностью депонироваться в минеральной части костного матрикса и длительное время сохранять свое действие даже после прекращения лечения [7,24].

Таким образом, главным эффектом бифосфонатов является их способность ингибировать индуцированную остеокластами костную резорбцию и кальцификацию. В эксперименте на животных бифосфонаты (в частности, клодронат) подавляли аортальную и почечную кальцификацию, вызванную введением высоких доз витамина D, и предупреждали периартикулярную кальцификацию и суставные изменения при индуцированном артрите.

В культуре тканей бифосфонаты подавляют резорбцию кости и предупреждают остеолит, вызванный паратиреоидным гормоном, витамином D, простагландинами, цитокинами, кортико-стероидами и длительной иммобилизацией [7,16].

Ранее считалось, что этот эффект обусловлен ингибированием растворения кристаллов минерализованного костного матрикса. Однако, исследования последних лет показали, что бифосфонаты способны непосредственно уменьшать количество остеокластов и снижать их функциональную активность. Механизм этого действия не совсем ясен. Согласно одной из гипотез, активность остеокластов ингибируется после захвата ими бифосфонатов при резорбции костной ткани. Содержащие азот бифосфонаты обладают возможностью ингибировать метаболический путь мевалоновой кислоты в остеокластах, который необходим им для ответа на такие стимулы, как повышенная экспрессия паратгормоноподобного белка (PTHrP) [16]. На экспериментальной модели мышцей с развитием спонтанных метастазов в кости было показано, что на фоне введения бифосфонатов значительно уменьшалась частота развития остеолитических поражений и увеличивалась активность апоптоза остеокластов [16]. Ингибирование активности остеокластов и индукция апоптоза остеокластов представляют собой два возможных механизма, посредством которых бифосфонаты могут тормозить колонизацию костной ткани опухолевыми клетками. Другие возможные механизмы включают ингибирование адгезии опухолевых клеток к костным структурам и апоптоз опухолевых клеток. Такой механизм находит подтверждение в том, что эффект бифосфонатов наблюдается не сразу после введения как, например, при применении кальцитонина, а только спустя 48 часов и резорбция костной ткани блокируется, несмотря на увеличение числа остеокластов.

Эти данные легли в основу предположения о том, что раннее и более интенсивное применение бифосфонатов может существенно повлиять на естественное развитие заболевания. Предварительные результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что бифосфонаты могут замедлять прогрессирование метастазов в костях и даже предотвращать развитие метастазов в кости у больных раком молочной железы [3, 16,27].

Согласно другой гипотезе, бифосфонаты ингибируют остеокласты путем снижения секреции специфических стимуляторов этих клеток остеобластами и, следовательно, остеобласты являются основной мишенью этих препаратов [2,16].

Таким образом, схематически механизм действия бифосфонатов можно представить следующим образом. Бифосфонаты:

- проникают в костную ткань и взаимодействуют с кристаллами гидроксиапатита;
- концентрируются вокруг остеокластов, создавая, тем самым, высокую концентрацию в лакунах резорбции;
- захватываются остеокластами и нарушают формирование цитоскелета, необходимого для прикрепления остеокласта к костной ткани;
- снижают секрецию лизосомальных ферментов остеокластами;

- увеличивают апоптоз остеокластов, что подтверждается появлением морфологических изменений в клетке и структуре ядра;
- одновременно отмечается потеря клетками-предшественниками остеокластов способности дифференцировки и созревания, что приводит к уменьшению числа остеокластов;
- подавляют передачу межклеточных сигналов и процессов передачи сигналов;
- ингибируют миграцию остеокластов и адгезию опухолевых клеток;
- воздействуют на остеобласты и макрофаги в зоне костной резорбции, ингибируя синтез факторов, стимулирующих функциональную активность остеокластов.

Всего за последние 30 лет в предклинических испытаниях было оценено более 300 бисфосфонатов. Все бисфосфонаты характеризуются наличием бисфосфоновой структуры, обеспечивающей активное связывание с костным матриксом, и боковой цепи, определяющей особенности механизма действия, спектр лечебных и побочных эффектов.

Первое поколение бисфосфонатов - этидронат, клодронат и тилудронат - не содержат в своей структуре атома азота. В сравнении с ними, второе поколение бисфосфонатов - памидронат, алендронат, содержат в своей молекуле один атом азота и обладают большей потенцией в ингибировании костной резорбции. Третье поколение бисфосфонатов (резидронат, ибандронат и золендронат) представляют собой гетероциклические азотсодержащие соединения с двумя атомами азота и имидазольным кольцом в боковой цепочке. По сравнению с первым и вторым поколениями, эти бисфосфонаты обладают значительно большим антирезорбтивным действием и демонстрируют лучший терапевтический эффект. Условные показатели антирезорбтивной активности различных бисфосфонатов, применяемых в клинической практике, приведены в таблице 4.

Таблица 4. Антирезорбтивная активность бисфосфонатов

Антирезорбтивная активность бисфосфонатов	Показатель антирезорбтивной активности
Этидронат	1
Клодронат	10
Памидронат	100
Алендронат	1000
Ибандронат	10000
Золендронат	100000

Несмотря на различия в молекулярном строении, особенно между бисфосфонатами первого поколения (не содержащими атом азота) и бисфосфонатами третьего поколения (содержащими атом азота), предполагают, что процесс ингибирования костной резорбции у всех этих препаратов одинаков.

Основными показаниями к назначению бисфосфонатов являются метастазы злокачественных опухолей в кости остеолитического характера и обусловленные ими осложнения:

- лечение и профилактика гиперкальцемии;
- лечение и профилактика болевого синдрома;
- профилактика деформаций и патологических переломов костей.

Кроме того, бисфосфонаты могут успешно использоваться во вспомогательной терапии остеопороза различного генеза. Следует также отметить, что при лечении злокачественных опухолей бисфосфонаты не являются альтернативной цитостатической терапией (химиотерапии и/или гормонотерапии) и применяются независимо от нее [27].

В таблице 5 приведены рекомендуемые дозы и режимы введения бисфосфонатов, наиболее часто используемых в клинической практике.

Большинство используемых в настоящее время бисфосфонатов могут применяться как перорально, так и внутривенно. Однако, пероральная биодоступность любого из имеющихся бисфосфонатов остается ограниченной. В целом, только небольшой процент пероральной дозы может абсорбироваться из желудочно-кишечного тракта. При этом, прием жидкости и пищи оказывает значительное влияние на абсорбцию препарата и снижает ее до минимального уровня. Назначение высо-

ких пероральных доз бисфосфонатов для достижения необходимого уровня вызывает серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и повышение костной минерализации. Другой причиной недостаточной эффективности пероральных бисфосфонатов, по сравнению с инъекционными формами, может быть различие в режимах введения препаратов. По-видимому, продолжительное введение малых доз пероральных бисфосфонатов менее эффективно, чем высокие прерыв-

Таблица 5. Рекомендуемые дозы и режимы введения бисфосфонатов

Бисфосфонаты	Рекомендуемые дозы и режим введения	Интервал между введениями	Длительность приема
Клодронат (и.ф.)*	300 мг в/венно/сутки в течение 5-10 дней или 1500 мг в/венно/сутки однократно	4 недели	не менее 24 месяцев
Клодронат (о.ф.)**	1600 мг/сутки, внутрь	ежедневный прием	не менее 12 месяцев
Памидронат (и.ф.)*	60-90 мг/сутки в/венно однократно	4 недели	не менее 24 месяцев
Алендронат (о.ф.)**	2,5; 5; 10; 40 мг/сутки, внутрь	ежедневный прием	не менее 12 месяцев
Ибандронат (и.ф.)*	2-4 мг/сутки в/венно однократно	4 недели	не менее 24 месяцев
Золендронат (и.ф.)*	4 мг/сутки в/венно однократно	4 недели	не менее 24 месяцев

Примечания * - инъекционная форма

** - оральная форма

вистые дозировки инъекционных форм. В связи с этим, применение пероральных форм бисфосфонатов в настоящее время носит весьма ограниченный характер [28].

Внутривенные инфузии бисфосфонатов, как правило, хорошо переносятся большинством больных. Самыми частыми побочными эффектами терапии бисфосфонатами являются гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгии, миалгии и боли в костях), повышенная утомляемость, желудочно-кишечные реакции, анемия, слабость, одышка и отеки. Однако, перечисленные побочные эффекты, как правило, не носят выраженный характер, не требуют специальной коррекции и быстро проходят.

В последние годы лечебные возможности бисфосфонатов изучаются во многих клинических исследованиях, результаты которых иногда достаточно противоречивы. Необходимость терапии бисфосфонатами при вспомогательном лечении злокачественных опухолей ряда локализаций (рак молочной железы, простаты, миеломная болезнь и др.) уже доказана. В то же время, остаются открытыми и нерешенными вопросы в отношении выбора оптимального препарата, дозы и режима введения. Остаются неясными и сроки продолжительности лечения. В частности, результаты последних исследований указывают на то, что 2 года являются недостаточным сроком продолжительности лечения бисфосфонатами.

В связи с этим, практическими врачами могут быть использованы рекомендации ASCO (2003 год) по применению бисфосфонатов [21]:

- Остеолитические метастазы – показано применение бисфосфонатов наряду с химиотерапией или гормонотерапией;
- Болевой синдром и данные компьютерной томографии или ядерно-магнитной резонансной томографии, подтверждающие наличие метастазов в кости даже при отсутствии рентгенологических доказательств поражения скелета – целесообразно проведение терапии бисфосфонатами;
- Продолжительность лечения бисфосфонатами – рекомендуется продолжать лечение до значительного ухудшения состояния больного;
- Использование бисфосфонатов для лечения болевого синдрома, обусловленного метастазами в кости – бисфосфонаты не могут полностью заменить существующие стандартные методы

аналгезии, но могут применяться наряду с ними и цитостатической терапией и/или гормонотерапией;

• Использование бисфосфонатов при отсутствии признаков метастатического поражения костей:

- при наличии экстраоссальных метастазов - не рекомендуется;

- с адьювантной целью - не рекомендуется, так как нет данных, подтверждающих снижение частоты метастазов в кости.

Таким образом, суммируя изложенное, можно утверждать, что в настоящее время бисфосфонаты заняли прочное место в комплексной терапии злокачественных опухолей. Обладая уникальной способностью ингибировать костную резорбцию при скелетных метастазах злокачественных опухолей, они являются эффективным средством паллиативного лечения, позволяющим значительно улучшить качество жизни этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьев В.Б. - *Практ. онкол.*, 2000, №2, с.41-45; 2. Кожетипинова М.М. - *Практ. онкол.*, 2002, №4, с.309-319; 3. Корытова Л.И., Хазова Т.В., Жабина Р.М. - *Практ. онкол.*, 2000, №2, с.46-49; 4. Baron R., Vignery A., Horowitz M. - *Elsevier Science. Ann.*, 1983, №2, p.175-243; 5. Batson O. - *Ann. Surg.*, 1940, v.112, p.138-149; 6. Batson O. - *Ann. Intern. Med.*, 1942, v.16, p.38-45; 7. Biermann W., Cantor R., Fellin F. et al. - *Bone*, 1991, v. 12, p.37-42; 8. Boyce B. - *ASCO: Educational book*, 1998, p.11-15; 9. Chigira M., Watanabi J. et al. - *Acta Orthop. Scand.*, 1984, v.55, p.375-377; 10. Coleman R., Rubens R. - *Brit. J. Cancer*, 1987, v.55, p.61-66; 11. Coleman R., Paterson A., Conte P. et al. - *The Breast*, 1994, v.3, p.181-185; 12. Dano K., Andreassen P., Grondahl-Hansen J. et al. - *Adv. Cancer. Res.*, 1985, v.44, p.139-266; 13. Duffy M. - *Clin. Exp. Metastasis*, 1992, v.10, p.145-155; 14. Eilon G., Mundy G. - *Nature*, 1978, v.276, p.726-728; 15. Ellis V., Pyke C., Eriksen J. et al. - *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, v.667, p.13-31; 16. Elomaa I., Blomqvist C. - *Acta Oncol.*, 1995, v.34, p.629-636; 17. Eriksen E., Kassem M. - *Triangle*, 1992, v.31, p.45-57; 18. Fidler I. - *Acta Orthop. Scand.*, 1987, v.52, p.623-627; 19. Galasko C. - *Clin. Orthop.*, 1986, v.210, p.14-21; 20. Garrett R. - *Seminars Oncol.*, 1993, v.2 (suppl.2), p.4-9; 21. Hillner B., Ingle J., Berenson J. et al. - *JCO*, 2003, v.18, №6, p.1378-1391; 22. Holick M., Krane S., Potts J. - 12th ed./ Ed. J. Wilson et al. New York, 1991, p.1888-1902; 23. Huggia F. - *Seminars Oncol.*, 1990, v.17, p.3-9; 24. Kanis J., McCloskey E. - *Cancer*, 1997, v.80 (Suppl.8), p.1538-1545; 25. Kanis J., O'Rourke N., McCloskey E. - *Int. J. Oncol.*, 1994, v.5, p.713-731; 26. Kanis J., McCloskey E., Powles T. et al. - *Br. J. Cancer*, 1999, v.79 (7-8), p.1179-1181; 27. Kimmick G., Muss H. - *Oncology*, 1995, v.9, p.877-890; 28. Kyllmäki T., Tammela T., Risteli L. et al. - *Eur. J. Cancer*, 1993, v.29A, p.821-825; 29. Mason M., Glaholm J., Dearnaley D. - *Clin. Oncol.*, 1994, v.6, p.77-78; 30. McCloskey E., Spector T., Eyres K. et al. - *Osteoporosis Int.*, 1993, v.3, p.138-147; 31. Mundy G. - *Cancer*, 1997, v.80 (Suppl.8), p.1546-1556; 32. Ohishi K., Fujita N., Morinaga Y. et al. - *Clin. Exp. Metastasis*, 1995, v.13 (4), p.287-295; 33. Patel S., Lyons A., Hosking D. - *Drugs*, 1993, v.46, p.504-517; 34. Paterson A. - *Bone*, 1987, v.8, p.17-22; 35. Plosker G., Goa K. - *Drugs*, 1994, v.47, p.945-982; 36. Taube T. Tumour invasion to bone. *Histomorphometric analysis of the bone disease induced by myelomatosis, breast cancer and prostate cancer.* Helsinki, 1994, 81 p.; 37. Tubiana-Hulin M. - *Bone*, 1991, v.12, p.9-10.

Summary

BISPHOSPHONATES IN THE TREATMENT OF BONE METASTASES OF MALIGNANT TUMORS AND TUMORASSOCIATED HYPERCALCAEMIA

J.Aliyev, R.Zeynalov

Last decade alongside with traditional methods of antitumoral treatment in a clinical oncology the more and more strong positions are borrowed a support therapy with bisphosphonates. Having unique ability to inhibit bone resorption at sceletal metastasises of malignant tumors, they are an effective agent of palliative treatment allowing considerably to improve quality of life of these patients.

ТРАНСФУЗИОННЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

М.К.Мамедов

Онкологический научный центр, г.Баку

Среди вирусных инфекций, регулярно регистрируемых у больных, находящихся в клинических стационарах онкологического и онкогематологического профиля, инфекции, вызванные

вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), по распространенности уступают только герпетическим инфекциям, а по клиническому значению, оцениваемому по степени их влияния на эффективность лечения и качество жизни этих больных, по-видимому, могут быть признаны наиболее важными сопутствующими онкологическим заболеваниям вирусными инфекциями.

Еще в начале 70-х гг. прошлого века, вскоре после появления доступных серологических методов выявления поверхностного антигена ВГВ (НВsAg) отдельные исследователи показали, что этот антиген с высокой частотой выявляется в крови больных лейкозами (ЛЗ) и солидными злокачественными опухолями (СЗО). В самом начале 90-х гг. минувшего столетия аналогичные данные были получены и в отношении частоты выявления антител к ВГС (анти-ВГС). Эти впоследствии многократно подтвержденные данные послужили основанием для выделения онкологических больных (ОБ) и онкогематологических больных (ОГБ) в самостоятельную группу высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС [11,24].

Широта распространения этих инфекций, объединенных в группу "трансфузионных вирусных гепатитов", среди ОБ оценивалась по частоте выявления у них специфических (серологических и молекулярных) маркеров инфицирования вирусами ВГВ и ВГС. Заметим, что информация о частоте выявления ДНК ВГВ и, особенно, РНК ВГС у ОБ в литературе пока остается ограниченной в связи, скорее всего, с остающейся пока ограниченной доступностью для клиницистов методов выявления этих молекулярных маркеров [3,7].

Судя по данным, представленным в доступных нам источниках литературы, частота выявления НВsAg и анти-ВГС среди ОБ колеблется в широких пределах. Подобная вариабельность этих показателей, вероятно, обусловлена их зависимостью от специфичности и чувствительности методов их индикации, от спектра определяемых маркеров, особенностей эпидемиологической ситуации в регионах, в которых проводились исследования (региональные особенности распространения этих инфекций оказывают ощутимое влияние и на показатели инфицированности ОБ), от размеров выборки обследуемых и ее состава по нозологиям (нозологические типы ЛЗ и СЗО, локализация СЗО, клиническая стадия и иммунологический статус) и др.

Вместе с тем, выявляется отчетливая закономерность, согласно которой, в среднем, частота выявления маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у больных ЛЗ выше, чем у больных СЗО, а больные лимфомами (ЛФ) по величине этих показателей занимают промежуточное положение. В частности, НВsAg выявляется: у больных ЛЗ, в среднем, от 15% до 60% случаев, у больных СЗО - в среднем, от 5% до 30% и у больных ЛФ - в среднем, от 10% до 40% случаев. В то же время, анти-ВГС выявляются: у больных ЛЗ - от 15% до 50%, у больных СЗО - от 5% до 25% и у больных ЛФ - от 10% до 40%. Столь широкое распространение обеих инфекций ведет к тому, что случаи микст-инфекции, идентифицируемой по одновременному выявлению маркеров инфицирования как ВГС, так и ВГВ, среди ОБ регистрируются намного чаще, нежели у здоровых лиц [18,22,24,25].

Здесь уместно отметить, что представленная в соответствующей литературе информация об особенностях распространения инфекций, вызванных ВГВ и, особенно, ВГС у ОБ получена, в основном, при обследовании ОГБ и потому отражает эти особенности в онкогематологических стационарах. Поэтому, учитывая то, что особенности распространения этих инфекций у больных СЗО уже на протяжении почти 20 лет целенаправленно исследуются азербайджанскими онкологами, ниже мы кратко остановимся на основных результатах этих наблюдений [6].

Не останавливаясь на результатах этих исследований в отдельности, приведем результаты метаанализа ранее опубликованных данных, полученных в ходе исследований, проведенных в Онкологическом научном центре в г.Баку. Оказалось, что усредненные показатели инфицированности среди больных СЗО и ЛФ составили в отношении НВsAg, примерно, 12% при СЗО и 23% - при ЛФ, а в отношении анти-ВГС - 9% при СЗО и 11% - при ЛФ [20].

В 2003 г. был завершён ретроспективный анализ результатов обследования достаточно репрезентативной группы больных СЗО, показавший, что НВsAg присутствовал в крови, примерно, 10% больных, а серопозитивными в отношении анти-ВГС оказались около 11% пациентов. Кроме того, в ходе этих исследований был установлен факт более частого выявления у них, по сравнению с донорами крови, антител к вирусу гепатита G и наличие у части обследованных больных РНК ТTV [23].

Таким образом, несмотря на колебания показателей инфицированности ОБ, только приведенных выше данных, полученных зарубежными и азербайджанскими исследователями, доста-

точно для осознания масштабов проблемы вирусных гепатитов у данного контингента пациентов.

Высокую инфицированность больных СЗО и, особенно, ЛЗ традиционно связывают с частыми трансфузиями крови и ее дериватов и многочисленными парентеральными манипуляциями, которым они подвергаются в процессе обследования и лечения. Более того, считается, что ОБ более чувствительны к инфицированию ВГВ и ВГС, из-за снижения у них противоинфекционной резистентности, связанного с наличием у них выраженной иммунодепрессии, обусловленной как системным действием опухолей, так и противоопухолевым лечением.

Эти обстоятельства создают предпосылки для возникновения в онкологических и гематологических стационарах групповых заболеваний гепатитами В (ГВ) и С (ГС), наподобие типичных нозокомиальных инфекций [9,10].

Отметим, что, наряду с изложенной и доминирующей ныне точки зрения, высказана и другая, менее известная, точка зрения, сторонники которой считают, что высокая инфицированность ВГВ и ГС ОБ может быть не следствием, а одной из причин возникновения ЗО. Не обсуждая эту, рассмотренную в литературе, точку зрения [3], лишь подчеркнем, что пока нельзя исключить того, что лица с хроническими инфекциями, вызванными ВГВ и ВГС, могут чаще болеть онкологическими заболеваниями.

Неоднозначность трактовок причин высокой инфицированности ОБ этими вирусами подтверждает необходимость дальнейшего изучения не только причин, но и эпидемиологических особенностей нозокомиального характера распространения этих инфекций в стационарах указанных профилей. В этом контексте определенный интерес представляют результаты, полученные в ходе упомянутых выше наблюдений, демонстрирующие эпидемиологические особенности распространения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС в онкологическом стационаре [2,4].

Во-первых, при всех типах СЗО выявилась тенденция возрастания частоты выявления маркеров ВГВ и ВГС по мере увеличения клинической стадии как СЗО, так и ЛФ, что, вероятно, является следствием возрастания риска инфицирования с увеличением времени пребывания в онкологическом стационаре, тем более, что среди ранее госпитализировавшихся ОБ частота выявления HBsAg и анти-ВГС несколько выше, чем среди впервые госпитализируемых пациентов [5].

Во-вторых, проспективное (двукратное, с интервалом в полгода) обследование группы HBsAg-негативных больных показало, что за период между двумя исследованиями произошло инфицирование 8,7% больных. В группе больных СЗО частота выявления анти-ВГС класса IgM, являющихся маркерами первого контакта организма с ВГС, убывала по мере увеличения клинической стадии СЗО, что косвенно указывало на преимущественное инфицирование ОБ на ранних сроках пребывания в стационаре. При этом, "свежее" инфицирование ВГС было отмечено, примерно, у 10% больных [23].

В-третьих, проспективное клиничко-лабораторное наблюдение за группами HBsAg-позитивных больных и серопозитивных по отношению к ВГС больных показало, что у абсолютного большинства больных инфекции носили хронический характер, причем, примерно, у трети инфицированных больных субклиническая инфекция сопровождалась репликацией ВГВ [26].

В-третьих, среди ОБ инфекция протекала, в основном, в субклинических формах. Еще 15 лет назад в нашей клинике было показано, что с увеличением стадии СЗО частота выявления HBsAg и HBcAg заметно возрастала, а частота выявления анти-HBs снижалась. Иначе говоря, по мере возрастания степени распространения СЗО происходило учащение случаев хронизации инфекции с продолжительной репликацией вируса. Было также установлено, что с увеличением стадии СЗО доля случаев затяжного течения инфекции (в среднем, составившая около 75% всех инфицированных) ощутимо возрастала, доля случаев острого течения инфекции - снижалась. Последнее косвенно указывало на то, что у большинства больных заражение имело место уже в прошлом - либо на более ранних стадиях заболевания, либо до его начала. Учитывая же большое сходство путей распространения ВГВ и ВГС, можно полагать, что распространение инфекции, вызванной ВГС у ОБ, мало отличалось у такового у инфекции, вызванной ВГВ.

Сегодня можно уверенно говорить о том, что инфекции, вызванные ВГВ и ВГС у больных СЗО, как и инфицированных этими вирусами здоровых лиц, могут протекать как в клинически манифестных (в виде желтушных и безжелтушных форм), так и в субклинических (инаппарантных) вариантах. Поэтому важное клиничко-эпидемиологическое значение обретают особен-

ности соотношения этих форм инфекций у ОБ, тем более, что у них может отмечаться широкий спектр клинических форм как по характеру течения (от легких типичных до тяжелых холеста- тических, так и по временным показателям инфекционного процесса (от острых до хроничес- ких) [14].

Надо подчеркнуть, что разные авторы, исследовавшие этот вопрос, приводят разные, а иногда и противоречивые результаты.

Возможно, что такая неоднозначность суждений связана с разницей в составе обследован- ных больных как по типу онкологического заболевания, так и по условиям проведения иссле- дований. Наличие и выраженность клинических проявлений ГВ и ГС или их отсутствие у ОБ явно зависит от цели и методов выявления инфицированных: если при обычном клиническом наблюдении у них выявляются лишь манифестные формы гепатитов, то при целенаправленном лабораторном скрининге абсолютно преобладают безжелтушная и субклинические (инаппаран- тные) формы [5].

Существует два противоположных мнения по поводу преобладающих форм течения ГВ и ГС у ОБ. Сторонники первого из них приводят данные, согласно которым, среди регистрируе- мых у данного контингента больных клинически манифестных форм ГВ и ГС преобладают средне-тяжелые и тяжелые формы, вероятно, связанные с инфекциями, вызванными мутантны- ми штаммами вирусов. Согласно второму мнению, наиболее часто у больных СЗО течение ГВ и ГС отличается скудностью и малой выраженностью клинических проявлений, преобладанием безжелтушных форм с умеренной гиперферментемией [12].

В проведенных в нашей клинике наблюдениях за большой группой HBsAg-положительных больных раком молочной железы (РМЖ) было установлено, что инфекция протекала: в жел- тушной форме - в 6,9% (частота ее регистрации убывала по мере увеличения стадии РМЖ), в безжелтушной форме, сопровождавшейся небольшим повышением билирубина (23,3%), в ин- аппарантной форме - с умеренной гиперферментемией (55,1%) и в форме "здорового" вирусно- носительства - в 14,7% случаев [8].

Из изложенного ясно, что, во всяком случае, течение ГВ и ГС у ОБ имеет отличия от тако- вого у здоровых лиц, инфицированных этими вирусами. В основе такого патоморфоза клиниче- ских манифестных форм ГВ и ГС, отмечаемого, как правило, у небольшой части ОБ, лежит спе- цифика фона, на котором они протекают, поскольку, печень этих пациентов подвергается воз- действию многих патогенных факторов. Не удивительно, что эти инфекции отличаются не- обычным течением и своеобразием клинико-лабораторных проявлений, которые затрудняют не только распознавание, но и лечение этих заболеваний.

Особенности патогенеза и механизмов формирования морфологического субстрата при клинических формах этих инфекций у ОБ обусловлены, с одной стороны, иммунокомпромета- нцией большинства этих больных и, с другой стороны, развитием инфекционного процесса в ус- ловиях дополнительных токсических воздействий на печень [17].

Как известно, клинические проявления, характер течения и тяжесть ГВ и, в меньшей степе- ни, ГС у каждого конкретного пациента предопределяются интенсивностью иммунного ответа. Поскольку ОБ отличаются сниженной реактивностью, можно было бы ожидать преобладания у них вялотекущих форм этих инфекций. Однако, противоопухолевая химиотерапия (ХТ) неиз- бежно оказывает токсическое воздействие, прежде всего, на печень [2,4,19].

В силу этих обстоятельств, ОБ, инфицированные ВГВ и ВГС, должны быть признаны осо- бым контингентом в том отношении, что повреждение печени у них обусловлено двумя глав- ными факторами: иммунообусловленным цитопатическим действием вирусов и цитотоксиче- ским действием химиопрепаратов. В этих условиях характер клинических проявлений прямо за- висит от соотношения этих факторов у каждого конкретного пациента. Кроме того, у части ОБ имеется метастатическое поражение печени, привносящее свой "вклад" в формирование комп- лекса клинических проявлений. И, наконец, наличие у большинства ОБ иммунодепрессии и, в том числе, сниженной противинфекционной резистентности, детерминирует их высокую под- верженность вторичным инфекциям и, в том числе, сопровождающимся поражением печени (гепатиты герпетической, цитомегаловирусной, микотической и даже бактериальной этиологи- ей) [25].

Все это позволяет понять причины широкого разнообразия у ОБ вариантов течения клини- ческих форм течения этих инфекций, среди которых преобладают безжелтушные, субклиничес-

кие и инвазивные формы, хотя в части случаев они могут протекать в тяжелых формах. К этому надо добавить и то, что клиническая картина ГВ и ГВ у ОБ, по-видимому, зависит от ряда факторов и, в первую очередь, момента инфицирования по отношению ко времени проведения ХТ: если инфицирование происходит на фоне ХТ, то гепатит протекает субклинически, несмотря на высокую вирусную нагрузку, так как в условиях толерантности к вирусу печень поражается незначительно из-за связанной с ХТ преходящей иммуносупрессии и, соответственно, снижения интенсивности иммуноопосредованного разрушения гепатоцитов, хотя распространение инфекции в паренхиме печени *per continuitatem* продолжается. Прекращение же ХТ "снимает" иммуносупрессию и аутоиммунное разрушение инфицированных гепатоцитов возобновляется, а течение гепатита приобретает тяжелый характер [11].

С другой стороны, описаны наблюдения, в ходе которых проведение ХТ приводило к реактивации инфекции в виде появления HBeAg или РНК ВГС у больных, ранее не имевших их в крови, и ухудшения течения предшествовавшего хронических ГВ и/или ГС.

И, наконец, многие авторы подчеркивают низкую частоту элиминации вирусов, в которой, вероятнее всего, можно видеть причину высокой частоты хронизации обеих инфекций. Так, в одном из наблюдений среди HBsAg-позитивных больных за полгода сероконверсия была выявлена лишь у четверти из них, причем, почти у 80% были начальные стадии ЗО. В другом наблюдении элиминация РНК ВГС не была отмечена ни в одном случае. Существенной особенностью развития этих инфекций у больных ЗО является и высокая частота регистрации их первично-хронических форм с минимальными морфологическими изменениями в печени [9].

Наряду с изложенным выше, сегодня безоговорочно признается, что у большинства инфицированных ОБ эти инфекции протекают в субклинических формах, которые до внедрения в клиническую практику высокочувствительных методов их индикации оставались малоизученными. Сегодня известно, что эти формы инфекций не менее опасны как в эпидемиологическом (больные с невыявленной инфекцией, не будучи своевременно изолированы, представляют собой потенциальный источник рассеяния инфекции в стационаре), так и в катamnестическом (в силу существования возможности неблагоприятного влияния на основного заболевания) отношениях [1, 13].

Диагностика клинических форм ГВ и ГС у ОБ сопряжена с немалыми сложностями и, особенно, среди больных, получающих ХТ - большинство отмечаемых у таких больных клинико-лабораторных проявлений (увеличение печени, желтуха, различные признаки интоксикации, гиперферментемия и др.) в равной степени могут быть связаны как с инфекционными поражениями печени, так и с побочным гепатотоксическим воздействием ХТ. Еще сложнее дело обстоит с точной этио-патологической диагностикой субклинических форм этих инфекций и, прежде всего, вызванной ВГС, поскольку молекулярные методы, необходимые для объективной оценки ее патогенетической формы, пока не нашли столь широкого распространения, как серологические [15].

Более того, известно, что такой традиционный диагностический критерий, как повышение активности АлАТ не может быть использован в качестве надежного критерия диагностики и контроля за течением этих инфекций у ОБ в силу того, что, во-первых, корреляция между репродукцией вирусов и активностью "печеночных" ферментов у большинства больных отсутствует, независимо от наличия ХТ и, во-вторых, у инфицированных ОБ достаточно часто отмечаются субклинические формы, протекающие с постоянным или периодическим повышением активности аминотрансфераз.

Широкое распространение этих инфекций среди онкологических больных ставит перед онкологами ряд важных задач, часть из которых уже частично решена.

Прежде всего, следует особо подчеркнуть, что несмотря на проводимый в онкологических стационарах комплекс необходимых профилактических мероприятий, частота выявления у ОБ специфических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС все еще остается достаточно высокой. И, будучи достаточно широко распространены среди ОБ, на фоне низкой эффективности санитарных мероприятий, эти инфекции могут создавать вполне реальную угрозу не только для других пациентов, свободных от этих инфекций, но и медицинского и технического персонала клиник. Кроме того, больные, инфицируясь ВГВ и/или ВГС в период нахождения в стационаре, после выписки из них могут оставаться потенциальными источниками этих инфекций и, соответственно становиться причиной появления внутрисемейных случаев заболевания ГВ и ГС.

Вместе с тем, особый практический интерес, с точки зрения онколога, эти инфекции представляют собой, прежде всего, в качестве интеркуррентной патологии, значение которой в условиях значительного прогресса в лечении ОБ все более возрастает [21].

Во-первых, у значительной части инфицированных ОБ отмечаются клинически манифестные и, особенно, субклинически протекающие дисфункции печени. Наличие же у них даже торпидно текущего хронического гепатита или даже субклинической гепатопатии в форме гиперферментемии способно усугублять токсическое лекарственное поражение печени, закономерно возникающее при проведении ХТ. Так, в целом ряде наблюдений показано существование прямой взаимосвязи между этими инфекциями и частотой и выраженностью большинства отмеченных у больных токсических проявлений ХТ [30].

Иначе говоря, наличие указанных инфекций может выступать как фактор, повышающий частоту и тяжесть побочных токсических проявлений ХТ и, соответственно, способный не только снижать качество жизни ОБ во время и вскоре после ХТ, но и лимитировать ее объем, а иногда и возможность ее проведения, вообще [3].

Во-вторых, в ряде исследований и, в том числе, проведенных в нашей клинике, установлено, что хронические инфекции, вызванные ВГВ и ВГС, протекая у ОБ, сопровождаются усугублением отмечаемой у них иммунодепрессии и, в том числе, естественной противоопухолевой резистентности, а также повышением интенсивности аутоиммунных процессов [17]. Помимо этого, на более глубокую иммунодепрессию у ОБ, инфицированных ВГВ и, в меньшей степени, ВГС указывают и данные о более частом их инфицировании вирусом цитомегалии и возбудителем легочного пневмоцистоза. Поскольку именно состояние иммунологической реактивности, во многом, предопределяет характер течения СЗО и ЛЗ, в этой ситуации логично ожидать более агрессивного развития данных заболеваний. Это ставит задачу, выяснив основные механизмы реализации такого влияния инфекций на иммунитет (и установив ее связь с персистенцией вирусов или с гепатоцеллюлярной дисфункцией), исследовать возможность его лекарственной коррекции с помощью современных иммунотропных средств.

В-третьих, при лечении инфицированных ОБ из-за угрозы развития печеночной недостаточности может возникнуть необходимость прерывания ХТ, что, в свою очередь, препятствует проведению лечения в нужном объеме и, соответственно, повышает частоту рецидивов онкологического заболевания [29].

Кроме того, в ряде клинических наблюдений продемонстрировано, что персистентная инфекция, вызванная ВГВ у больных РМЖ, матки, яичников и ЛФ, сопровождалась ухудшением непосредственных результатов лечения в виде снижения частоты объективного эффекта терапии. И, наконец, в проведенном в нашей клинике наблюдении впервые было показано, что персистентная HBs-антигемия у больных РМЖ оказывала негативное влияние на отдаленный прогноз заболевания в виде сокращения средней продолжительности жизни пациентов.

Эти данные ставят на повестку дня ряд вопросов о способности указанных инфекций оказывать неблагоприятное влияние не только на течение, но и прогноз других онкологических заболеваний. Не менее важен и вопрос о возможности ослабления такого влияния этих инфекций, которое позволило бы повысить эффективность лечения основного заболевания.

И, наконец, хронические инфекции, вызванные ВГВ и ВГС у онкологических больных, таит в себе угрозу их здоровью, поскольку в дальнейшем могут вызвать развитие цирроза печени.

Изложенные выше факты демонстрируют целесообразность в зависимости от результатов их обследования на маркеры инфицированности ВГВ и/или ВГС выделения трех категорий онкологических больных, каждая из которых требует индивидуализированного подхода к клиническому наблюдению и к тактике выбора и проведения терапии.

В 1 группу должны быть включены больные, у которых в момент госпитализации не выявлены специфические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС. Учитывая возможность их внутрибольничного инфицирования, эти пациенты должны быть провакцинированы против ГВ, причем, наиболее целесообразным является "бустерный" (высокодозный) режим экстренной вакцинации, призванной обеспечить быстрое формирование специфического иммунитета. При этом, вакцина вводится трижды: в 1-й, 7-й и 21-й дни (в этом случае ревакцинация должна проводиться через 12 месяцев после первого введения вакцины).

Ко 2 группе должны быть отнесены пациенты, у которых выявились маркеры инфицирования ВГВ и/или ВГС, но отсутствуют биохимические признаки дисфункции печени. Эти

больные требуют к себе повышенного внимания, поскольку вероятность наличия у них субклинически протекающих персистентных инфекций таит в себе опасность реактивации инфекций при проведении ХТ и/или лучевой терапии со всеми вытекающими из этого последствиями (клиническая манифестация и т.д.). Поэтому при наличии у них прямых показаний к ХТ, для их лечения должны, по возможности, использоваться наиболее "мягкие" химиопрепараты, обладающие минимальной иммунодепрессивной и гепатотоксической активностями, причем, в минимально целесообразных дозах и щадящих режимах, а мониторинг активности "печеночных" ферментов должен проводиться чаще, чем у других пациентов [28].

При необходимости проведения хирургических операций подготовка к ним больных должна проводиться тщательнее, чем обычно и с учетом риска неблагоприятного влияния на печень как самой операции, так и используемого метода обезболивания. Разумеется, что их должны выполнять хирурги, привакцинированные против ГВ, которые в ходе операции должны соблюдать осторожность, помня о риске заражения от пациента. Для снижения риска интраоперационного заражения врачей, ОБ, имеющим в крови маркеры репликации вирусов, может быть назначена небольшая по длительности предоперационная противовирусная терапия для снижения концентрации вирусов в крови, поскольку риск заражения пропорционален уровню "вирусной нагрузки" крови.

3 группу пациентов составляют те из них, которые на фоне наличия в крови маркеров инфицирования ВГВ и/или ВГС имеют биохимический синдром дисфункции печени и у которых риск развития острой печеночной недостаточности в условиях токсических воздействий на печень весьма высок. С учетом последнего вопрос о лечебной тактике у этих больных весьма сложен, а его решение требует детального соотнесения показаний и противопоказаний к проведению, той или иной, терапии. Кроме того, именно данный контингент онкологических больных подлежит адъювантной противовирусной терапии.

Этиопатогенетическое лечение ГВ и ГС у онкологических больных представляет собой весьма важную, но, практически, не исследованную проблему, а унифицированные рекомендации по тактике лечения ГВ и ГС у ОБ все еще не разработаны. Можно выделить два основных компонента такого лечения: противовирусная терапия и гепатотропное лечение.

Основу современного лечения хронических ГВ и ГС составляет применение препаратов альфа-интерферона (ИНФ), однако, сведения об их успешном применении для терапии вирусных гепатитов у больных СЗО и ЛЗ ограничены несколькими сообщениями [15], в числе которых и данные об успешном применении ИНФ в нашей клинике при лечении ГВ у больных РМЖ и ЛФ. Учитывая то, что ИНФ обладает способностью стимулировать противоопухолевую и противометастатическую резистентность и нашел применение в онкологии, можно полагать, что его применение в указанных целях можно признать обоснованным [27].

Вместе с тем, высказано мнение о том, что поскольку комбинация ИНФ с цитостатиками в рекомендуемых для лечения ГВ и ГС дозах и режиме введения может вызывать *панцитопению*, для лечения ГВ у онкологических больных предпочтительнее использовать ламивудин, который хорошо переносится больными и пригоден не только для лечения ГВ, но и для профилактики реактивации латентной инфекции.

Комбинированная терапия препаратами ИНФ и рибавирина при ГС у онкологических больных также эффективна, однако, ее применение может ограничиваться противопоказаниями к назначению рибавирина (наличие коагулопатии, анемии, гемоглобинопатии и др.). Весьма перспективным для использования в комбинации с ИНФ является и тимозин-альфа1, обладающий высокой противовирусной активностью в отношении как ВГВ, так и ВГС и свободный от каких-либо обнаруживаемых побочных действий [16].

Вторым, весьма важным компонентом такого лечения является применение гепатотропных средств (гептрал, урсофальк, зиксорин и др.), облегчающих проведение ХТ в полном объеме и способных предотвратить развитие острой печеночной недостаточности. Уже сегодня есть основания надеяться, что их использование окажется целесообразным не только для коррекции проявлений печеночной токсичности, но и для ослабления негативного влияния инфекций и гепатоцеллюлярной дисфункции на эффективность лекарственной терапии онкологических больных.

Масштабность проблемы трансфузионных вирусных гепатитов в онкологической клинике с определенностью демонстрирует важное утилитарное значение их профилактики, повышения эффективности которой сегодня можно добиться, развивая три ее направления.

Первое состоит в повышении эффективности методов дезинфекции и стерилизации медицинских инструментов и оборудования. В условиях повсеместного использования одноразовых режущих и колющих инструментов и рационального применения современных дезинфектантов риск инфицирования больных контаминированными инструментами, практически, сводится к нулю.

Второе направление основано на вакцинации против ВГВ больных, поступающих в онкогематологические стационары. Однако, вопрос об эффективности вакцинации у больных ЗО окончательно не решен и, наряду с сообщениями о ее успешном применении и протективном эффекте, имеется немало публикаций, авторы которых высказывают сомнения в ее целесообразности, поскольку имеющаяся у ОБ иммуносупрессия, усугубляющаяся в ходе ХТ, препятствует формированию полноценного протективного эффекта вакцинации. Тем не менее, это направление все же остается перспективным и позволяет надеяться на успех, тем более, что в литературе есть указания о возможности повышения эффективности вакцинации путем более частого применения более высоких доз антигенов или введения вакцин в комбинации с модификаторами иммунного ответа.

Третье направление - повышение эффективности тестирования переливаемой крови и ее препаратов. Это направление особенно актуально в отношении ГС, поскольку вакцина против этой инфекции еще не создана.

Серологическая диагностика гепатитных инфекций у ОБ существенно затруднена из-за, во-первых, снижения интенсивности синтеза специфических антител и, во-вторых, нарушения естественного соотношения и последовательности появления маркерных антигенов и антител. Это указывает на необходимость пересмотра вопроса о применимости традиционных подходов к лабораторной диагностике этих инфекций у ОБ. В силу этого, в диагностике этих инфекций и, прежде всего, вызванной ВГС, у данного контингента больных первостепенное значение приобретают молекулярные методы (различные варианты полимеразной цепной реакции), внедрение которых в клиническую практику (в том числе для количественного определения в крови концентрации вирусов у каждого пациента перед плановой хирургической операцией), по опыту ряда учреждений, позволяет ощутимо снизить вероятность инфицирования ОБ этими вирусами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А. - Азерб. мед. Ж., 2003, №2-3, с.77-81; 2. Алиев Д.А., Мамедов М.К. - Хирургия (Баку), 2005, №1, с.24-28; 3. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Баку: Билик, 1993, 147 с.; 4. Амиралишвов А.Т., Мамедов Л.П., Кадырова А.А. и др. - Азерб. мед. Ж., 2004, №3, с.: 5. Ахмедова И.Н. - Автореф. дисс. ... канд. мед. Наук. Баку, 1994; 6. Бахшалиева Н.А. - Азерб. Ж. онкологии, 2003, №2, с.117-118; 7. Богомаз Л.В., Цейтлин Г.Я., Очирова А.Р. и др. - Клини. и эксперимент. гастроэнтерология, 2004, №1, с.73-74; 8. Гиясбеги С.Р. - Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Баку, 2004; 9. Голосова Т.В., Сомова Л.В., Быршица С.Ю. и др. - В кн.: Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. Тез.слы 5 Росс. конф. М., 2003, с.63-64; 10. Горбунова В.А., Гиясбеги С.Р., Дадашева А.Э. и др. - Мир вирусных гепатитов, 2004, №3, с.10-11; 11. Дадашева А.Э. - Биомедицина, 2004, №1, с...; 12. Дадашева А.Э., Оруджи Р.Н., Мамедов М.К. и др. - В кн.: Гепатиты В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. Тез. докл. 4-й Росс. научно-практ. конф. М., 2001, с.102; 13. Зиновьева Л.И. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1988; 14. Мамедов М.К. - Автореф. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1991; 15. Мамедов М.К. - Мир вирусных гепатитов, 2000, №5, с.3-5; 16. Мамедов М.К., Кадырова А.А. - Биомедицина, 2004, №2, с.3-10; 17. Мамедов М.К., Михайлов М.К. - Востр. вирусологии, 1992, №1, с.71; 18. Мамедов М.К., Санлов М.Д. - В кн.: Акт. вопросы гематологии и трансфузиологии. Баку, 1994, с.79; 19. Мамедов М.К., Гиясбеги С.Р., Горбунова В.А. - Мир вирусных гепатитов, 2004, №3, с.9-10; 20. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Гиясбеги С.Р. - В кн.: Мат-лы 2-го конгр. онкологов закавказских гос., Баку, 2001, с.125; 21. Николаева Л.И., Ярославцева Н.Г., Сыроева Е.П. и др. - В кн.: Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. М., 2003, с.213-214; 22. Падернова Н.Ю. - Автореф. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1985; 23. Рагимов А.А. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Баку, 2005; 24. Рейзис А.Р., Нурмухамедова Е.А. - В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001, с.539-552; 25. Сторожаков Г.И., Ни-китин И.Г., Лепков Ф.В. и др. - В кн.: Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.Давыдова. М.: ООО РЛС-2004, 2004, с.888-894; 26. Akmedova S., Namazova U. Gudratov N. et al. - In: New aspects in hepatology and gastroenterology. Falk Symp. Tbilisi, 1998, p.6; 27. Aliyev A., Ibrahimov E. - Azerb. J. oncology, 2001, v.8, p.88; 28. Aliyev J., Mamedov M., Jafarov R. et al. - Azer. J. Oncology, 1996, v.2, p.52-53; 29. Dadashova A., Giyasbeyli S., Mamedov M. et al. - In: Int. Symp.: Immunology and liver. Basel, 1999, p.115; 30. Tagizade R., Ibrahimov Z., Kerimov A. et al. - In: Abstr. 8-th Eur. Congr. Int. Soc. Blood Transfusion. Istanbul, 2003, p.55.

Summary

TRANSFUSIONAL VIRAL HEPATITIS IN ONCOLOGIC CLINIC: EPIDEMIOLOGIC ASPECTS AND CLINICAL SIGNIFICANCE

M.Mamedov

The review is dedicated to problem of viral hepatitis B and C among patients with malignant tumors and leukemias existed in specialized clinics. The author demonstrates main specificities of hepatitis B and C spreading among these patients and discusses different aspects of the its significance for oncologists and hematologists.

ТАЛАССЕМИЯ В МИРЕ И В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

А.Б.Гаджиев

НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.А.Эйвазова, г.Баку

По литературным данным, в мире имеется около 100.000 больных с гомозиготной β -талассемией и более 240 миллионов носителей гена талассемии [19,20].

Впервые талассемия была обнаружена в средиземноморских странах, где дефект, в подавляющем большинстве случаев, касался нарушения синтеза β -глобиновых цепей. Впоследствии большое число больных талассемией было выявлено в азиатских странах и странах Дальнего Востока, однако, в этих этнических группах в гораздо большей степени были распространены α -талассемии [20].

В настоящее время вследствие постоянно продолжающейся и увеличивающейся миграции населения из одних стран и регионов в другие, практически, не осталось ни одной страны, в которой талассемия не выявлялась бы у определенного процента населения [19].

В Азербайджане β -талассемия впервые была обнаружена в 1965 г. С 70-х гг. началось ее интенсивное изучение, основными направлениями которого являлись изучение распространенности β -талассемии среди населения Республики и характер генетических мутаций [10,16].

Среди населения бывшего Советского Союза частота распространения носительства гена β -талассемии в некоторых районах Азербайджана достигала мирового максимума [11]. В настоящее время, по расчетным данным, около 8-10% населения Республики являются носителями гена талассемии [9,17].

В связи с угрожающим жизни и значительно отягощающим состояние здоровья больных характером заболевания, дороговизной его современного лечения, большими сложностями ведения больных талассемией как для медицинского персонала, так и для больных и их семей, огромное значение приобретает предотвращение дальнейшего распространения этого наследственного заболевания среди населения.

По данным биохимических и молекулярно-генетических исследований, проведенных в 70-ые гг. среди населения, проживающего в Азербайджане, было подтверждено наличие генетической гетерогенности талассемии: наряду с «классическим» вариантом β^0 -талассемии, были выявлены также и другие мутационные разновидности: β^+ -талассемия, сочетания β -талассемии с патологическими гемоглобинами HbS, HbE, HbD и HbC, а также около 20 различных мутационных вариантов гена β -талассемии (среди населения Республики были обнаружены 2 новых, до этого неизвестных, вида мутаций гена β -талассемии) [3,16,18,21,22].

Наряду с мутационными вариациями в ходе исследований была обнаружена неравномерность распространения β -талассемии в различных территориальных зонах Азербайджана. Так, в Сядарекском, Газахском, Шекинском, Огузском, Габалинском, Агдашском, Сабирабадском районах частота носительства гена достигала 10-20% на 100.000 населения, тогда как в Гедабеке, Лачине, Лерике и Шахбузе носительство дефектного гена встречалось сравнительно редко (соответственно, 0-5% на 100.000 населения) (рис.1) [15].

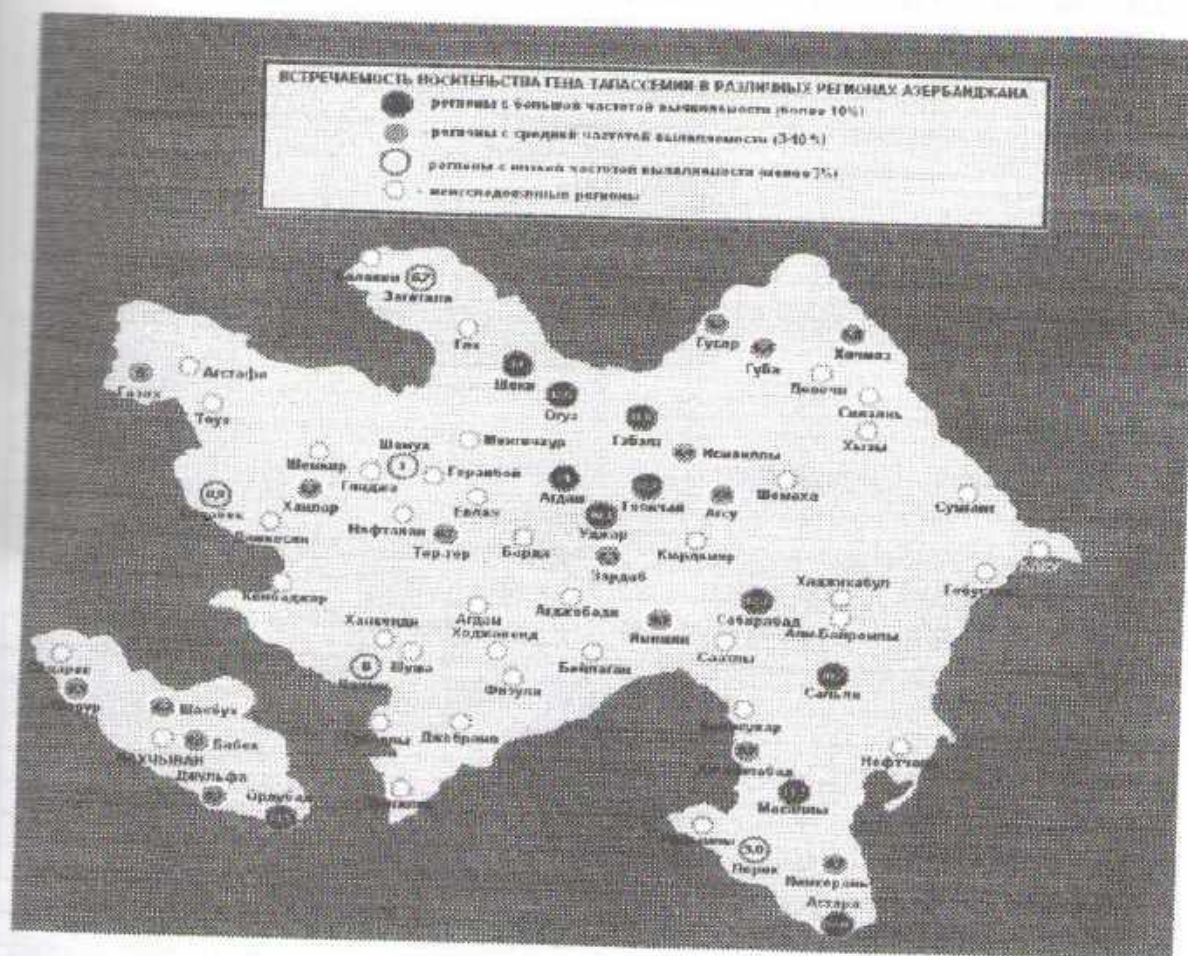


Рис 1. Частота носительства гена талассемии в различных регионах Азербайджана

В районах с высокой встречаемостью носительства гена β -талассемии также часто встречались другие аномалии кроветворной системы (в частности, гемоглобинопатия S и дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), в то время как при отсутствии или низкой встречаемости среди населения носителей гена β -талассемии указанные наследственные аномалии встречались также относительно редко (Табл.) [14].

Интересен выявленный факт о том, что в горных и высокогорных районах Республики носительство гена β -талассемии, дефицит фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы и гемоглобинопатия S встречались гораздо реже, чем в равнинных и предгорных зонах, где оба варианта патологии были достаточно широко распространены. Одним из объяснений могла быть труднодоступность горных и, в особенности, высокогорных районов Азербайджана, обусловившая меньший приток людей со стороны, а, соответственно, и препятствие проникновению патогенного мутационного груза в генетический фонд местного населения.

Сотрудниками НИИ гематологии и трансфузиологии были проведены специальные расчеты, основанные на законе Hardy-Vainberg, согласно которым, в популяции, состоящей из диплоидных индивидумов без контроля и специального отбора уже через одно поколение развивается сбалансированная ситуация, при которой патогенная мутация может устойчиво сохраняться во всех последующих поколениях [9,16].

Исследования по выявлению носительства гена β -талассемии в отдельных районах Азербайджана продолжают исследовательской группой из НИИ гематологии и трансфузиологии до последнего времени. Вследствие большой миграции населения в связи с конфликтом в Нагорном Карабахе данные, полученные до указанных событий, могли значительно измениться. Начиная с 2000 г., при спонсорской поддержке различных неправительственных организаций было проведено несколько этапных скринингов по выявлению носительства гена талассемии в

Таблица. Распространение В-талассемии, гемоглобинопатии S и дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в различных регионах Азербайджана

Район	Число обследованных	Частота случаев (%)		
		В-талассемия	Гемоглобин S	Г-6-ФДГ
Агдашский	409	14,0	0,3	12,0
Астаринский	306	7,8	0,3	11,6
Ахсуинский	756	7,8	0,38	8,3
Бабекский	284	8,5	0,7	4,5
Огузский	230	12,6	1,7	22,8
Гёкчайский	219	8,2	0,5	13,0
Джувльфинский	44	9,1	-	6,1
Закагальский	239	6,7	-	6,0
Шарурский	164	8,5	0,6	6,4
Имишлинский	201	8,5	-	12,5
Казахский	505	9,0	-	6,0
Кубинский	342	6,4	0,3	2,4
Кусарский	268	5,2	0,4	1,6
Габалинский	1535	11,6	3,4	15,1
Кедабекский	347	0,9	-	2,6
Лачинский	77	-	-	-
Лерикский	67	3,0	-	-
Тер-терский	150	6,7	-	6,0
Ордубадский	95	10,5	-	5,3
Сабирабадский	156	12,8	-	21,3
Уджарский	302	10,3	1,7	14,7
Сальянский	176	10,2	-	14,2
Ханларский	223	6,7	-	8,5
Хачмасский	396	5,8	1,8	6,3
Шахбузский	48	4,2	1,0	-
Шекинский	1140	14,0	0,3	13,0
Зардобский	106	8,3	-	9,0
Исмаиллинский	203	8,4	-	1,8
Масаллинский	6757	13,2	0,4	5,8
Джалилабадский	1022	8,7	0,6	4,6

Ленкоранском, а затем в Шекинском, Гёкчайском и Габалинском районах Азербайджана, охвативших население молодого возраста - учащихся старших классов средних школ, техникумов, потенциально готовых вступить в брак и завести потомство в ближайшем будущем [2,8].

Охват скринингом всего населения Республики является масштабной государственной задачей. По официальным данным, ежегодно регистрируется более 150.000 браков, при этом, большое число супружеских пар не подает официальных заявлений на регистрацию брака, заключая брак по религиозным обрядам. Все это диктует необходимость проведения обширного ежегодного скрининга среди населения, предусмотренного соответствующим законодательством и финансируемого из государственного бюджета. Охватить все население Республики является весьма дорогостоящей задачей, поэтому на первом этапе скрининг следует проводить среди молодых групп населения, потенциально готовящихся создать семью и завести потомство в ближайшие годы.

Невозможно запретить браки между носителями гена талассемии, однако, наиболее перспективным является взятие на учет всех гетерозиготных носителей талассемии, дача соответствующих разъяснений будущим родителям и осуществление пренатальной диагностики в каждом случае беременности. Большое значение в этом аспекте приобретает также и параллельное проведение образовательных программ по талассемии в широком масштабе среди населения с привлечением всех имеющихся средств массовой информации.

Предупреждение рождения детей с талассемией позволит полностью решить эту проблему в будущем, освободив дополнительные средства на улучшение медицинского обеспечения и обслуживания существующих больных с талассемией.

Создание полного регистра носителей гена талассемии и лаборатории, осуществляющей пренатальную диагностику в Азербайджане, является одной из актуальных задач на современном этапе.

На следующем рисунке представлено распределение выявленных случаев В-талассемии в Республике на сегодняшний день (рис.2).

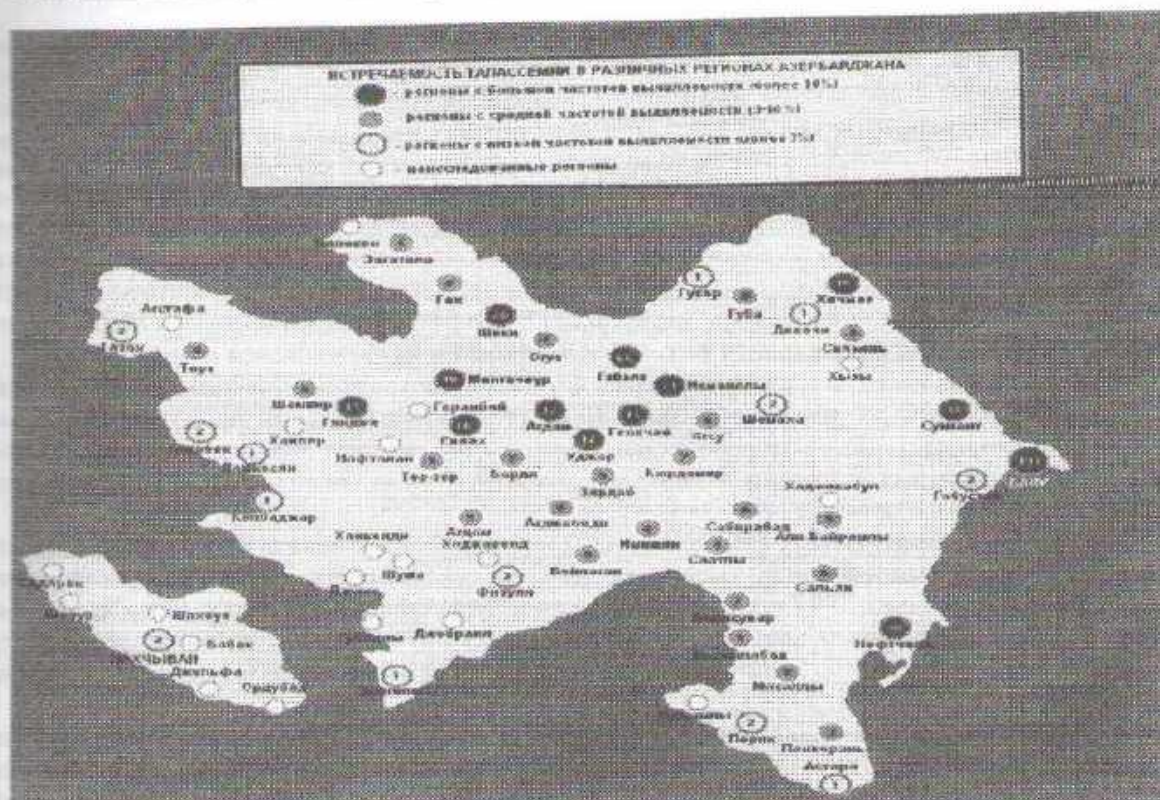


Рис.2. Распределение зарегистрированных больных В-талассемией в различных регионах Азербайджана

Как видно из представленного рисунка, встречаемость больных с большой талассемией неоднородна в различных регионах. Хотя общее число зарегистрированных больных на сегодняшний день составляет 869 человек (с преобладанием в г. Баку, в Гэбэлинском и Шекинском районах), имеются регионы, из которых обращений больных не отмечалось.

В связи с тем, что во многих районах Республики отсутствует четкая регистрация больных талассемией, не существует единого национального регистра больных талассемией, на сегодняшний день не представляется возможным определить точное их количество. По расчетным данным, общее их число должно превышать 2000 человек.

Состояние больных большой талассемией в мире за последние два десятилетия значительно улучшилось благодаря адекватной терапии и всестороннему медицинскому обслуживанию.

В нашей Республике программа лечения больных большой талассемией, главными составляющими которой являются постоянные переливания крови и терапия хелаторами, осуществляется в специализированных дневных стационарах: 2 таких стационара действуют на территории г.Баку (при нашем институте и Республиканской детской больнице), 1 - в Гяндже и 1 - в Шеки.

Общее число зарегистрированных больных с талассемией в поликлиническом отделении Республиканского НИИ гематологии и трансфузиологии - 894, из которых за прошедший 2004

г. было зарегистрировано 119 первичных больных (13,3% от общего числа больных талассемией).

В настоящее время лечение проводится 50 больным в Республиканской клинической больнице, 105 больным - в Республиканской детской клинической больнице и 202 больным - в дневном стационаре НИИ гематологии и трансфузиологии, хотя больных зарегистрировано гораздо больше. В районах Республики медицинское обслуживание больных талассемией проводится в специализированных дневных стационарах при межрайонных центрах переливания крови в городах Гянджа (12 больных) и Шеки (26 больных). Хроническими проблемами медицинского обеспечения данного контингента больных являются нехватка требуемых компонентов крови и хелаторов.

Сотрудники института на протяжении ряда лет занимаются многоплановыми научными исследованиями, посвященными проблеме талассемии. Основными направлениями научного поиска являются профилактика дальнейшего распространения заболевания и усовершенствование существующих методов терапии. Так, в ходе научных исследований был показан переходящий характер угнетающего влияния спленэктомии на иммунный статус больных талассемией [12], доказаны преимущества использования плазмафереза в качестве альтернативного метода предупреждения развития гемосидероза [13], продемонстрировано прогностическое значение активности метал-зависимых ферментов в тяжести клинического течения талассемии [5], доказана роль специфических изменений обмена микроэлементов (цинка, меди, магния) в тяжести течения и развитии осложнений при талассемии [7], охарактеризованы проблемы психологического характера, наблюдающиеся у больных талассемией и их членов семей [6].

В последние несколько лет проводились научные исследования, посвященные использованию фракции молодых эритроцитов (неоцитов), обладающих большей продолжительностью жизни и получаемых вновь разработанным упрощенным методом. Применение таких клеток для лечения больных талассемией позволяет сократить число ежемесячных трансфузий, что имеет неоспоримое значение [4].

Отсутствие необходимых финансовых средств в бюджете не давало возможности адекватно решить проблемы, связанные как с вопросами лечения, так и дальнейшего распространения талассемии, хотя еще в 1993 г. Советом Министров была принята государственная программа «по борьбе с заболеванием талассемии в Азербайджанской Республике» за №492, частью которой являлась программа по профилактике распространения и современному лечению заболевания.

Частичное осуществление данной программы проводилось сотрудниками НИИ гематологии и трансфузиологии за счет финансовой поддержки различных гуманитарных фондов неправительственных организаций: с 1994 г. образовательная программа по распространению знаний о талассемии среди населения Республики с привлечением средств массовой информации, в 1998-1999 гг. - в Нахичеванской Автономной Республике.

В 2000-2001 гг. по распоряжению Министерства здравоохранения в городах Гянджа и Шеки были основаны специализированные дневные стационары для лечения больных с наследственными заболеваниями крови, а с 2001 г. - Министерство здравоохранения начало обеспечение десфералом (хелатором железа) больных с талассемией.

В 2001-2004 гг. сотрудниками института проводились специальные тренинги, посвященные диагностике талассемии в лабораторном секторе лечебно-профилактических учреждений в городах Ленкорань, Гяндже, Шеки и Габале.

В 2004-2005 гг. при поддержке религиозных и других неправительственных организаций удалось увеличить обеспечение эритроцитарной массой больных талассемией за счет создания специализированных выездных бригад по забору донорской крови, организованных из сотрудников банка крови, входящего в состав НИИ гематологии и трансфузиологии. За счет спонсорского финансирования удалось частично обеспечить нехватку дорогостоящих помп-насосов для проведения хелаторной терапии.

В 2004 г. при участии рабочей группы с привлечением комиссии по социальной политике Парламента Азербайджанской Республики и сотрудников института гематологии был разработан проект закона о «Заботе государства о больных с наследственными заболеваниями крови гемофилией и талассемией», принятом и утвержденным в 2005 г. Президентом Республики [1].

В настоящее время в соответствии с Указом Президента Республики готовится Правительственная программа по обеспечению Закона Азербайджанской Республики «О государственной заботе о больных наследственными заболеваниями крови, гемофилией и талассемией».

В готовящейся программе предусмотрены меры, направленные, с одной стороны, на предупреждение дальнейшего распространения наследственных заболеваний крови в Азербайджане (проведение широкого скрининга населения на выявление носителей гена талассемии и создание лаборатории, осуществляющей пренатальную диагностику), с другой - улучшение медицинского обслуживания существующих больных талассемией (создание национального регистра больных талассемией, обеспечение необходимыми компонентами крови, медицинскими препаратами и материалами).

В 2005 г. по инициативе президента Фонда Гейдара Алиева госпожи М.Алиевой и при участии международных экспертов по этому вопросу были обсуждены проблемы талассемии в Республике и принято решение о создании специализированного центра по лечению больных талассемией при Фонде.

Все проведенные мероприятия, внимание со стороны государства к данной проблеме, принятие соответствующего законодательства и подготовка правительственной программы по обеспечению медицинского обслуживания существующих больных и предупреждения дальнейшего распространения генетически обусловленных заболеваний крови в Республике позволяет надеяться на скорое разрешение всех существующих проблем в этой сфере.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azərbaycan Respublikasının qanunu «Hemofiliya və talassemiya irsi qan xəstəliklərinə düşər olmuş şəxslərinə dövlət qayğısi haqqında», 25 may, 2005; 2. Əsədov Ç.D., Məmmədova T.Ə., Kərimov A.Ə. - Hematolojiya və transfuziolojiyanın aktual problemləri. Bakı, 2001, s.39-45; 3. Nəcəyev E.Q. - Hematolojiya və transfuziolojiyanın aktual problemləri. Bakı, 2000, s.48-49; 4. Hüseynov Q.A., Tağı-zadə R.K., Qurbanova E.M. və b. - Hematolojiya və transfuziolojiyanın aktual problemləri. Bakı, 2001, s.11-20; 5. Qafarova S.İ., Məmmədova T.Ə., Qurbanova E.M. və b. - Hematolojiya və transfuziolojiyanın aktual problemləri. Bakı, 1999, s.35-41; 6. Məmmədova N.S. - Hematolojiya və transfuziolojiyanın aktual problemləri. Bakı, 1999, s.40-43; 7. Məmmədova T.Ə., Quliyeva E.D., Şaxhüseynova S.B. və b. - Hematolojiya və transfuziolojiyanın aktual problemləri. Bakı, 1999, s.17-26; 8. Məmmədova T.Ə., Quliyeva Y.C., Şaxhüseynova S.B. və b. - Hematolojiya və transfuziolojiyanın aktual problemləri. Bakı, 2004, s.73-77; 9. Asadov Ç.D., Dalasheva T.C., Mamedova T.A. и др. Организация специализированной медицинской помощи больным наследственными гемоглобинопатиями. Метод. рекомендации. Баку, 1994, 64 с.; 10. Ахундова А.М. Талассемия, Баку, 1972, 120 с.; 11. Воронов А.А. - Проблемы гематологии, 1973, №11, с.32-37; 12. Гаджиев Э.Г. - Акт. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 1999, с.32-36; 13. Калымова Э.А. - Акт. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 1999, с.36-40; 14. Мамедова Т.А., Кулиева Е.Д., Шахтусейнова С.Б. и др. - Акт. Проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, с.17-26; 15. Рустамов Р.Ш. - Акт. вопросы гематологии и трансфузиологии. Баку, 1994, с.34-36; 16. Рустамов Р.Ш., Ганбов Н.Т., Ахмедова А.Ю. и др. - Проблемы гематологии и переливания крови. Баку, 1981, №9, с.12-16; 17. Asadov Ch. - Int. Islamic Medical J., 1996, №1, p.10-14; 18. Curuk A., Yuregir G., Asadov Ch. et al. - Human genetics, 1992, v.30, p.417-419; 19. Eleftheriou A. - TIF publications, v.4, 2003, 178 p.; 20. Guidelines for the clinical management of thalassaemia / TIF publication, edited by Cappellini N., Cohen A., Eleftheriou A. et al. 2000, 114 p.; 21. Ku-lyev A., Rasulov E., Dadasheva T. et al. - 5th Int. conference on thalassaemias and the haemoglobinopathies, 1993; 22. Rustamov R. - In: 2-nd Reg. Congress Pediatr. Centr. Asia and Turkey with Int. Participation. 1994, Tashkent, p.5-6.

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR-ORIGINAL ARTICLES-ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ГЕПАТОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЛЕГКОГО И ЖЕЛУДКА

Д.А.Алиев, С.Р.Гиясбейли, В.А.Горбунова
Онкологический научный центр, г.Баку; Российский
онкологический научный центр им.Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

Более 10 лет назад азербайджанские онкологи в клинико-лабораторных наблюдениях установили, что у части больных злокачественными опухолями (ЗО) регулярно выявляются биохимические

мические признаки (БП) бессимптомно протекавшей патологии печени, условно названной "субклинической гепатопатией" (СКГ). Этот факт заложил основу нового, интенсивно развиваемого в нашей стране направления научных изысканий - изучение не только широты распространения и этиологии СКГ у больных различными ЗО, но и, главное, их клинического значения [1,2].

Метаанализ результатов соответствующих исследований, выполненных в 1991-2000 гг. в Азербайджане, показал, что частота выявления БП СКГ составляла 34,4% у больных раком легкого (РЛ), 40% - у больных раком молочной железы (РМЖ) и 52,4% - у больных раком желудка (РЖ). Во всех группах пациентов частота обнаружения и выраженность БП СКГ возрастала по мере увеличения клинической стадии ЗО. Эти указания на особую клиническую значимость СКГ у больных распространенными формами (РФ) ЗО (III-IV стадии), однако, особенности и клиническое значение СКГ у данного контингента больных оставались не исследованными [3].

В настоящей работе мы приводим обобщенные результаты выполненного нами в рамках указанного выше направления клинико-лабораторного исследования, направленного на изучение особенностей распространения и течения СКГ у больных с диссеминированными формами РМЖ, РЛ и РЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование было включено 1295 больных РМЖ (из них 745 с РФ), 1034 больных РЛ (556 с РФ) и 663 больных РЖ (208 с РФ), находившихся в клинике Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина и 645 больных РФ РМЖ, 202 больных РФ РЛ и 147 больных РФ РЖ, находившихся в клинике Онкологического научного центра Минздрава Азербайджанской Республики. Среди них были только больные, не имевшие метастатического поражения печени, клинических признаков ее патологии (желтуха и др.) и данных о наличии существенных изменений в ультразвукографической картине этого органа.

Тот факт, что все больные получали лекарственное лечение по идентичным программам, в рамках единого протокола, позволил объединить и проанализировать как единый массив материала клинико-лабораторные данные о больных, наблюдавшихся в указанных выше учреждениях.

Биохимическими признаками СКГ считали повышение в сыворотке крови активности аланин-аминотрансферазы (АлАТ) и гамма-глутамилтранспептидазы более, чем на 30% от верхней границы нормы и результат тимоловой пробы более 5 ед. SN. В наблюдение были включены только те пациенты с повышенной активностью АлАТ, у которых величина коэффициента де Ритиса (отношение активности аспартат-аминотрансферазы к активности АлАТ) не превышала 1,3: это позволяло считать, что гиперминотрансферемия имела печеночное происхождение.

Оценку наличия и выраженности токсических проявлений ХТ осуществляли по 5-ти бальной системе, в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Оценку непосредственного результата лечения также осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Полученные результаты математически обрабатывали традиционным методом вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ результатов биохимического исследования крови больных РМЖ, РЛ и РЖ показал, что БП СКГ были выявлены у 46%, 49% и 69,5% из них, соответственно. При этом, выявилась отмеченная выше закономерность повышения частоты выявления и выраженности БП СКГ по мере увеличения клинической стадии заболеваний. Частота выявления и выраженность БП СКГ у больных локальными (I-II стадии) формами ЗО оказалась значительно ниже, чем у больных РФ этих ЗО.

Обобщив результаты обследования больных с РФ РМЖ, РЛ и РЖ, мы установили, что гиперферментемия имела у 60,3% всех больных и, в том числе, у 56,4% больных РМЖ, 63,9% - РЛ и у 72,1% больных РЖ. Это указывало на то, что у больных РФ ЗО частота выявления БП СКГ значительно превышала ее у больных локальными формами этих же ЗО. Мы полагали, что, по крайней мере, часть случаев СКГ могла быть результатом латентных гепатотропных инфекций, вызванных вирусами гепатита В (ВГВ) и С (ВГС), тем более, что они широко распространены среди онкологических больных.

Метаанализ ранее опубликованных результатов серологических исследований, проведенных азербайджанскими онкологами в 1991-2000 гг., показал, что HBsAg присутствовал в крови 13,9% больных РМЖ, 11,0% больных РЛ и 12,9% больных РЖ. Антитела к ВГС (анти-ВГС) выявились в крови 8,7% больных РМЖ, 10,8% - РЛ и 10,6% больных РЖ. О широком распространении этих инфекций среди больных ЗО свидетельствовали и результаты ранее проведенных нами исследований, в которых наряду с маркерами инфицирования ВГВ (и его мутантным вариантом) и ВГС были впервые в Азербайджане выявлены и антитела к вирусу гепатита G.

Ретроспективный анализ результатов серологического обследования всех ранее биохимически обследованных больных показал, что HBsAg имелся в 10,7% случаев и, в том числе, у 10,6% больных РМЖ, 9,3% - РЛ и 13,1% больных РЖ, причем, во всех группах больных часто-

та его выявления возрастала с увеличением стадии ЗО. Судя по выявлению других маркеров инфицирования ВГВ, примерно, у трети инфицированных больных субклиническая инфекция сопровождалась репликацией вируса, а "свежее" инфицирование ВГВ больных РФ этих ЗО происходило довольно редко. Доля свежего инфицирования ВГС в основной массе больных составила менее 10%, а у большинства больных инфекция имела хронический характер.

Для оценки роли ВГВ и ВГС в этиологии СКГ мы сравнили частоту выявления HBsAg и анти-ВГС у больных с БП СКГ и у больных без этих признаков. Существование связи между СКГ и выявлением маркеров инфицирования проявилось лишь в группах больных РМЖ и РЛ и не выявилось в группе больных РЖ.

Таким образом, полученные нами результаты указывали на то, что, по крайней мере, часть отмеченных у онкологических больных случаев СКГ, наверняка, была связана с этими инфекциями. Скорее всего, эта часть составляла, примерно, 20% онкологических больных. Очевидно, что наличие СКГ у остальной части онкологических больных было обусловлено другими причинами [4].

Наиболее вероятным нам представлялся реактивный характер гепатоцеллюлярной дисфункции, которая могла быть следствием системного действия на печень со стороны ЗО. Эта гипотеза косвенно подтверждалась отмеченным нами фактом того, что, чаще всего, БП СКГ выявлялись у больных РЖ, у которых венозная кровь от пораженного опухолью желудка оттекает прямо в печень. С этих же позиций нетрудно объяснить и причины возрастания частоты выявления и выраженности БП СКГ с увеличением стадии заболеваний: по мере увеличения стадии ЗО растет и масса опухолевых клеток, что повышает интенсивность системного влияния ЗО на функциональные системы организма, в том числе, и печень [6].

Не углубляясь в тонкие механизмы этиопатогенеза СКГ, отметим, что клиническое значение широкого распространения СКГ достаточно велико, поскольку уже известно, что их наличие способно оказывать неблагоприятное влияние на характер течения, но и отдаленный прогноз, по крайней мере, РМЖ и ЗО гениталий у женщин.

Учитывая, что у абсолютного большинства онкологических больных отмечаются многочисленные и, как правило, тесно сопряженные и соподчиненные между собой, сдвиги в метаболическом гомеостазе, и присоединяющиеся к ним иммунологические нарушения, мы полагали, что в условиях наличия СКГ отмечаемые у них метаболические нарушения могут быть более глубокими и более выраженными. Однако, не найдя публикаций, раскрывающих особенности метаболических и иммунологических расстройств у больных РФ ЗО, мы биохимически и иммунологически обследовали 120 больных РФ РМЖ, 100 больных РФ РЛ и 70 больных РЖ IV стадии. Во всех случаях, вне зависимости от нозологической группы, у больных, имевших БП СКГ, чаще выявлялось: повышение активности в сыворотке крови щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, снижение в сыворотке крови уровня альбуминов и повышение уровня глобулинов, а также снижение уровня фибриногена и величины протромбинового индекса. У больных, имевших БП СКГ, значительно чаще выявлялось снижение уровня восстановленного глутатиона и ощутимо реже - повышение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, что, по-видимому, отражало более выраженное снижение интенсивности антиоксидантных процессов, протекающих на фоне гепатоцеллюлярной дисфункции. И, наконец, больные РМЖ, имевшие БП СКГ, отличались от больных РМЖ, не имеющих их, более высоким уровнем эстрадиола в крови. Этот факт демонстрировал связь между наличием у больных БП СКГ и повышенным уровнем одного из гормонов и косвенно указывал на вероятное наличие у них и других нарушений в гормональном гомеостазе.

Иммунологическое обследование всех больных, имевших БП СКГ, выявило более частое снижение общего количества Т-лимфоцитов, величины соотношения Т-хелперных и Т-супрессорных клеток и уровня комплемента и повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Кроме того, у этих больных было отмечено снижение в крови процента естественных киллерных клеток (ЕКК), что косвенно указывало на более выраженную у этих больных депрессию противоопухолевой резистентности. Связь такой депрессии с СКГ подтверждалась и результатами ранее проведенного с нашим участием обследования больных хроническим гепатитом В и циррозом печени, у которых число ЕКК в крови также оказалось сниженным. И, наконец, нам удалось показать, что у больных с биохимическими признаками СКГ отмечалось более частое снижение уровня в крови интерлейкина-6.

Таким образом, приведенные выше результаты наших исследований с определенностью демонстрируют, что у больных распространенными формами РМЖ, РЛ и РЖ, имевших БП СКГ, частота изменения ряда биохимических и иммунологических показателей оказалась выраженной в большей степени, по сравнению с аналогичными изменениями, выявленными у больных РФ этих же онкологических заболеваний, но не имевших БП СКГ [5].

Изложенные выше данные побудили нас сосредоточить внимание на клинических аспектах проблемы СКГ. В основу исследования легли результаты клинико-лабораторного наблюдения за больными РФ РМЖ, РЛ и РЖ, получавшими химиотерапию (ХТ) по идентичным программам, в рамках единого протокола. Больные РМЖ получали ХТ по программам СаР, Тх-Р, СаР-Л, больные РЛ - по программам VpP и Тх-сР, а больные РЖ - по программам МЕР, PFL. Обобщив результаты проведенных клинических наблюдений, мы установили следующее.

У больных РМЖ, имевших БП СКГ, при лечении по программам СаР и Тх-Р частота регистрации объективного эффекта лечения (ОЭ) оказалась выше, а средняя продолжительность ремиссии (СПР) короче, нежели у больных, не имевших этих признаков. В то же время, при использовании программы СаР-Л связь между наличием у больных СКГ и непосредственным результатом ХТ не прослеживалась, что, скорее всего, было связано с большей селективностью действия капецитабина и его меньшим токсическим влиянием на печень. Это позволяло считать, что программа СаР-Л может быть рекомендована для лечения больных РМЖ, имеющих БП СКГ. У больных РЛ с БП СКГ, лечившихся по программе Тх-сР, частота регистрации ОЭ была ощутимо ниже, а СПР короче, нежели у больных РЛ, не имевших БП СКГ. При использовании же программы VpP статистически устойчивая связь между наличием у больных СКГ и результатами лечения не выявилась, что указывало на предпочтительность применения этой программы при лечении больных с нарушенной функцией печени. У больных РЖ, имевших БП СКГ, эффективность ХТ при применении обеих программ ХТ была ниже, по сравнению с больными, не имевшими БП СКГ.

Таким образом, анализ полученных нами результатов позволил прийти к заключению о том, что наличие СКГ у больных РФ РМЖ, РЛ и РЖ может выступать в качестве одного из факторов, предопределяющих меньшую эффективность лечения.

Мы полагали, что в основе обнаруженного нами негативного влияния СКГ на эффективность лечения больных РФ РМЖ, РЛ и РЖ лежит функционально компенсированная до определенного момента гепатоцеллюлярной недостаточности, оказывающая на организм политропное патогенное действие.

Анализ особенностей побочного действия ХТ показал, что при применении всех программ ХТ абсолютное большинство проявлений ее токсического влияния, вне зависимости от нозологической группы, не только чаще регистрировалось у больных с БП СКГ, но и имело более выраженный характер, а сама ХТ хуже переносилась больными. Напротив, у больных с нормально функционирующей печенью развитие этих проявлений носило умеренный характер и не требовало особых мер их коррекции. ХТ у больных с РФ ЗО, имевших признаки СКГ, сопровождалась, в первую очередь, ощутимым повышением частоты развития не только печеночной, но и ряда других побочных проявлений ХТ и, особенно, связанных с дисфункцией органов желудочно-кишечного тракта и почек и, по-видимому, мало зависящих от применяемой программы. К этому надо добавить, что в пределах группы больных, имевших признаки СКГ, признаки гастроинтестинальной, печеночной и почечной токсичности ХТ чаще регистрировались у тех из них, у которых были выявлены серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС [7,8,9].

С учетом изложенного, можно полагать, что значительная часть случаев регистрации упомянутых проявлений токсичности ХТ связана именно с наличием у большей части пациентов и, особенно, с РФ ЗО, не выявленных до начала лечения, СКГ. Поэтому обнаружение у больных в процессе их обследования даже незначительного повышения активности АлАТ или серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС должно становиться поводом для их более детального биохимического обследования. Значение такого обследования определяется тем, что, приняв во внимание его результаты, можно оптимизировать выбор средств и тактики проведения ХТ и избежать развития, по крайней мере, некоторых из токсических проявлений лекарственного лечения больных.

Другой, важной, стоявшей перед нами, задачей была разработка подходов поддерживающей терапии, способных, с одной стороны, снизить частоту и выраженность токсических про-

явлений ХТ и улучшить качество жизни больных, а с другой стороны, повысить ее эффективность у тех больных, у которых до лечения были выявлены биохимические признаки СКГ.

Поскольку у наших пациентов с РФ ЗО, чаще всего, отмечались гематологическая, гастроинтестинальная и печеночная токсичность, именно они и были избраны основными "мишенями" коррекции. Используя с этой целью рекормон (для коррекции анемии), нейпоген и полидан (для коррекции лейкопении), комбинацию зофрана, нозепама и церукала (для профилактики ХТ), а также мегейс (для коррекции анорексии), мы убедились, что все эти препараты обеспечивают, практически, одинаковый фармакологический эффект у больных, как имевших, так и не имевших признаков СКГ. Очевидно, что все эти препараты вполне пригодны для включения в поддерживающую терапию с целью коррекции указанных проявлений токсичности ХТ у больных РФ ЗО, вне зависимости от наличия или отсутствия у них БП признаков СКГ [10].

И, наконец, на небольшой группе инфицированных ВГВ больных РМЖ мы показали, что включение препарата альфа-интерферона в комплекс консервативного лечения обеспечило снижение неблагоприятного влияния этой инфекции на течение РМЖ. Поскольку интерфероны стимулируют противоопухолевую и противометастатическую резистентность и уже применяются в онкологии, их введение может быть рекомендовано как компонент лечения больных ЗО с длительной персистенцией ВГВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. - Хирургия, 2005, №1, с.27-30; 2. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Рагимова С.Э. Рак молочной железы и функциональное состояние печени. Баку, 1996; 3. Алиев Д.А., Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. и др. - Азерб. Ж. онкологии, 2003, №2, с.17-21; 4. Гиясбейли С.Р. Функциональное состояние печени у больных рас-пространенными формами злокачественных опухолей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Баку, 2004, 40 с.; 5. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. - Азерб. Ж. онкологии, 1998, №1-2, с.29-31; 6. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. - Вестн. Росс. онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, 2003, №2, с.67-68; 7. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А., Зейналов Р.С. - Азерб. Ж. онкологии, 2003, №2, с.29-32; 8. Гиясбейли С.Р., Зейналов Р.С., Михайлов М.И. - В кн.: Гепатиты В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики М., 2001, с.80; 9. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А., Зейналов Р.С., Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2003, №1, с.113; 10. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А., Зейналов Р.С., Оруджли Р.Н. - В кн.: Мат-лы 2-го конгресса онкологов закавказских государств. Баку, 2001, с.61.

Summary

ETIOPATHOGENESIS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF SUBCLINIC HEPATOPATHIES AT PATIENTS WITH ADVANCED CANCER OF BREAST, LUNG AND STOMACH

J. Aliyev, S. Giyasbeili, V. Gorbunova

The paper summarized results of clinical, biochemical, serological and immunological investigations performed for studying of etiopathogenesis and clinical-therapeutical peculiarities of subclinic hepatic disorders at patients with advanced forms of cancer of breast, lung and stomach.

ОСТРОЕ ЖЕЛУДОЧНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И МЕТОДИКА ЕГО УСТРАНЕНИЯ

А.Х. Керимов, Ф.А. Зейналов, Э.И. Ибрагимов, А.Р. Алиев
Онкологический научный центр, г. Баку

В последнее десятилетие проблема острых послеоперационных осложнений желудочно-кишечного тракта приобретает все большую актуальность.

Перечень оперативных вмешательств, которые осложнились острыми эрозиями и язвами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), достаточно велик и составляет около 10-35% [2,4,6]. Установлено, что в зависимости от объема и тяжести вмешательства острые эрозивно-язвенные

поражения органов пищеварения в послеоперационном периоде выявляются даже у 50-95% больных [3,5,8].

Эрозии и острые язвы можно рассматривать как этапы одного патологического процесса, первоначальными проявлениями которого, чаще всего, служат кровоизлияния различных размеров. Острые эрозии – это поверхностные дефекты слизистой оболочки линейной, округлой или неправильной формы размером 2-2,5мм и более и глубиной 0,5-2мм.

Интимный механизм возникновения стрессовых язв весьма сложен и еще не до конца изучен. В наиболее общем виде речь идет о нарушении равновесия между агрессивными воздействиями на слизистую оболочку и механизмами, осуществляющими ее защиту. В механизме образования острых язв принимает участие интрамуральный нервный аппарат желудка.

По данным многих авторов, при стрессе происходит активация одновременно симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Выделяющиеся, при этом, медиаторы - ацетилхолин и норадреналин действуют на соответствующие рецепторы клеток-мишеней. С одной стороны, это приводит к гиперпродукции соляной кислоты, роли которой в механизме образования острых язв в настоящее время придается большое значение, а с другой стороны – к спазму мелких артерий и артериол, в результате чего развивается гипоксия слизистой оболочки и снижается ее резистентность. Таким образом, создаются условия для повреждения собственной ткани желудка. Несомненно то, что механизм образования острых язв, в частности стресс-язв, намного сложнее, но роль нервной системы в их возникновении, по нашему мнению, представляется одной из основных, так как посредством усиления ее функции запускаются такие патогенетические реакции, как кислотно-пептическая агрессия и ишемия.

Язвенно-некротический процесс в ЖКТ полиэтиологичен и имеет сложный механизм развития. Главными патогенетическими факторами в возникновении язв следует считать изменение микроциркуляции и гипоксию слизистой оболочки желудка и кишечника в результате спазм сосудов, изменения тонуса мышечной стенки. Кроме того, имеет значение влияние вегетативной нервной системы на кислотность и ферментативную активность желудочного сока. Все это приводит к нарушению биологического равновесия между степенью воздействия кислотно-пептического фактора, с одной стороны, и резистентностью слизистой оболочки пищеварительного тракта – с другой. В результате возникает острое изъязвление. К ослаблению защитных механизмов приводят также действия некоторых лекарственных препаратов, в частности, кортикостероидных гормонов, химиопрепаратов и салицилатов. Немаловажное значение имеет отрицательное действие на организм длительного, а также поверхностного, т.е. неглубокого, наркоза с искусственной вентиляцией легких.

Стрессовые факторы продолжают действовать и в послеоперационном периоде, например, гиподинамия, голодание и особенно экзо- и эндогенная инфекции, которые отрицательно влияют на микроциркуляцию и оказывают повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка.

По мнению большинства авторов, при кровотечениях из острых послеоперационных язв и эрозий следует отдавать предпочтение консервативному методу лечения. Вместе с тем, летальность при консервативном лечении составляет 38-76% [1,5].

Лечебная тактика при острых послеоперационных гастродуоденальных кровоточащих язвах и эрозиях является одним из наиболее сложных вопросов. Это объясняется различными факторами. Во-первых, полиэтиологичность острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки обуславливает различный характер течения заболеваний: от вполне благоприятного (самопроизвольная остановка кровотечения и заживление язв и эрозий в течение 1-2 недель) до крайне тяжелого. Во-вторых, в послеоперационном периоде развитие язв и эрозий на фоне тяжелых заболеваний значительно ограничивает возможности хирургических вмешательств.

Единичные и множественные острые язвы и эрозии, а также эрозивно-язвенные поражения на фоне геморрагического гастрита требуют различного подхода к решению данной проблемы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В Онкологическом научном центре МЗ Азербайджанской Республики с 2000 по 2004 гг. острые послеоперационные язвы диагностированы у 15 больных. Из них 12 мужчин и 3 женщины. Возраст больных колебался в пределах 36-76 лет. Из 15 больных у 6 были произведены операции по поводу рака мочевого пузыря, у 4 – онкогинекологические операции и у 5 – операции на легких.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Надвлагалищная ампутация матки с двухсторонней цистубоовариоэктомией и резекция большого сальника произведена у 2 больных (по поводу Рака яичников); цистомия с удалением опухоли и наложением эпицистомы – у 3 больных; операция Гартмана – у 2; цистэктомия и экстирпация прямой кишки с формированием уриностомы (по Бриксеру) и одностольного искусственного ануса – 1 больному; правосторонняя гемиколэктомия – 2 пациентам. Кроме того, 1 больному произведена эхинококкэктомия по поводу эхинококка правого легкого, 3 – торакотомия (по поводу центрального рака левого легкого) и 1 – резекция пищевода типа Люиса.

Общим для всех пациентов было появление рвоты цвета «кофейной гущи», мелсны, болсы в животе, нарушение гемодинамики, головокружне, кратковременный коллапс.

Всем больным выполняли экстренное эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, целью которого были топическая диагностика геморрагии и оценка состояния ЖКТ и его сосудистого гемостаза в дне язвы, хотя язвенного анамнеза у больных не было. У части больных кровотечение развилось на фоне тяжелых, часто сопутствующих заболеваний. Так, сахарный диабет был у 2, недостаточность кровообращения – у 3, дыхательная недостаточность – у 1, цирроз печени – у 1 больного.

Среднее время от операции до начала кровотечения составило 2-6 суток.

После эндоскопического исследования и выяснения причины кровотечения всех больных переводили в отделение интенсивной терапии для комплексной терапии, направленной на выполнение объема циркулирующей крови (ОЦК), коррекцию водно-электролитных нарушений, активацию гемостаза, поддержание жизненно важных органов. У 2 больных из торакального отделения (после операции пробной торакотомии и операции типа Люиса) острые язвы осложнились профузным желудочно-кишечным кровотечением, приведшем к смерти, соответственно, на 5 и 6 сутки. 1 больной после эхинококкэктомии по поводу эхинококка правого легкого (клинически острая язва с кровотечением проявлялась на 5 сутки) был переведен в 5 клиническую больницу в тяжелом состоянии. У 1 больного после цистомии с удалением опухоли и наложением эпицистомии на 14 сутки возникло молниеносное профузное желудочно-кишечное кровотечение с летальным исходом. Лишь у 4 больных возникшее на 5 сутки после операции желудочно-кишечное кровотечение остановлено консервативно.

Такое лечение включает: постельный режим, постоянную аспирацию желудочного содержимого, промывание желудка охлажденным 5% раствором соды, введение в желудок через зонд аминокaproновой кислоты, локальную гипотермию желудка (лед на живот), а также инфузионно-гемотрансфузионную терапию.

В шести случаях выполняли гистротомию и прошивание кровоточащих острых язв.

Наши материалы свидетельствуют о том, что оперативному лечению должны подвергаться те немногие (6 из 9) пациенты с желудочно-кишечным кровотечением на почве острых послеоперационных язв и эрозий, у которых консервативное лечение, включающее и эндоскопическую диатериокоагуляцию оказывается неэффективным.

С целью профилактики образования стресс-язв и их осложнений в предоперационном периоде важное значение придается коррекции нарушенных функций органов, показателей гемодинамики и гемостаза, выявлению и лечению сопутствующих заболеваний. В послеоперационном периоде важное значение приобретает борьба с дыхательной недостаточностью, коррекция водноэлектролитного баланса, гемодинамических и гемокоагуляционных расстройств, ликвидация пареза кишечника и дуоденогастрального рефлюкса.

У больных с повышенным риском язвообразования должен быть установлен назогастральный зонд в послеоперационном периоде для контроля за количеством и характером желудочного содержимого, проведение его рН-метрии и своевременных мероприятий по профилактике, диагностике и лечению стрессовых изъязвлений.

На основании анализа собственного материала и литературных данных нами составлен алгоритм образования стрессовых язв желудка.



Таким образом, при анализе представленных больных выявилось, что всем больным, независимо от локализации заболевания (гинекологическом, урологическом, торакальном или абдоминальном) необходимо обратить внимание на коагулограмму крови больных за 3 дня до и после операции. До операции у всех больных необходимо определить pH-содержимое желудочного сока, профилактическую эндоскопию желудочно-кишечного тракта, особенно больных, идущих на операцию; необходима консультация невропатолога.

На основании этих данных необходимо особое внимание со стороны анестезиологов на проведение адекватного наркоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барановский А.Ю., Поташов Л.В., Морозов В.П. и др. - Рос. Ж. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1996, т.6, №4, с.76-80; 2. Блихор Т.Е. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Киев, 1989, 22с.; 3. Милонов О.Б., Поскин К.Д., Жебровский К.Д. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии. М.: Медицина, 1990, 550с.; 4. Хохоля В.П., Парасов А.А., Кононенко И.Н. - Клин. хирургия, 1987, №8, с.29-32; 5. Tryba M. - J. Clin. Gastroenterol., 1991, v.13, s.2, p.44-55; 6. Zeltsman D., Rowland M., Shanavas Z. et al. - Amer. Surg., 1996, v.62, №12, p.1010-1013.

Summary

AFTER VARIOUS SURGICAL INTERVENTIONS OCCURRED BY ACUTE STOMACH BLEEDING AND THE METHODS OF REMOVE HIM

A.Kh.Kerimov, F.A.Zeynalov, A.A.Abdullayev, E.I.Ibrahimov, A.R.Aliyev

We have observed acute stomach bleeding occurred after different surgical interventions (oncotoracal, oncogynecological and abdominal) on the 15 patients for the last 5 years. 12 patients were male and 3 patients were female. The duration of acute stomach bleeding was form an the 2th - 6th day after surgical operation. The diagnosis of those patients heave been made by clinical symptoms and endoscopes. For 6 patients were made laparotomy and gastroraphy, but 4 patients. Were treated successful with intensive conservative therapy. Base on obtaining data we have formed algorithm of stress-ulcer bleeding origin and established importance of importance of immediate surgical treatment for those patients.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩИХ КСЕЛОДУ, В ЛЕЧЕНИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

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

Рак ободочной и прямой кишки (колоректальный рак) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. В структуре онкологической патологии колоректальный рак по частоте заболеваемости в различных странах мира занимает 3-4 место [1]. На долю данного заболевания приходится 13% всех злокачественных опухолей. Каждый год в США диагностируется около 130000 новых случаев колоректального рака, а в Европе – 190000 [2]. К моменту постановки диагноза, примерно, у 20% больных уже имеются отдаленные метастазы, а у 50% больных ввиду наличия у них местнораспространенного процесса метастазы появятся в дальнейшем и приведут к смерти [8]. Ежегодно колоректальный рак является причиной около 60000 смертей в США. Суммарная 5-летняя выживаемость больных колоректальным раком в Европе составляет около 40%, а среди больных с диссеминированной формой заболевания 5-летняя выживаемость не превышает 5% [3]. На показатели 5-летней выживаемости существенное влияние оказывает ряд факторов: общее состояние, ответ на лечение, локализация первичной опухоли, уровень щелочной фосфатазы и степень распространенности метастатического процесса [5]. Смертность от колоректального рака среди мужчин и женщин одинакова.

Несмотря на прогресс в химиотерапии (ХТ) диссеминированного колоректального рака (ДКР), достигнутый путем модификации схем и использования новых комбинаций препаратов, имеющиеся в настоящее время возможности лекарственного лечения этой патологии нельзя назвать удовлетворительными.

Одной из причин неудовлетворительных результатов лекарственного лечения ДКР является низкая противоопухолевая активность применяемых цитостатиков и их комбинаций.

Лечение ДКР чаще всего включает применение 5-фторурацила. Последний входит, практически, во все стандартные и экспериментальные схемы ХТ данного заболевания. Частота ремиссии ДКР при монотерапии 5-фторурацилом как средства первой линии обычно находится в пределах 10-20%, а медиана выживаемости не превышает 12 месяцев [6].

Одной из причин неудовлетворительных результатов лекарственного лечения колоректального рака является низкая противоопухолевая активность применяемых цитостатиков и их комбинаций. Следовательно, дальнейшее улучшение результатов лечения больных ДКР следует ожидать от внедрения в клиническую практику новых активных противоопухолевых препаратов и их комбинаций с уже имеющимися.

В этой связи представляет интерес новый противоопухолевый препарат - пероральный фторпиримидиновый карбамат - капецитабин (кселода). Данный препарат имитирует длительные постоянные инфузии 5-фторурацила и избирательно активируется в опухоли. Особенности метаболической трансформации препарата позволяют повысить его эффективность и снизить системную токсичность, по сравнению с 5-фторурацилом.

Использование кселоды в сочетании с лейковорином в различных комбинациях, по данным некоторых авторов, позволяет увеличить частоту объективных ремиссий при ДКР до 60%, а среднюю продолжительность ремиссии - до 24 месяцев [4,7].

Однако, опыт применения этого препарата при лечении ДКР, а тем более - его комбинаций с другими цитостатиками, во всем мире крайне невелик и требует дальнейшего изучения. Все изложенное позволяет рассматривать проблему разработки эффективных схем химиотерапии ДКР как один из актуальных вопросов клинической онкологии.

Целью проведенного исследования являлось повышение эффективности ХТ при лечении больных ДКР. Для выполнения этой цели были разработаны и исследованы на большом клиническом материале при лечении ДКР четыре новые схемы ХТ (CapLV, MCapLV, PCapLV и DCapLV), включающие современный антиметаболит фторпиримидинового ряда - кселоду (капецитабин).

В рандомизированном исследовании были определены их эффективность и токсический профиль при лечении больных ДКР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Основой для выполнения данного исследования послужил клинический материал о 72 (31 больной раком ободочной кишки и 41 больной раком прямой кишки) больных ДКР. Все больные находились на лечении в клинике Онкологического научного центра Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики за период с января 2000 года по декабрь 2002 года.

В клиническое исследование включались больные с морфологически верифицированным диагнозом. Возраст больных колебался от 40 до 70 лет. Субъективный статус (общий статус больных) до начала лечения оценивался по 5-степенной шкале ВОЗ. При этом, субъективный статус больных, включенных в исследование, до начала лечения соответствовал 1-2 степени (относительно удовлетворительное состояние). Все больные до включения в исследование не получали специального лечения по поводу злокачественной опухоли. Больным с явлениями частичной или полной непроходимости (3 пациента раком ободочной кишки и 5 пациентов раком прямой кишки) до начала проведения химиотерапии выполнялась операция по наложению противостенного ануса.

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

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

Из 72 пациентов, включенных в исследование, у 22 (30,5%) имелись метастазы в печень, у 20 (27,8%) – метастазы в забрюшинные лимфоузлы, у 17 (23,6%) – сочетанные (печень+забрюшинные лимфоузлы) метастазы и у 13 (18,1%) больных наблюдался неоперабельный местный рецидив опухоли.

Всем 72 больным после рандомизации проводилась цикловая химиотерапия (не менее 4-6 курсов) в зависимости от проводимой схемы лекарственного лечения пациенты были распределены на 4 группы (табл.1).

Таблица 1. Режимы исследуемых схем химиотерапии

Схема химиотерапии	Количество больных	Доза (мг/м ²), путь введения	Дни введения	Междиклового интервал
CapLv Кселода Лейковорин	18	2500, внутрь 50, в/м	1-14 1-14	1 неделя
MCapLv Митомидин С Кселода Лейковорин	18	10, в/в, капельно 2500 внутрь 50, в/м	1 1-14 1-14	1 неделя
PCapLv Цисплатин Кселода Лейковорин	19	100, в/в, капельно 2500, внутрь 50, в/м	1 1-14 1-14	1 неделя
DCapLv Доксорубин Кселода Лейковорин	17	50, в/в 2500, внутрь 50, в/м	1 1-14 1-14	1 неделя

Интервал между циклами при всех схемах составлял 1 неделю.

Оценка эффективности исследуемых схем химиотерапии проводилась по классификации ВОЗ: объективный эффект, субъективный эффект и токсические проявления.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Сравнительный анализ эффективности использованных в исследовании схем лекарственного лечения больных ДКР показал достаточно высокую эффективность разработанных новых комбинаций ХТ (табл.2).

Таблица 2. Частота объективных и субъективных эффектов ХТ в исследуемых группах

Схема химиотерапии	Количество больных	Объективный эффект		Субъективный эффект	
		а.ч.	% ± m	а.ч.	% ± m
CapLv	18	6	33,3 ± 11,1	13	72,2 ± 10,6
MCapLv	18	7	38,9 ± 11,5	15	83,3 ± 8,8
PCapLv	19	11	57,9 ± 11,3	12	63,2 ± 11,1
DCapLv	17	7	41,2 ± 11,9	11	64,7 ± 11,6
Всего	72	31	43,1 ± 5,8	51	70,8 ± 5,4

У больных, получавших схему CapLv, объективные (сумма полных и частичных) эффекты наблюдались в 33,3±11,1% случаев. При этом, у 2 (11,1±7,4%) больного имелся полный эффект,

у 4 ($22,2 \pm 9,8\%$) больных – частичный эффект, у 7 ($38,9 \pm 11,5\%$) больных отмечалась стабилизация процесса и в 5 ($27,8 \pm 10,6\%$) случаях имело место прогрессирование процесса. Субъективный эффект в данной группе составил $72,2 \pm 10,6\%$.

Эффективность схемы MCapLV была несколько выше. У больных, получавших эту схему, объективные эффекты наблюдались в $38,9 \pm 11,5\%$ случаев. При этом, у 3 ($16,7 \pm 8,8\%$) больных имелся полный эффект, у 4 ($22,2 \pm 9,8\%$) – частичный эффект, у 6 ($33,3 \pm 11,1\%$) больных отмечалась стабилизация процесса и в 5 ($27,8 \pm 10,6\%$) случаях имело место прогрессирование процесса. Субъективный эффект отмечался в $83,3 \pm 8,8\%$ случаев.

У больных, получавших схему PCapLV, объективные эффекты наблюдались в $57,9 \pm 11,3\%$ случаев. При этом, у 4 ($21,0 \pm 9,3\%$) больных имелся полный эффект, у 7 ($36,9 \pm 11,1\%$) больных – частичный эффект, у 4 ($21,0 \pm 9,3\%$) больных отмечалась стабилизация процесса и в 4 ($21,1 \pm 9,3\%$) случаях имело место прогрессирование процесса. Субъективный эффект в данной группе составил $63,2 \pm 11,1\%$.

Эффективность схемы DCapLV была несколько ниже предыдущих двух. У больных, получавших эту схему, объективные эффекты наблюдались в $41,2 \pm 11,9\%$ случаев. При этом, у 3 ($17,7 \pm 9,3\%$) больных имелся полный эффект, у 4 ($23,5 \pm 10,3\%$) больных – частичный эффект, у 6 ($35,3 \pm 11,6\%$) больных отмечалась стабилизация процесса и в 4 ($23,5 \pm 10,3\%$) случаях имело место прогрессирование процесса. Субъективный эффект в исследуемой группе отмечался в $64,7 \pm 11,6\%$ случаев.

В таблице 3 приведены сравнительные данные об эффективности исследуемых схем химиотерапии в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса.

Таблица 3. Частота объективных эффектов ХТ в исследуемых группах в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса

Локализация метастазов	Количество Больных	Объективный эффект	
		а.ч.	% ± m
Печень	22	5	$22,7 \pm 8,9$
Забрюшинные лимфоузлы	20	12	$60,0 \pm 10,9$
Сочетанные	17	8	$47,1 \pm 12,1$
Неоперабельный местный рецидив опухоли	13	6	$46,2 \pm 13,8$
Всего	72	31	$43,1 \pm 5,8$

При анализе эффективности исследуемых схем ХТ в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса наилучшие результаты были получены у больных ($n=20$) с метастазами в забрюшинные лимфатические узлы. ОЭ в этой группе наблюдались у $60,0 \pm 10,9\%$ больных, причем, у 6 ($30,0 \pm 10,2\%$) больных была зарегистрирована полная регрессия.

Непосредственные результаты лечения больных со смешанными метастазами ($n=17$) оказались несколько хуже. ОЭ в данной группе отмечался у $47,1 \pm 12,1\%$ пациентов с полной регрессией в 3 случаях ($17,6 \pm 9,2\%$). Однако, достоверной разницы между ними не имелось.

У больных с неоперабельным местным рецидивом опухоли ($n=13$) ОЭ был отмечен у $46,2 \pm 13,8\%$ больных. Полная регрессия отмечалась у 3 ($23,1 \pm 11,7\%$) пациентов.

Значительно худшими были результаты лечения больных со вторичными изменениями в печени. У больных с метастазами в печень ОЭ отмечался в $22,7 \pm 8,9\%$ случаев. Во всех случаях регистрировались только частичные регрессии.

В таблице 4 приведены данные о токсичности исследуемых схем химиотерапии. Ввиду того, что токсические проявления 1-2 степени не приводили к отсрочке или отмене химиотерапии, нами были проанализированы только побочные эффекты 3-4 степени.

Наиболее частыми токсическими проявлениями исследуемых схем химиотерапии являлись нейтропения, стоматит и диарея. Так, при проведении программы лечения исследуемыми схемами (CapLv, MCapLv, PCapLv, DCapLv) стоматит был отмечен в $9,5 \pm 2,9\%$, $11,8 \pm 3,2\%$, $9,1 \pm 2,7\%$, $14,9 \pm 3,7\%$, а диарея – в $13,3 \pm 3,3\%$, $12,7 \pm 3,3\%$, $10,0 \pm 2,9\%$ и $8,5 \pm 2,9\%$ случаев, соответственно. Нейтропения 3-4 степени была диагностирована при использовании схем PCapLv и DCapLv, составив $13,6 \pm 3,3\%$ и $22,3 \pm 4,3\%$, соответственно.

Таблица 4. Токсические проявления 3-4 степени исследуемых схем химиотерапии

Токсические проявления	Схема CapLv (n=105)		Схема MCapLv (n=102)		Схема PCapLv (n=110)		Схема DCapLv (n=94)	
	а.ч.	% ± m	а.ч.	% ± m	а.ч.	% ± m	а.ч.	% ± m
Анемия	-	-	-	-	5	4,5±1,9	2	2,1±1,5
Нейтропения	-	-	-	-	15	13,6±3,3	21	22,3±4,3
Тромбоцитопения	-	-	-	-	-	-	2	2,1±1,5
Гипербилирубинемия	-	-	-	-	-	-	-	-
Гиперферментемия	-	-	-	-	-	-	-	-
Тошнота, рвота	-	-	-	-	14	12,7±3,2	6	6,4±2,5
Стоматит	10	9,5±2,9	12	11,8±3,2	10	9,1±2,7	14	14,9±3,7
Диарея	14	13,3±3,3	13	12,7±3,3	11	10,0±2,9	8	8,5±2,9
Гиперкреатинемия	-	-	-	-	-	-	-	-
Протеинурия	-	-	-	-	-	-	-	-
Ладонно-подошвенный синдром	8	7,6±2,6	17	16,7±3,7	9	8,2±2,6	13	13,8±3,6
Алопеция	-	-	-	-	-	-	89	94,7±2,3
Аритмия	-	-	-	-	-	-	-	-
Периферические нейропатии	-	-	-	-	-	-	-	-

Несколько реже наблюдался ладонно-подошвенный синдром, характерный для схем, содержащих кселоду. При использовании исследуемых схем данный синдром был отмечен в 7,6±2,6%, 16,7±3,7%, 8,2±2,6% и 13,8±3,6% случаев, соответственно. Патогенез ладонно-подошвенного синдрома окончательно еще не выяснен. По классификации ВОЗ, различают 3 степени проявления этого синдрома: 1 степень – дерматит (эритема, шелушение кожи), 2 степень – дерматит с болевыми ощущениями, 3 степень – дерматит с болевыми ощущениями, приводящими к потере функции органа. Патогенетического лечения ладонно-подошвенного синдрома не существует. Рекомендуется использование десенсибилизирующих препаратов и кортикостероидных мазей.

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

Полученные предварительные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности и безопасном токсическом профиле комбинаций, включающих кселоду, при лечении ДКР. Для подтверждения полученных результатов необходимо дальнейшее изучение предлагаемых схем ХТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyle P., Leon M. - Brit. Med. Bull., 2002, v.64, p.1-25; 2. Faivre J., Bouvier A., Bonithon Kopp C. - Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2002, v.16, p.187-199; 3. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. - France: IARC Press, 2004; 4. Hoff P., Ansari R., Batist G. et al. - J. Clin. Oncol., 2001, v.19, p.2282; 5. Papapolychoniadis C. - Tech. Coloproctol., 2004, v.8, Suppl.1, p.7-9; 6. Piedbois P., Michiels S. - Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 2003, v.22; 7. Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J. et al. - J. Clin. Oncol., 2001, v.19, p.4097; 8. Vogel I., Soeth E., Ruder C. et al. - Ann. Oncol., 2000, v.11, abstr.183.

Summary

THE EFFICIENCY OF CHEMOTHERAPY INCLUDING XELODA IN THE TREATMENT OF DISSEMINATED COLORECTAL CANCER

R. Zeynalov, I. Musayev, J. Gasanzade, N. Ahadova

The efficiency of the chemotherapy including Xeloda in the treatment patients with disseminated colorectal cancer in this article.

ПЛАСТИКА В ХИРУРГИИ РАКА ВЕРХНЕЙ ТРЕТИ ЖЕЛУДКА

А.А.Абдуллаев

Онкологический научный центр, г.Баку

У больных, перенесших радикальные операции по поводу рака желудка, в течение года продолжают процессы адаптации к новым условиям пищеварения [5]. Позднее у части из них постоперационные функционально-органические расстройства принимают характер стойких патологических синдромов [12]. У больных раком верхней трети желудка факторами развития их являются удаление кардиоэзофагеального жома, экстирпация желудка или его проксимальных отделов, формирование зияющего соустья, изменение последовательности пищеварительных циклов, порционности и ритмичности пищеварительного процесса, удаление пищевода-желудочного угла Гиса и ряд других [6]. Хирургическая коррекция постоперационных изменений заключается в формировании арефлюксных соустьев, восстановлении этапности и цикличности пищеварения, замедлении пассажа питательных веществ по тонкой кишке [7,8,10,14]. Неудовлетворенность результатами существующих гастропластических вмешательств является основной причиной постоянного поиска оптимального решения проблемы постоперационной болезни [9,16], неразрывно связанной с улучшением качества жизни оперированных больных [11,13,15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Снижение частоты и степени тяжести параметров постоперационной болезни у больных, радикально оперированных по поводу рака верхней трети желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С целью предупреждения развития постоперационной болезни у больных раком проксимального отдела желудка нами предложены методики пластического завершения операций – проксимальной резекции [3] и тотальной экстирпации желудка [4]. Суть новшества заключается в формировании гофрированно-инвагинированного пищевода-тонкокишечного и пищевода-желудочного соустьев [1], формировании после экстирпации желудка двух модифицированных изоантiperистальтических тонкотонкокишечных «резервуаров» (рис1) [2], после проксимальной резекции желудка - сборивании дистальной культы его 6-8 серосерозными швами (рис.2).

В опыте задействовано 20 беспородных собак, подвергшихся гастрэтомии и выделенных в две численно равные группы. В контрольной группе выполнена типичная операция по классической методике, в основной – разработанная пластическая. Продолжительность эксперимента была 30 дней. Изучение параметров постоперационной болезни включало клинический контроль, изучение клинико-биохимических показателей крови. По выделению собак из опыта проводилась визуальная оценка развившихся в анастомозированных органах макроскопических изменений и изучение на протяжении гистоморфологической структуры тонкой кишки.

В клиническом исследовании задействован 21 больной раком верхней трети желудка. Из них 15 выполнена гастрэтомия; по классической методике прооперировано 9, а пластической – 6 больных. Проксимальная резекция желудка произведена 6 больным. В классическом варианте она исполнена 4, в пластическом – 2 больным. По мере накопления клинического материала было установлено, что постоперационные функционально-органические изменения, как правило, развиваются в срок до 3, от 3 до 12, от 12 до 24 и, значительно реже, по истечении 24 месяцев после оперативного лечения. К сказанному необходимо добавить, что в первые три месяца после операции усугубление тяжести постоперационной болезни, чаще всего, обуславливалось имевшимися в дооперационном периоде осложнениями основного заболевания и фактором хирургической агрессии. Клиническая симптоматика постоперационной болезни проявлялась к 6-9 и окончательно устанавливалась к 12-24 месяцу после операции. В последующем параметры ее, практически, не изменялись. Постоперационная характеристика развившихся функционально-органических расстройств основывалась на 5 группах признаков постоперационной болезни функциональной системы питания и проводилась при непосредственном контакте, посредством телефонных переговоров или анкеты, результатах рентгенологического, эндоскопического и лабораторных методов исследования, выполненных в различные сроки после операции. За основу взяты данные последнего посещения больного или анкетированное изложение имевшихся жалоб. Какой-либо значительной информации при ультразвуковом и компьютерно-томографическом исследовании в ракурсе рассматриваемой проблемы получено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Экспериментальный раздел.

Фундаментальные работы по физиологии пищеварительных желез, выполненные под руководством академика И.П.Павлова, считавшего, что «чем полнее будет проделан опыт на жи-



Рис.1.

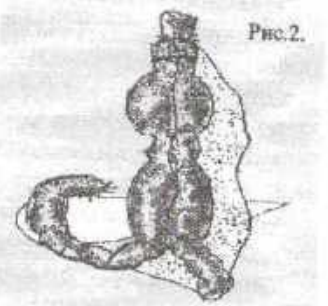


Рис.2.

вотных, тем менее часто придется больным быть в положении опытных объектов со всеми печальными последствиями", определили приоритет собак в клинических испытаниях. Идентичность анатомо-топографического строения, гистоструктуры органов пищеварения, физиологических связей между элементами желудочно-кишечного тракта собак и аналогичной системой человеческого организма сделала их ценной моделью в разработке и апробации операций на органах пищеварения. Операции на органах желудочно-кишечного тракта собаки переносят тяжело, поэтому к отбору их в "острый" эксперимент предъявляются жесткие требования. Целью дооперационного отбора являлось выявление максимально полной и объективной информации о состоянии животного: возраст, масса тела, поведенческие реакции, характер, состояние сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, глаз и кожно-волосного покрова, отсутствие деформаций. Период обследования не превышал 10 суток.

Предоперационная премедикация включала дроперидол (0,2 мл/кг), седуксен (0,4 мл/кг), атропин (1,0 мл), фентанил (0,3 мл/кг). Вводный наркоз проводился внутривенным капельным введением 2,5-5% раствора тиопентала натрия. Операция выполнялась под эндотрахеальным наркозом. Уровень анестезии регулировался внутривенным введением 1,0-2,0 мл 0,05% раствора фентанила или дроперидола. Техника вмешательства, за исключением некоторых деталей, связанных с анатомическим строением, не отличалась от таковой у человека. На протяжении всей операции внутривенно вводили растворы, комплекс витаминов В и С, сердечные препараты. Для выведения собак из наркоза вводился 10,0 мл 0,5% раствора бемегирила, 10,0 мл 2,4% раствора зуфиллина, проводилась искусственная вентиляция легких. Учитывая характер и тяжесть проведенных операций, в первые 3 суток проводились противошоковые мероприятия и парентеральное питание. Стабилизация состояния собак наступала к 3-8 послеоперационным суткам. Животных выводили из опыта внутривенным введением 5% раствора гекссналя. Вскрытие проводилось в секционной.

В течение первых 6 суток после операции особых различий в поведении животных обеих групп выявлено не было. Подопытные подолгу лежали на подстилках, не проявляли агрессивности, были малоактивны. Питье воды было разрешено на 5-е послеоперационные сутки, мясного бульона – на 6-е, молока – на 7-е. На 8-е сутки в рацион был добавлен творог. Обычное питание (вареное мясо, супы, хлеб, каша и др.) начато с 14 суток.

Собаки контрольной группы на протяжении всего эксперимента были вялыми и пассивными. При наблюдении за поведением их на 7-8 сутки во время питья воды, мясного бульона, молока и кормежки творогом было выявлено наступающее вслед за едой различной степени тяжести ухудшение состояния. Первоначально подопытные жадно принимались за питье или пищу. Однако, после приема малой порции у них появлялась дрожь в лапах и их подгибание. Животные закрывали веки, опускали голову, раскачивая ее в разные стороны, встряхивались, взвизгивали. Через 1-3 минуты нарастающая дрожь тела и, очевидно, нарастающая слабость сваливала их. Чаще всего, они ложились на правый бок, вытягивали шею, закрывали глаза и подтягивали лапы к животу. Продолжительность описанного состояния колебалась в пределах 5-7 минут. После стихания подергиваний тела собаки еще в течение 10-20 минут оставались лежать. Через некоторое время они вновь подходили к миске. Однако, повторные приступы слабости принуждали их вновь ложиться. В общей сложности они принимали 1/4-1/3 обычного пищевого рациона. Зачастую, из-за резкого ухудшения состояния собаки отказывались от приема пищи и жидкостей. В этих случаях проводилось внутривенное вливание витаминов, белковых растворов и глюкозы. Менее интенсивные приступы слабости наблюдались после приема твердой мясной пищи. Из 10 животных у 6 симптоматика ухудшения состояния после еды протекала тяжело, была резко выражена и наблюдалась при каждом приеме твердой или жидкой пищи, а у 4 собак – была умеренной и появлялась после приема молока, творога, каши, изредка – твердой пищи. Дрожь тела была у них слабее, продолжительность приступа не превышала 10 минут.

Таким образом, выраженная форма демпинг-реакции установлена у 6, умеренная – у 4 животных. К окончанию эксперимента постоянная общая слабость и алопеция наблюдались у всех подопытных. Развитие последней объяснялось снижением тургора кожи, эластичности и упругости шерсти. Характерной особенностью в этой группе был частый жидкий стул до 10 раз в сутки. Он наблюдался у всех собак. К 30 суткам после операции ни одна из собак не восстановила свой первоначальный вес. Резкая форма истощения, потеря больше половины массы тела

веса, т.е., они достигли своей первоначальной массы тела или несколько превысили его. Умеренное истощение выявлено у 2 собак с не выраженной демпинг-реакцией, а резкая - у 3. Из последних животных у 2 имелась выраженная демпинг-реакция, а у 1 - умеренная. Таким образом, демпинг-синдром отсутствовал у 2 подопытных основной группы. Легкая степень его установлена - у 3, средняя - у 2, тяжелая - у 3 собак. Итак, у большинства животных, перенесших гастрэктомию по классической методике, наблюдалась клиническая симптоматика выраженной формы демпинг-реакции и тяжелая степень демпинг-синдрома, а у оперированных по пластической методике установлено отсутствие демпинг-реакции или наличие ее умеренной формы и отсутствие демпинг-синдрома или наличие легкой степени его.

Срыгивание желчью или пищи с желчью через 30-40 минут после кормежки наблюдалось у 5 животных. В 3 случаях рефлюкс-реакция не была связана с кормежкой, проявлялась независимо от нее и характеризовалась как выраженная форма. В 2 случаях рефлюкс-реакция находилась в прямой зависимости от питания и характеризовалась как умеренная. Через 15-30 минут после окончания кормежки симптоматика ее сходила на нет. У последних 5 собак клиника рефлюкс-реакции отсутствовала. По выведению животных из опыта макроскопическое исследование слизистой пищевода выявило, что из 5 животных, не страдающих рефлюкс-реакцией, изменения имеются у 2: воспалительные и атрофические по 1, соответственно. При умеренной (20,0%) рефлюкс-реакции слизистая пищевода была отечна, а при выраженной (30,0%) макроскопические изменения у 2 собак были воспалительными, а у 1 - эрозивными. Таким образом, макроскопические изменения слизистой пищевода развились у 7 собак, но лишь в 20,0% были эрозивно-атрофическими, у 3 - отсутствовали. В основных подгруппах послеоперационные изменения затронули все слои модифицированного тонкотонкокишечного "резервуара". Слизистая его была резко утолщена, выявлялось скопление бокаловидных клеток. Число их значительно превышало норму. Бокаловидные клетки локализовались между эпителием желез и по поверхности ворсинок. Ворсинки слизистой слоя "резервуара" были уменьшены по длине и увеличены по ширине. Покровно-ямочный эпителий разрастался по апикальным отделам ворсинок. Отторжение их было связано с муфтообразно-коническим распространением покровно-ямочного эпителия к основанию. Железы слизистой размещались компактно, однако, промежутки между ними были уменьшены. Определялась пролиферация железистого эпителия. В то же время, отмечалось разбухание и удлинение желез. Помимо отека, межуточная ткань слизистой была "нафарширована" лимфоцитарными и плазмоцеллюлярными инфильтратами. Структура подслизистого слоя не была изменена. В мышечном слое выявлена умеренная гипертрофия волокон. Дегенерация ворсинок в ряде участков вызвала полное сглаживание слизистой "резервуара". Основной задачей ворсинок является участие в пристеночном пищеварении. Очевидно, эти изменения являются результатом снижения пристеночного пищеварения в модифицированном тонкотонкокишечном "резервуаре". В этом случае происходит замещение дуоденального пищеварения "резервуарным". Рефлюкс-синдром наблюдался у 5 собак: легкая степень - 2, тяжелая - 3. Средняя степень отсутствовала. Итак, выполнение пластической гастрэктомии привело к снижению частоты рефлюкс-синдрома, особенно средней и тяжелой степеней.

Клинический раздел. В первые 3 месяца после проксимальной резекции желудка общесоматические, клинико-биохимические и органические признаки развились у всех больных, оперированных по классической методике. Резкая степень общесоматических и клинико-биохимических признаков выявлена у 75,0%, а органических - у 50,0% пациентов. Абдоминальные и невроvegetативные признаки у 50,0% больных были слабо выражены или отсутствовали. Абдоминальные признаки были резко выражены у 1 пациента. В последующем под наблюдением было 2 больных с резко выраженной симптоматикой постоперационной болезни. По истечении 12 месяцев у 1 клинические проявления постоперационных изменений перешли в разряд слабо выраженных. У больных, перенесших пластическую проксимальную резекцию желудка, в срок до 3 месяцев общесоматические и органические признаки были слабо выражены, клинико-биохимические и органические - отсутствовали (50,0%) или были слабо выражены (50,0%), а абдоминальные - не выявлены. При дальнейшем наблюдении установлено отсутствие общесоматических и невроvegetативных признаков. В срок от 3-12 месяцев у 1 больного выявлена слабо выраженная симптоматика абдоминальных и органических признаков, которые в дальнейшем сошли на нет. По истечении первого постоперационного года слабо выраженное снижение показателей периферической крови отмечено в 1 случае. Итак, у больных, перенесших проксимальную резекцию

желудка по классической методике, частота выраженности признаков, особенно резкой степени, преобладала над частотой их отсутствия; а у пациентов, оперированных по пластической методике, резко выраженной степени признаков не выявлено, частота их отсутствия через 3 месяца после операции превалировала над частотой слабо выраженной степени.

У всех больных, перенесших гастрэктомию по классической методике, на этапах контроля установлено наличие общесоматических, нейровегетативных, органических и клинико-биохимических признаков, причем, превалировала резко выраженная степень их тяжести. У большинства больных выявлено наличие абдоминальных признаков. В срок до 3 месяцев они наблюдались у 66,67%, 3-12 месяцев – у 57,14%, свыше 12 месяцев – у 75% больных. Во всех случаях превалировала слабо выраженная степень их тяжести. После пластической гастрэктомии лишь в первые 3 месяца у 16,7% больных выявлена резкая степень общесоматических, органических и клинико-биохимических признаков. В остальных 83,3% случаев установлена слабая степень выраженности или отсутствие признаков постоперационной болезни. В последующем у большинства больных клиническая симптоматика постоперационной болезни отсутствовала, а у остальных была слабо выражена. Таким образом, у больных, перенесших гастрэктомию по классической методике, частота резко выраженной степени общесоматических, нейровегетативных, органических и клинико-биохимических признаков превалировала, а при абдоминальных была ниже частоты слабо выраженной степени и их отсутствия. У больных же, оперированных по пластической методике, частота отсутствия признаков превышала частоту слабо выраженной степени; резкая степень выраженности их по истечении первых 3 месяцев после операции не была выявлена.

При эндоскопическом исследовании больных, оперированных по классической методике, было установлено зияние соустья, а в ряде случаев - наличие или заброс кислого сока в осматриваемый орган. Иная эндоскопическая ситуация выявлена после пластических операций. При подведении аппарата к соустью была установлена его функциональная активность. У больных, перенесших пластическую субтотальную дистальную резекцию желудка и паллиативно-дренирующую операцию на желудке, в покое анастомоз был закрыт, сомкнут. Соустье было представлено в виде втянутой сомкнутой "щели". По мере инсuffляции воздуха и по появлению перистальтической волны, направленной к соустью, оно все начинало раскрываться. Раскрытие гофрированно-инвагинированного соустья происходило за счет вытяжения "гофр" слизистой. Соустье в фазе раскрытия представлялось овалом с втянутой окантовкой. По завершении перистальтического цикла и снижении давления инсuffлированного воздуха оно вновь смыкалось. Подобная деятельность соустья была установлена и после гастрэктомии и после проксимальной резекции желудка. Последовательное продвижение аппарата через соустье выявляло анастомотическую камеру. Цвет слизистой последней не был изменен. Наличие желчи или рефлюкса ее из тонкой кишки, как правило, не наблюдалось. В анастомотической камере четко выделялись "вход" в отводящее и приводящее колена анастомозированной тонкой кишки, в первый "резервуар" - после гастрэктомии, в верхний отдел дистальной культи желудка - после пластической проксимальной резекции. В последнем случае по прохождении аппаратом через оперативно суженный отдел открывалась нижняя часть дистальной культи желудка с пилорическим жомом. После операций на желудке с формированием изоантiperистальтического тонкотонкокишечно-го "резервуара" по прохождении аппарата через приводящее или отводящее колена тонкой Кишки раскрывался его просвет. В дистальном отделе последнего выявлялись два отверстия, открывающиеся в отводящую петлю тонкой и культи двенадцатиперстной кишки. Между ними определялась перегородка из слизистой оболочки. Через "вход" в культи двенадцатиперстной кишки наблюдалось поступление в "резервуар" пенистой желчи. Последняя скапливалась на дне его. Цвет слизистой оболочки "резервуара" не был изменен, но прослеживалась складчатость ее складок.

После проксимальной резекции желудка и гастрэктомии изменения локализовались в слизистой пищевода. Изменения слизистой слоя органов были различной степени выраженности и, в большинстве случаев, носили смешанный характер. В зависимости от преобладания, того или иного, характера изменений были рассмотрены три их градации: умеренные и выраженные воспалительные, эрозивные, атрофические. В срок до 3 месяцев после операции у пациентов, перенесших гастрэктомию по классической методике, в 2 случаях в зоне пищеводно-тонкокишечного соустья и нижних отделах пищевода имелись умеренные воспалительные измене-

ния. У одного из них заброса желчи в пищевод выявлено не было, а воспалительный процесс сопровождался наличием эрозивных изменений. У другого во время осмотра наблюдался заброс желчи. В период от 3 до 12 месяцев эрозивные изменения выявлены у одного больного с умеренно выраженными воспалительными изменениями. Заброс желчи наблюдался у больного с выявленным атрофическим процессом. В срок от 12 до 24 месяцев наличие эрозивных изменений и заброс желчи в пищевод установлены у одного больного с атрофическим процессом. Свыше 24 месяцев эрозивные изменения и заброс желчи выявлены у больного с выраженным воспалительным процессом. У больных, перенесших пластическую гастрэктомию, заброса желчи в пищевод не выявлено. Слизистая оболочка первого и второго тонкотонкокишечного "резервуара" была атрофична. Не выраженная отечность ее имела лишь по линии непрерывного внутреннего шва. Пеннистая желчь была выявлена лишь на "дне" второго "резервуара". В срок до 3 и от 3 до 12 месяцев умеренно выраженный воспалительный процесс наблюдался у одного больного. Последующее наблюдение выявило наличие атрофического процесса также у одного больного. Коэффициент процентного соотношения отсутствия эндоскопических признаков постоперационной болезни после различных типов гастрэктомии в первые 3 месяца равен 0,4, а в срок до 24 месяцев – 0,5. Итак, при эндоскопическом исследовании у больных, перенесших гастрэктомию по классической методике, выявлены умеренные и выраженные воспалительные и атрофические изменения, сочетавшиеся с эрозивными. После одноименной пластической операции лишь у одного больного имелся умеренно-воспалительный процесс, который по истечении первого года перешел в атрофический.

При рентгенологическом исследовании больных, перенесших пластическую проксимальную резекцию желудка, барий, пройдя по пищеводу, через гофрированно-инвагинированное пищеводно-желудочное соустье попал в верхний отдел дистальной культи желудка, задерживаясь в нем и очерчивая его контуры. Далее, порционно-замедленно он через сборный отдел проходил в нижнюю часть дистальной культи желудка. Через непродолжительный период времени происходила порционно-замедленная эвакуация бариевой взвеси из нижнего отдела дистальной культи желудка в двенадцатиперстную кишку (рис.3). У пациентов, перенесших гастрэктомию, контраст, миновав пищеводно-кишечное соустье, скапливался в первом "резервуаре". Далее, через отводящее и приводящее "колена" тонкой кишки попадал во второй "резервуар", а после непродолжительной задержки, связанной с наличием псевдосфинктерного механизма у выхода "резервуара", заполнял отводящую петлю тонкой кишки. Подтверждением такого типа и характера эвакуации является отграничение пищеводно-желудочным анастомозом, мышечно-слизистой перемычкой дистальной культи желудка и пилорическим жомом "помарок" бариевого раствора в пищеводе, скоплений в верхнем и нижнем отделах дистальной культи желудка, двенадцатиперстной кишке. У больных, перенесших проксимальную резекцию желудка и гастрэктомию по классической методике, нарушение порционности пассажа контраста наблюдалось у большинства больных во все сроки исследования. После пластической проксимальной резекции нарушение пассажа не выявлено, а после пластической гастрэктомии – этот показатель не превышал 20,0% и был выявлен в срок до 3 и от 12 до 24 месяцев после операции. В течение первых 3 месяцев и в срок от 3 до 12 месяцев после операции у больных, оперированных по классической методике, порционный тип эвакуации наблюдался несколько чаще, чем непрерывный. Этот факт получил отражение при вычислении коэффициента процентного соотношения порционного типа пассажа к непрерывному, который был > 1 и соответствовал 1,19 и 1,04. В последующие сроки исследования, от 12 до 24 и свыше 24 месяцев, в связи с уменьшением числа пациентов с порционным типом эвакуации и увеличением их с непрерывным типом пассажа пропорция изменилась, что отразилось на коэффициенте процентного соотношения, который стал < 1 и соответствовал 0,89 и 0,73. Во II группе во все сроки исследования число больных с порционным типом пассажа контраста значительно превышало число пациентов с непрерывным типом эвакуации. Коэффициент процентного соотношения порционного типа пассажа к непрерывному у этих больных был > 1 и в соответствующие сроки постоперационного периода был равен 6,84, 9,67, 7,12, 13,25. Итак, порционный тип пассажа был ха-



Рис. 3

характерен для больных, оперированных по пластической, а непрерывный – для пациентов, перенесших операции по классической методике.

В первые 3 постоперационных месяца после классической проксимальной резекции желудка замедленная эвакуация контраста из дистальной культы желудка выявлена у 75,0% обследованных, в срок от 3 до 12 месяцев – у 66,7%, а от 12 до 24 месяцев – у 50,0%. Во все сроки ускоренно-порционная эвакуация контраста наблюдалась только у 1 больного. После одноименной пластической операции было установлено наличие лишь замедленной эвакуации. Эвакуация контраста из дистальной культы желудка у всех больных, перенесших проксимальную резекцию желудка, была замедленно-порционной. Итак, после проксимальной резекции желудка для больных обеих групп характерной являлась замедленная эвакуация. У больных, перенесших гастрэктомию по классической методике, наблюдалось изменение скорости пассажа бариевой взвеси по кишечнику, тип его был непрерывным. Замедленной эвакуации выявлено не было. В срок до 3 месяцев после операции ускоренная эвакуация контраста выявлена у 66,7%, а быстрая – у 33,3% больных. В период от 3 до 12 месяцев эти показатели были равны 57,1% и 42,9%, от 12 до 24 месяцев – 25,0% и 75,0%. Быстрый характер эвакуации контраста по истечении первых 3 постоперационных месяцев установился и сохранился в последующие сроки исследования у 3 больных. После пластической гастрэктомии быстрой эвакуации контраста ни у одного больного не выявлено. Непрерывный ускоренный характер эвакуации контраста отмечался у 1 больного, обследованного в период до 3 и от 12 до 24 месяцев. У остальных больных во все сроки исследования наблюдалась замедленная порционная эвакуация контрастной взвеси из тонкотонкокишечных “резервуаров” по отводящей кишке. Таким образом, после гастрэктомии для больных, оперированных по классической методике, характерной являлась ускоренная и быстрая эвакуация, а для пациентов, перенесших пластические операции – замедленная.

После проксимальной резекции желудка, выполненной по классической методике, наблюдались умеренная и выраженная степень демпинг- и рефлюкс-реакции, а степень тяжести демпинг- и рефлюкс-синдрома была легкой и средней выраженности. У 50,0% случаев демпинг-синдром сопровождался демпинг- и рефлюкс-реакцией, а рефлюкс-синдром – рефлюкс-реакцией. Выраженная степень функциональных нарушений и тяжелая – органических у этих больных отсутствовала. Органическая фаза постоперационной болезни отсутствовала у 1 больного. У второго пациента выявлена только легкая степень демпинг-синдрома. У 2 оставшихся больных в одном случае наблюдалось сочетание легкой степени демпинг-синдрома со средней степенью рефлюкс-синдрома, а в другом – средней степени демпинг-синдрома с легкой рефлюкс-синдромом. После одноименного пластического вмешательства функциональная фаза постоперационной болезни и рефлюкс-синдром отсутствовали. Демпинг-синдром легкой степени наблюдался у одного больного при отсутствии признаков функциональных нарушений. Таким образом, у больных, перенесших пластическую проксимальную резекцию желудка, частота и степень тяжести ПБФС питания была ниже и менее выражена, чем после классической.

После гастрэктомии, выполненной по классической методике, функционально-органические нарушения были представлены полной градацией степени тяжести. Умеренная демпинг-реакция развилась у 55,6% пациентов, выраженная – у 44,4%. Легкая степень демпинг-синдрома выявлена у 33,3% больных, средняя и тяжелая – у 66,7%, соответственно, у 44,4% и у 22,2%. Рефлюкс-реакция отсутствовала у 33,3% пациентов и развилась у 66,7%: умеренная – 44,4%, выраженная – 22,2%. Рефлюкс-синдром отсутствовал у 22,2% больных и проявился у 77,8%: легкая степень – 22,2%, средняя и тяжелая – 55,6%, соответственно, 22,2% и у 33,3%. Демпинг-реакция развилась у всех больных. Умеренная форма ее у 33,3% пациентов сочеталась с легкой и у 22,2% – со средней степенью демпинг-синдрома, у 22,2% – со средней и у 33,3% – с тяжелой степенью рефлюкс-синдрома. Выраженная демпинг-реакция сочеталась со средней и тяжелой степенью демпинг-синдрома, соответственно, по 22,2% пациента; рефлюкс-синдром же у 22,2% больных был легкой степени и у 22,2% – отсутствовал. Рефлюкс-реакция развилась у 66,7% больных, у 33,3% же – отсутствовала. Умеренная форма ее у 11,1% пациентов сочеталась с легкой, у 33,3% – со средней степенью демпинг-синдрома; у 11,1% – с легкой, у 22,2% – со средней и у 11,1% – с тяжелой степенью рефлюкс-синдрома. Выраженная рефлюкс-реакция у обоих пациентов сопровождалась легкой степенью демпинг- и тяжелой – рефлюкс-синдрома. Рефлюкс-реакция отсутствовала у 33,3% больных. Из них у 11,1% больных наблюдался демпинг-синдром средней, а у 22,2% – тяжелой степени; рефлюкс-синдром в легкой степени выяв-

лен у 11,1% пациентов, а у 22,2% - он отсутствовал. Легкая степень демпинг-синдрома наблюдалась у 33,3% больных: в 22,2% случаев она сочеталась с тяжелой степенью рефлюкс-синдрома, а в 11,1% - он отсутствовал. Средняя степень демпинг-синдрома выявлена у 44,4% пациентов: в 1 случае рефлюкс-синдром отсутствовал, а остальные его градации сочетались по 1 случаю, соответственно. Тяжелая степень демпинг-синдрома установлена у 22,2% больных; сочетание ее наблюдалось с легкой и средней степенью рефлюкс-синдрома. После операций, выполненных по пластической методике, демпинг- и рефлюкс-реакция отсутствовали, соответственно, у 83,3% больных и развились в умеренной форме, соответственно, у 66,7%. У 16,7% из них выявлено сочетание умеренной демпинг-реакции с легкой степенью демпинг-синдрома, а у второго - умеренной рефлюкс-реакции и легкой степени рефлюкс-синдрома. Сочетания синдромов органической фазы не установлено. У 16,7% пациентов выявлен демпинг-синдром легкой степени, а у второго - та же градация рефлюкс-синдрома. У остальных 66,7% больных клинической симптоматики органической фазы ПБФС питания не наблюдалось. Таким образом, после гастрэктомии, выполненной по классической методике, демпинг-реакция у 66,7% больных сопровождалась средней и тяжелой степенью демпинг-синдрома и у 55,6% - рефлюкс-синдрома. Рефлюкс-реакция у 33,3% больных проявилась средней степенью тяжести демпинг-синдрома, а у 55,6% - средней и тяжелой степенью тяжести рефлюкс-синдрома. После пластической гастрэктомии постоперационные нарушения выявлены у 33,3% больных: в 1 случае установлена умеренно-легкая степень демпинговой, а во втором (16,67%) - идентичной рефлюксной патологии.

Итак, резюмируя сказанное, можно заключить, что выполнение пластических операций привело к снижению частоты параметров постоперационной болезни, а, соответственно, и к улучшению качества жизни радикально оперированных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdullayev Ə.Ə., Əlizadə V.A. - İxtiralar, 2002, s.2-8; 2. Abdullayev Ə.Ə., İbrahimov E.I. - İxtiralar, 2002, s.8-9; 3. Абдуллаев А.А., Ибрагимов Э.И. - Сб. науч. тр. РОНЦ: Проблемы онкологии и мед. радиологии. Баку, 1993, т. III, с. 43-44; 4. Абдуллаев А.А., Ибрагимов Э.И., Мамедов М.К. - Мат.-лы научно-практ. конф., посвящ. Дню инд. Возрождения Аз. Респ.: Успехи онкологии и смежных наук в Азербайджане. Баку, 1994, с.5-6; 5. Абдуллаев А.А. - Доклады НАН Азербайджана. 2003, №3-4, с.211-216; 6. Абдуллаев А.А. - Вестник рентгенологии и радиологии, 2004, №4, с.24-29; 7. Абдуллаев А.А. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, т.11, №2, с.21-26; 8. Абдуллаев А.А. - Мат.-лы научно-практ. Конф., посвящ. 80-летию проф. Нурали Латиф оглы Эфендиева. Баку, 2004, с.22-24; 9. Абдуллаев А.А. - *Reproduktiv sağıamlıq və Perinatoloqiya*, 2005, №1, s.73-78; 10. Абдуллаев А.А. - *Azərbaycan tibb elmi və praktik səhiyyəsinin müasir nailiyyətləri (toplu)*, Bakı, 2005, 1c., s.469-473; 11. Амирасланов А.Т., Мистакопуло Н.Ф., Кныров Г.Г. и др. Кахексия у больных раком пищевода и желудка. Баку: Табиб, 1998; 12. Башган В.П., Крайнова А.П., Лукашенко В.Н. и др. - Мат.-лы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 25-28 мая 2004 г., ч. II, с.357; 13. Карякин А.М., Иванов М.А. - Вестник хирургии, 1997, №2, с.27-29; 14. Abdullayev A. - In: Eighth Baku Int. Congress Baku, Azerbaijan Republic In Ass. with UNESCO. Iran, 1-3 June 2005, p.579-580; 15. Buhl K., Lehnert T., Schlaq P. et al. - *World j. Surgery*, 1995, v.19, №4, p.558-564; 16. Makela J., Kiviniemi H., Wilk H. et al. - *Ann. Chir. Gynaecol.*, 2000, v.89, p.268-272.

Summary

PLASTIC IN THE CANCER SURGERY OF THE TOP THIRD OF STOMACH

A. Abdullaev

Existing ways of radical surgical treatment of a cancer of the top third of stomach, gastrectomy and proximal resection of a stomach, lead to disturbance of sequence, cyclicity, rhythm of digestive process. In the postoperatjyfl period these changes cause development of functional-organic frustrations. Their surgical preventive maintenance consists in performance of plastic operations. We offer techniques plastic proximal resection of a stomach and gastrectomy. Operations are approved in experiment on dogs and then have been introduced in clinic. The received results specify, that parameters of postoperational illness after plastic operations less, than after same classical.

BÖYRƏYİN BİRİNCİLİ BƏDXASSƏLİ ŞİŞLƏRİNİN METASTAZVERMƏ XÜSUSİYYƏTLƏRİ, DİAQNOSTİKA VƏ MÜALİCƏ TAKTİKASI

S.B. İmamverdiyev, R.T. Hüseynzadə
Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.

Böyrək şişlərinin metastazvermə xüsusiyyətləri, onların diaqnostikası, differensial diaqnostikası, müalicəsi və proqnozunun tədqiqi müasir uro-onkologiyanın öyrənilməsi üçün çox vacib sayılan məsələlərdəndir.

Hər hansı naməlum səbəbdən p⁵³ genində mutasiya nəticəsində dəyişikliklər baş verir ki, bu da belə ehtimal olunur ki, bir çox şişlərin (məs, böyrək şişlərinin) etioloji faktoru rolunu oynamış olur və eyni zamanda, pis proqnozlu bir neçə xəstəliyin yaranış səbəbi rolunu oynaya bilər. Eyni zamanda, bəzi tədqiqatçılar belə hesab edirlər ki, BHX-də p⁵³ genində geniş variyasiyalarda dəyişikliklər müşahidə edilir və bunun mühüm proqnostik əhəmiyyət kəsb edə bilməsini güman edirlər [12].

Böyrək şişlərində hematogen yayılma meyli böyükdür. Belə ki, böyrək venasına doğru inkişaf edən şiş buradan vena-kavaya keçir və buradan qopan şiş parçaları uzaq orqanlara yayılır. Beləliklə uzaq orqanlarda metastazlar yaranır. Metastazlar ön çox ağciyərlərdə və sonrakı sıra ilə sümüklərdə, qaraciyər, beyin və digər orqanlarda görünür. Metastazlara aid simptomlar bəzən əsas simptomlardan əvvəl özünü biruzə verir. Dəqiq müayinə aparıldıqda metastazın səbəbi olan ilkin şiş ocağını tezliklə aşkar etmək olur [1].

Metastatik xarakterli böyrək şişlərinin diaqnostikasında instrumental müayinələrin tətbiqi çox dəqiq seçim olaraq qəbul edilməlidir.

BHX-in törətmiş olduğu uzaq metastazların təstiqi baxımından əsas müayinə üsulları: USM, adi rentgenoqrafiya, KT və NMR. Adi rentgenoqrafiyada biz sadəcə olaraq, məsələn, ağciyərin hər hansı yerində patoloji kölgəlik müşahidə edirik. Ancaq həmin patoloji kölgəliyin daha dəqiq təsviri və onun təsdiqlənmiş olan BHX-in uzaq metastazı olub-olmaması haqda konkret fikir söyləməyə şərait yoxduran və diaqnostik baxımdan çox geniş imkanlara malik olan KT və NMR müayinələri vasitəsi ilə mümkündür. KT və NMR müayinələri vasitəsi ilə sümüklərdə ola biləcək metastazları aşkar etmək mümkündür. Ön əsası - KT və NMR müayinələrinin tam nəzarəti altında BHX-in uzaq metastazı düşünülən, hər hansı bir orqanda lokalizə olunan mts-in aşkarlanaraq, təsdiqlənməsi üçün perkutan biopsiyanın aparılmasına geniş elmi-texniki imkanlar mövcuddur. USM, KT və NMR-in hər hansı biri vasitəsi ilə BHX-in qaraciyərə verə bilmiş olduğu düşünülməmiş metastazı tez bir zamanda aşkar etmək mümkündür [3].

Bəzən kilinamızda böyrək şişi diaqnozu ilə stasionar müalicə kursu qəbul edən və birincili şişin uzaq metastazı olan xəstələrdən toplanmış anamnestic məlumatlardan məlum olur ki, xəstəliyin klinik təzahürü metastatik proseslə sıx bağlı olmuşdur.

Adətən BHX mənşəli metastatik sümük şişləri sümük ağrıları, spontan sümük ağrıları ilə özünü biruzə verir. Qaraciyər metastazları çox vaxt kiçik olur və, bu baxımdan, diqqətdən yayına bilər. Ona görə hər bir bu cür xəstə dəqiq təftiş edilməlidir. Beyin metastazları nevroloji statusla özünü biruzə verir. Ağciyər metastazları plevral ağrı ilə başlayır [2].

Xəstə haqda tibbi məlumat: 1980-ci ildə 50 yaşlı bir xəstə, «Beyin şişi» əlamətləri ilə Neyrocərrahiyyə klinikasına müraciət etmişdir. Aparılan müayinələr əsasında xəstədə «Baş beyinin şişi, hemiparez» diaqnozu təyin edilmiş və, diaqnoza müvafiq, əməliyyat (3 sm ölçüsündə şiş çıxarılıb) icra edilmişdir. Əməliyyatdan sonra keçən 6 ay müddətində xəstə özünü yaxşı hiss etmişdir. Lakin, sonradan onurğa beyini şişinə şübhə ilə neyrocərrahiyyə klinikasına təkrari olaraq müraciət edib və eyni zamanda xəstənin aşağı ətraflarında parez və 3 və 4-cü bel fəqərələrinin dağılması müəyyən edilmişdir. Bu zaman onurğa beyində mövcud olan və, eyni zamanda, ilk dəfə baş beyindən çıxarılmış şişin metastatik xarakterli ola bilmə ehtimalı ortaya çıxmış və ilk dəfəki şişin patohistoloji cavabı bir daha diqqətlə tədqiq edilmiş və professor İmamverdiyev.S.B ilə konsultasiya edilmişdir. Aparılan yoxlamalar nəticəsində məlum olmuşdur ki, hər iki şişin mənbəyi «öncədən aşkar edilməmiş sağ böyrəyin yuxarı qütbündən inkişaf edən, kəsa-ləyan sistemini deformasiya etməyən, ekzofit inkişafa malik, simptomuz və 3,5 x 8 sm ölçülərində olan birineili hipernefroid karsinoma» olmuşdur. Beləliklə son qərar kimi vəziyyət (xəstənin onurğa beyində olan şişin bel fəqərələrini dağıtması, ağır dərəcədə olan anemiya, birincili böyrək şişinin böyük ölçüdə olması və paraneural toxumalara sıx sırayəti və.s.) inoperabel qiymətləndirilmişdir. Şübhəsiz ki, bu istinad müasir praktikamız üçün bir örnək olmalı,

hər bir halda xəstələr tam dəqiqliklə müayinələrdən keçməli və nəticələr dolğun qiymətləndirilməlidir ki, seçəcəyimiz müalicə tipi də xəstənin gələcək həyatı üçün səmərəli olmalıdır.

Araşdırmamızda əsas məqsəd pre-operativ dövrdə metastatik xarakterli böyrək şişlərinin kliniki, laborator, instrumental müayinələrinin nəticələrinin əsasında xəstəliyin dinamik inkişafı, müalicəsi və proqnozu ilə əlaqəli öncədən fikir söyləmək imkanını araşdırmaqdan ibarət olmuşdur.

MATERIAL VƏ METODLAR. Tədqiqat materialını M.Qədirlı ad. MHX-mn bazası əsasında 1994 ildən 2004 cü ilin dekabr ayına qədər «Böyrək şişi (xoş və bədxassəli şiş olaraq hamısı birlikdə)» diaqnozu təsdiqlənmiş və stasionar müalicə kursu qəbul edən 127 xəstə içərisində metastatik xarakterli böyrək şişi olan 12 (9,4%) xəstənin tibbi məlumatları təşkil edib. Xəstələrin cinsi xüsusiyyətlərinə diqqət yetirdikdə görürük ki, tədqiq edilən xəstələrin 7 - kişi (58,3%), 5 - qadın (41,7%) olmuşdur. Xəstələrin yaş səviyyəsinə fikr verək. 3 xəstə (25%) - 46-49 yaş arasında, 3 (25%) - 50-59 yaş arasında, 6 (50%) - 60 və yuxarı yaş qrupu üzrə olmuşdur.

Aparılan kliniki müayinədə anamnestik olaraq aşağıdakı nəticələr əldə edilmişdir: ağrı 12 xəstədə (8 xəstədə şiş nahiyəsində küt ağrı, 4 - şiş nahiyəsində və metastaz ilə əlaqəli kəskin ağrı), he-maturiya 4 xəstədə (2 - makrohəmaturiya, 2 - mikrohəmaturiya), halsızlıq 8 xəstədə, şişin əllənməsi - 3 xəstədə, ümumilikdə, klassik triada simptomu - 3 xəstədə, arqlama - 2 xəstədə, arterial təzyiq - 2 xəstədə (1 - 100/180, 2 - 90/170 mm.c.süt), taxikardiya - 2 xəstədə (1 - 92 Ps, 2 - 110 Ps), hərarət - 3 xəstədə artmışdır (1 - 38,5 C°, 2 - 39,0 C°, 3 - 39,3 C°).

Əməliyyatdan öncə aparılan laborator müayinələrin nəticələri, müvafiq olaraq, aşağıdakı kimi olmuşdur: Qanın ümumi və biokimyəvi analizi: ümumi analiz 1) Hb-q/l ilə: a) 5 xəstədə - 65-80 q/l. b) 4 - 85-100 q/l. c) 3 - 105 q/l və yuxarı olmuşdur. 2) eritrosit $10^{12}/l$ ilə: a) 6 xəstədə - 20-2,9 $10^{12}/l$. b) 4 - 3,0-3,9 $10^{12}/l$. c) 2 - 4 $10^{12}/l$ və yuxarı olmuşdur. 3) leykosit $10^9/l$ ilə: a) 5 xəstədə - 4,0-6,9 $10^9/l$. b) 4 - 7,0-9,9 $10^9/l$. c) 3 - 10,0 $10^9/l$ və yuxarı olmuşdur. 4) EÇS mm/saat ilə: a) 4 xəstədə 18-49 mm/saat. b) 7 - 50-74 mm/saat. c) 1 - 75 mm/saat və yuxarı olmuşdur. 5) rəng göstəricisi: a) 2 xəstədə 0,6-0,7. 2 - 0,71-0,8. c) 8 - 0,81 və yuxarı olmuşdur. 6) laxtalanma dəqiqə ilə: a) 7 xəstədə 3,0-5,9. b) 3 - 6,0-7,9. c) 2 - 8,0 və yuxarı olmuşdur.

Biokimyəvi analiz: 1) bilirubin mkmol/l ilə: a) 4 xəstədə 9,6-12,9 mkmol/l. b) 4 xəstədə 13,0-16,9 mkmol/l. c) 4 - 17 mkmol/l və yuxarı olmuşdur. 2) kreatinin mkmol/l ilə: a) 4 xəstədə 78-89 mkmol/l. b) 5 - 90,0-109 mkmol/l. c) 3 - 110 mkmol/l və yuxarı olmuşdur. 3) qalıq azot mmol/l ilə: a) 8 xəstədə 20-29 mmol/l. b) 3 - 30-39 mmol/l. c) 1 - 40,0 mmol/l və yuxarı olmuşdur. 4) sidik cövhəri mmol/l ilə: a) 7 xəstədə 3,6-5,9 mmol/l. b) 3 - 6,0-9,9 mmol/l. c) 2 - 10 mmol/l və yuxarı olmuşdur. 5) şəkər mkmol/l ilə: a) 4 xəstədə 4,0-4,9 mkmol/l. b) 4 - 5,0-5,9 mkmol/l. c) 4 - 6,0 mkmol/l və yuxarı olmuşdur.

Sidiyin ümumi analizi: 1) eritrosit g/s ilə: a) 5 xəstədə 3,0-9,9 g/s. b) 4 - 10,0-15,9 g/s. c) 3 - 16 g/s və yuxarı olmuşdur. 2) leykosit g/s ilə: a) 8 xəstədə 9,0-19,9 g/s. b) 2-0 - 20,0-24,9 g/s. c) 2 - 25 g/s və yuxarı olmuşdur. 3) epitel g/s ilə: a) 9 xəstədə 2-10,9 g/s. b) 2 - 11,0-29,9 g/s. c) 1 - 30,0 g/s və yuxarı olmuşdur. 4) zülal % ilə: cəmi 5 - xəstənin sidiyində zülal müşahidə edilmişdir: a) 0,033-0,099 % 2 - xəstədə. b) 0,165-0,168 % - 2. C) 0,264 % - 1. 5) sidiyin xüsusi çəkisi: a) 6 xəstədə - 1005-1015. b) 1 - 1016-1019. c) 5 - 1020 və yuxarı olmuşdur. 6) duzlar: cəmi 2 - xəstənin sidiyində çoxlu miqdarda (oksalat) duz müşahidə edilmişdir.

Şişin böyrəklər üzrə lokalizasiyasına gəldikdə: şiş sağ böyrəkdə 5 xəstədə, sol böyrəkdə - 7 müəyyən edilmişdir. Instrumental olaraq aşağıdakı müayinələrdən istifadə edilmişdir: 1) Ekskretor uroqrafiya 4 xəstədə. 2) USM - 12. 3) KT - 2.

Eyni zamanda, əsas xəstəliklə yanaşı gedən digər patoloji proseslərdə müşahidə edilmişdir: a) ağciyər vəzəmi: 1 xəstədə, şəkərli diabet - 2, xroniki böyrək çatışmazlığı - 1, ürəyin işemik xəstəliyi - 3, anemiya - 8 xəstədə (4 - toksiki anemiya, şiş olan böyrəkdə kista - 2).

Birincili böyrək şişinin lokalizasiya təsnifini, praktik olaraq, göstərək: 3 xəstədə yuxarı qütb, 2 - orta seqment, 2 - orta yuxarı seqment, 4 - orta aşağı seqment, 1 - aşağı pay üzrə şiş lokalizasiya olunduğu aşkar edilmişdir.

Tətbiq edilən müayinələr əsasında I-ci li böyrək şişinin səbəb olduğu bir sıra orqanlarda, aşağıda göstəriləyimi kimi, uzaq və yaxın metastazlar (mts) müəyyən edilmişdir və qeyd etməliyik ki, müstəqil metastaz olmamışdır. Belə ki, hər bir metastazın inkişafı ayrı-ayrılıqda aşkar edilmişdir: ağciyərlərə mts - 4 xəstədə: 1 - hər iki ağciyərin aşağı paylarına cəmi 2 ədəd mts, 1 - sağ ağciyərin yuxarı, aşağı paylarına və sol ağciyərin aşağı payına cəmi 3 mts, 1 - sol ağciyərin aşağı payında 2 ədəd və sağ ağciyərin yuxarı payına 1 - ədəd mts, 1 - sol ağciyərin aşağı payına 1 ədəd mts aşkar edilmişdir.

limfa düyünlərinə mts 4 xəstədə: 2 ədəd para-aortal limfa düyünlərinə mts, 2 ədəd böyrək qapısı nahiyəsində mts limfa düyünləri.

Böyrəküstü vəzinə mts 1 - xəstədə 1 ədəd sol böyrəküstü vəzinə mts.

dalağa 1 ədəd mts.

qaraciyərə mts - 2 xəstədə: hər iki halda sağ böyrəkdən qaraciyərə 1 ədəd mts aşkar edilmişdir.

NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ. Elmi tədqiqat işimizin nəticəsində əsas diqqətimiz «Böyrək şişinin uzaq metastazları zamanı» seçiləcək müalicə tipinin təyininə yönəlmiş və bu fikrimizin xarici ədəbiyyatlarda göstərilən nəticələrlə nə qədər uyğun olub-olmamasını aşkar etmək olmuşdur.

Aşağı dozada aparılan interleykin-2-nin istifadəsi ilə müalicə BHX-in törətmiş olduğu uzaq metastazları olan xəstələrdə effektiv müalicəvi təsirə malikdir. Belə ki, yüksək dozada 3 və 4-cü tip trombositopeniya, halsızlıq və hipertenziya müşahidə edilirsə, aşağı dozalı interleykin-2 ilə aparılan immunoterapiyada infeksiyaya yoluxma ehtimalı çox yüksək olur [11].

Ümumiyyətlə, BHX-li uzaq metastazlar 15-20% olaraq müşahidə edilir. BHX-li metastazları olan xəstələrdə SWOG 8949 və EORTC, nefrektomiya ilə birlikdə interferon-alfa kombinasiyası, praktik olaraq, müqayisəli şəkildə öyrənilmişdir. Belə ki, EORTC qrupu üzrə orta yaşama həddi 10 ay, SWOG qrupu üzrə isə - 3 ay və kombinasiya qrupunda isə 7-17 və 8,1-11 ay müəyyən edilmişdir [5].

Instrumental müayinələr əsasında ilkin olaraq birincili böyrək şişinin ölçüləri dəqiqliklə təyin edilmiş və bu əməliyyatdan sonrakı baxışla uyğunluq təşkil etmişdir. Belə ki, 3 xəstədə 3,5-6,4 sm; 5 - 6,5-9,4 sm; 4 - 9,5 sm və ondan böyük ölçülər arasında şiş kütlələri təyin edilmişdir.

Ağciyəyə metastaz vermiş 4 xəstədən yalnız birində cərrahi əməliyyat aparılmışdır - subfasiyal nefrektomiya. Ancaq həmin xəstədə, paralel olaraq, metastazektomiya cərrahi əməliyyatı icra edilməmişdir.

Metastazektomiyanın nefrektomiya ilə birlikdə aparılması lazımı müsbət nəticələr verir. Solitar metastatik kütləli BHX-ə görə aparılan metastazektomiya və nefrektomiyadan sonra orta yaşama müddəti 23 aydan 41 aya qədər dəyişmişdir. Ədəbiyyatda orta hesabla bu göstərici 24 ay olaraq göstərilir. Metastazektomiya, yaşama baxımından, BHX-də çox böyük əhəmiyyətə malikdir [7].

BHX-li metastazlar kimya-terapiyaya çox davamlı olurlar və belə ki, aparılan elmi-praktik işlərin nəticələrindən görünür ki, bura da immunoterapiyanın effektiv müsbət nəticələri müqayisə baxımından çox yüksəkdir. Lakin yenədə proqnoz pis olaraq qalır və orta yaşama həddi 2 ildir ki, bu da 20% halda mümkündür. 5-illik yaşama 10% halda mümkün olur [8].

BHX-ə görə nefrektomiyadan sonra yaranan mts ağciyər şişində immunoterapiyanın effektiv nəticələri əldə edilmişdir [6].

Dövrü nəzarətdə PTX/Cipro və İL-2/LAK ilə aparılmış müalicə sxemlərində BHX-in törətmiş olduğu uzaq metastazları olan xəstələrdə müalicənin gedişində terapevtik az toksiklik və itkisiz terapevtik təsir aşkar edilmişdir [10].

İntraoperasion təftiş zamanı 1 xəstədə instrumental olaraq təyin edilə bilinməmiş böyrək şişinin qaraciyərə metastazı aşkar edilmişdir. Belə ki, burada da sadəcə olaraq subfasiyal nefrektomiya əməliyyatı icra edilmişdir.

Praktik olaraq, apardığımız cərrahi müalicələr aşağıdakı cədvəldə dəqiqliklə təsnif edilmişdir.

Cədvəl. Aparılan cərrahi müdaxilələrin təsnifatı

№	Kəmiyyət göstəriciləri	Cərrahi müalicə tipləri				
		Rezeksiya	Yalnız subfasiyal nefrektomiya	Nefrektomiya limfodeseksiya ilə birlikdə	Nefrektomiya epinefektomiya ilə birlikdə	Nefrektomiya splenektomiya ilə birlikdə
1	Say	1	4	2	1	1
2	Faiz	11,1%	44,4%	22,2%	11,1%	11,1%

Cədvəldən görüldüyü kimi, 12 metastaz olma hadisəsinin 4 nefrektomiya və metastazektomiya cərrahi əməliyyatı müştərəklə (tətbiqi səviyyəsi artırılacaq) olaraq icra edilmişdir. Gələcək praktikamızda immunoterapiya və nefrektomiyanın birlikdə tətbiqi nəzərdə tutulur.

Aparılan çalışmalarda göstərilir ki, randomizləşdirmə qruplarında aşağıdakı nəticələr əldə edilmişdir:

- nefrektomiyanın interferon alfa ilə birlikdə tətbiqi zamanı nəticə olaraq orta yaşama müddəti, orta hesabla, 13,6 ay olmuşdur.
- təkə interferon-alfa ilə orta yaşama müddəti 7,8 ay təşkil etmişdir [4].

BHX-li və yüksək inkişaf mərhələsində tez-tez adrenal metastaz müşahidə edilir. Bu adətən şiş 4 sm-dən böyük olan hallarda və şiş böyrəyin yuxarı qütbü üzrə lokalizə olunduqda müşahidə edilir və bu halda adrenalectomiyanın aparılması radikallıq baxımından çox böyük əhəmiyyətə malikdir [9].

Beynəlxalq TNM sistemə uyğun olaraq, aşağıdakı nəticəni müəyyən etmişik:

- T₃N₁M₀ - 1 xəstədə (8,3%)
- T₂N₀M₁ - 5 xəstədə (41,7%)
- T₄N₁M₀ - 2 xəstədə (16,7%)
- T₄N₀M₁ - 4 xəstədə (33,3%).

Aşağıdakı məqamlara praktikamızda daima diqqətlə yanaşmalıyıq:

- anamnestik olaraq, ağrı, halsızlıq, hematuriya, şişin əllənməsi, arıqlama hadisələrinin təsadüf olunma səviyyəsi;
- qanın ümumi analizində - hemoqlobinin və eritrositlərin miqdarına, EÇS-nin səviyyəsinə baxmaq;
- ekskretor uroqrafiya, USM, KT və NMR müayinələrinin nəticələri diqqətlə araşdırılmalıdır. Belə ki, yaxın və uzaq metastazların ola bilmə ehtimalını nəzərə alaraq, limfa və sümük sistemi, daxili or-

qanlar tam olaraq dəqiqliklə KT və ya NMR müayinələrindən hər hansı biri vasitəsi ilə tam yoxlamaq lazımdır.

Yuxarıda göstərilən detalları diqqətlə araşdırıb, ilkin nəticə çıxartsaq, onda biz qoyulacaq diaqnozu tam təsdiq etmiş olar, düzgün müalicə təyin edər və gözlənilən proqnozu dəqiq qiymətləndirə bilərik.

ƏDƏBİYYAT

- 1.Güvenc Necati. Cerahi böbrek hastalıkları. İstanbul: İTF: KDK, 1976, cilt.13, s.65-70;
- 2.Douglas E., Cohnson M., David A. et al. - Chapter -19, p.330-353;
- 3.Erol L., Bernard F., King C. - Clin. Urografi, p.1440-1560;
- 4.Flanigon, Robert C., Mickisch G. et al. - J of Urology, 2004, v.171, №3, p.1071-1076;
- 5.Mayer Fishman M., Cohn Seigne M. - Cancer Control. Immunotherapy of metastatic RCC, 2002, v.9, №4, p.293-295;
- 6.Middleton R. - J Urol., 1967, v.97, p.973;
- 7.Nea K., Vander P. European Urology today - the role of surgery in metastazed renal cell cancer. Amsterdam, 2000, v.11, №4, p.5;
- 8.Peter Wheeler. - J of the Eur. Association of Urology, 2003, v.1, №4, p.237-246;
- 9.Siemer S., Lenmann C., Kamradt C. et al. - J of Urology, 2004, v.171, №6, part 1012, p.2155-2159;
- 10.Thomson C., Vianco C., Benyunes M. et al. Therapeutics, inc, seat tee Cancer. "Phase Ib trial of pentoxifylline and cipro floxacin in patients treated with interleukin-2 an lymphokine activated killer cell therapy for metastatic Renal Cell Carcinoma. Seattle, 1994, res.54, p.3436-3441;
- 11.Yang C., Topalian S., Parkinson D. et al. - Clin. Oncol., 1994, №12, p.1572-1576;
- 12.Uhlman D., Nguyen P., Manivel C. et al. - Cancer, 1994, p.1470-1475.

Summary

DIAGNOSIS AND TREATMENT IN METASTATIC RENAL CELL CANCER

S.Imamverdiyev, R.Huseynzade

Research material consist of 12 patients treatment with illness of metastatic renal cell cancer among 127 patients operated with the diagnosis of "renal tumor" during since 1994 until December in the 2004 year. 58,3% of them are men, 41,7% - are women.

Age level is defined between 46-60 ages. Sizes of tumor in 3 patients - 3,5 between 6,4 sm, in 5 patients - 6,5 between 9,4 sm, in 4 patients - 9,5 sm and high.

Suitable international TNM system: T₃N₁M₀ - 1 patient (8,3%); T₃N₀M₁ - 5 patients (41,7%); T₄N₁M₀ - 2 patients (16,7%) and T₄N₀M₁ - 4 patients (33,3%).

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАДИОМОДИФИКАЦИИ

Н.Г.Кулиева

Онкологический научный центр, г.Баку

По статистическим данным большинства стран, 60-80% больных раком прямой кишки (РПК) поступает в стационар уже с наличием III-IV стадии заболевания. В подавляющем большинстве случаев у таких больных отмечаются явления кишечной непроходимости той или иной степени выраженности, требующие оперативного вмешательства. В этих случаях, если процесс был местно-распространенным, то есть характеризовался символами T₃₋₄N₀₋₃M₀, не позднее, чем через 2-3 недели большинство больных РПК направляется на послеоперационную консервативную терапию, основным компонентом которой является лучевое лечение [1,6,9,10,16].

До настоящего времени нет единого мнения о критериях, позволяющих однозначно классифицировать процесс как «местно-распространенный», даже после оперативного вмешательства [5,10,12,16]. По-видимому, это обусловлено неоднозначным прогнозом при различной степени инвазии кишки, наличием или отсутствием регионарных метастазов и т.д. Дискутабельным остается и вопрос влияния на эффективность лечения величины опухоли, характеристик органа, к которому она предлежит или в который пенетрирует, и т.д. [4,6,8,9,11,14,16]. В последние годы выявлена значимость некоторых биохимических показателей крови в качестве одного из критериев оценки распространенности процесса – в частности, прослеживается корреляция величины содержания раковоэмбрионального антигена в сыворотке крови у больных РПК и стадии заболевания и т.д. [7,9]. В то же время, остается неуточненным ряд дополнитель-

ных факторов, потенциальное воздействие которых на данный показатель нуждается в дальнейшем изучении.

Как было сказано выше, в качестве местно-распространенных нами расценивались стадии заболевания РПК, характеризующиеся символами $T_{2-4}N_{0-3}M_0$. Были проанализированы результаты лечения 144 больных РПК после паллиативных операций, с наличием неудаленной опухоли, находившихся на стационарном лечении в Онкологическом научном центре МЗ Азербайджанской Республики.

Из 144 больных отмечалось 83 женщины и 61 мужчина, возрастной состав больных колебался от 34 до 82 лет, основная часть больных (78%) находилась в возрастном промежутке 42-67 лет. Из них 96 больных были жителями сельской местности, 41 - горожане, 7 - жители стран ближнего зарубежья. Длительность анамнеза составляла, в среднем, 12-16 месяцев, средние сроки от первичного обращения в медицинские учреждения общей лечебной сети до поступления в онкологический стационар колебались от 2-х до 7 месяцев. У 21,7% пациентов в анамнезе - оперативные вмешательства (в подавляющем большинстве случаев с диагнозом «геморрой») в течение одного года до поступления в онкологическое учреждение. В зависимости от методики лечения больные были распределены на 4 прогностически равноценные группы. Распределение по стадиям заболевания отражено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных РПК по группам и стадиям заболевания

Группы больных	Стадия заболевания (в %)			
	$T_{2-3}N_0M_0$	$T_{2-3}N_{1-3}M_0$	$T_4N_0M_0$	$T_4N_{1-3}M_0$
I	18,2	32,3	35,9	14,1
II	14,5	30,1	40,1	15,3
III	15,4	34,5	32,4	17,7
IV	16,7	33,4	30,5	19,4

Диагноз был гистологически верифицирован у всех больных. В 84,9 % случаев отмечалась аденокарцинома, в том числе, высокодифференцированная - у 13,8% больных, умереннодифференцированная - 31,6%, низкодифференцированная - 21,8%, слизистая аденокарцинома - 7,7% и др. Плоскоклеточный и недифференцированный рак отмечался, соответственно, у 3,6% и 6,8% больных, а перстневидно-клеточный - у 4,7%. Локализация опухоли у 144 больных РПК представлена на диаграмме 1.

При планировании курса послеоперационного лечения принималась во внимание предпосылка, что неоперабельные опухоли РПК являются прогностически неблагоприятными и для лучевой терапии - ввиду относительной радиорезистентности большинства из них, наличия большой популяции гипоксических клеток, регионарных метастазов, хронического сепсиса, снижения общей реактивности организма, наличия различных нарушений со стороны органов и систем по типу гепатопатий и т.д. [2,6,15,17]. Между тем, предстояло реализовать программу, соответствующую современным приоритетным направлениям в онкологии, предполагающую решение следующих задач: повышение сроков выживаемости больных и качества их жизни, что, в свою очередь, предполагает увеличение длительности безметастатического периода [3,5, 14].

Лучевое лечение, как компонент комбинированной терапии, проводилось, как правило, не позднее, чем через 2-4 недели после паллиативной операции. Дистанционная гамматерапия проводилась в статическом режиме на аппарате РОКУС-М с 3-х, реже - с 4-х полей при разовой очаговой дозе (РОД) 2,0-2,5 Гр. до суммарной очаговой дозы (СОД) 65,0-70,0 Гр.

В I группу, где больным проводилась только послеоперационная терапия, было объединено 40 больных. Во II группе из 38 больных, наряду с облучением, применялись химические радио-модификаторы - электронакцепторные соединения (ЭАС) - клион, метронидазол, метрис,

Диаграмма 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ РПК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРОЦЕССА



кольпоцин-Т и др. За 0,5 часов до облучения внутривенно капельно переливался раствор ЭАС три раза в неделю, как правило – 6-7 инфузий. Эти соединения в биологической среде в силу своей метаболической инертности, действуя подобно кислороду, проникают в гипоксические зоны опухоли и, акцептируя электрон, препятствуют постлучевой репарации макромолекул, тем самым, увеличивая количество летальных и сублетальных поражений клеток опухоли [13, 17]. Как известно, одной из причин радиорезистентности опухолевой ткани является наличие в ней зон гипоксии [8,17]. В значительной степени этот постулат можно отнести к опухолям прямой кишки III-IV стадии – медленно растущим, имеющим относительно большие размеры, с зонами гипоксии. Именно по этой причине сочетание ионизирующего излучения с ЭАС предполагает повышение радиочувствительности данного вида опухолей.

В III группе больных РПК из 32 человек, наряду с идентичным курсом облучения, применялся химиопрепарат 5-фторурацил как радиомодификатор-синхронизатор клеточного цикла. Исходя из того, что опухоли прямой кишки условно относятся к медленно растущим (время удвоения опухоли – ВУО составляет 109-118 дней), можно было предположить, что количество клеток в фазе митоза сравнительно невелико [13]. Синхронизируя с помощью 5-фторурацила клетки опухоли при переходе из фазы Q_1 в фазу S, мы старались эмпирически достичь последующего одномоментного перехода максимально возможного количества клеток в фазу M – наиболее чувствительную к облучению. Введение препарата осуществлялось внутривенно по 500 мг 3 раза в неделю, за 1-1,5 часа до облучения. Всего за курс вводилось 3-5 г 5-ФУ.

В IV группе 34 больным лучевая терапия проводилась на фоне полирадиомодификации – с применением как ЭАС, так и 5-ФУ. Препараты вводились внутривенно капельно, поэтапно, через день. Как правило, между введениями радиомодифицирующих средств капельно переливались изотонические солевые растворы.

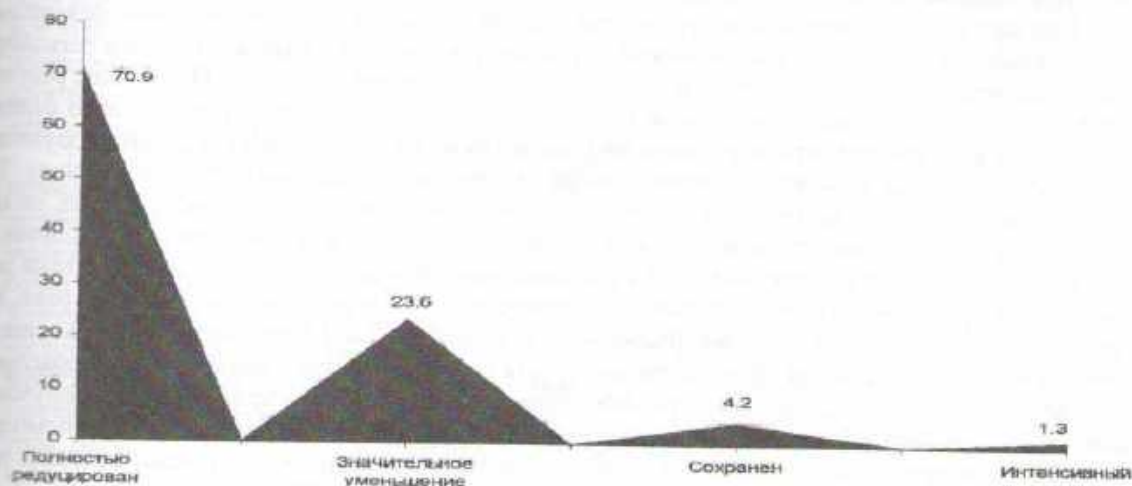
Следует отметить, что еще в процессе предлучевой подготовки больным проводилась симптоматическая терапия, направленная на повышение реактивности – неспецифическая иммуностимуляция, в том числе использовались и парентеральные поливитаминные препараты с высокими концентрациями витаминов А, Е, С, а также микроэлементов – селена, цинка и др. При необходимости продолжалось проведение антибиотико- и антикандидозной терапии, дезинтоксикационных мероприятий, начатых в хирургическом отделении, санация кожных покровов, ге-

мостимулирующая терапия и т.д. В процессе лечения симптоматическая терапия осуществлялась, по показаниям: как с целью профилактики, так и с целью коррекции реакций со стороны близлежащих органов, попадающих в зону облучения (кожа, кишечник, мочевой пузырь, матка и др.), а также с учетом выявленных сопутствующих заболеваний. В рамках данных терапевтических мероприятий некоторым больным назначались инъекции 2% раствора рибоксина (международное название - Inazine) - анаболического препарата, влияющего на синтез ДНК, стимулирующего метаболические процессы. Учитывая тот факт, что в литературе встречаются отдельные сообщения о радиопротекторных свойствах этого препарата, но эти сообщения относительно применения инозина (рибоксина) при облучении РПК единичны, было решено оценить влияние данного препарата на переносимость курса облучения, количество и тяжесть лучевых реакций [13,17]. С этой целью 90 больным 1-2 раза в сутки внутривенно вводился 2% раствор рибоксина-10,0 мл. в течение 10-20 дней, соответственно. Контрольной группой служили остальные 54 пациента, которым данный препарат в период облучения не назначался.

Все полученные данные были проанализированы и обработаны методами вариационной статистики. Критериями оценки полученных результатов были приняты качество и длительность жизни больных. Принималась во внимание и переносимость проводимого лечения, длительность реконвалесценции. Выявлено, что радикальной дозы СОД - 65-70 Гр. удалось достигнуть у 39 больных из 40 в I группе, всех 38 больных II группы, 30 из 32 больных III группы, 30 из 34 больных IV группы. Оставшиеся 7 больных завершили облучение при СОД - 60,0 Гр., у них были зарегистрированы выраженные лучевые реакции. У 63 больных из 144 лучевая терапия проводилась расщепленным курсом (с учетом изодозности), перерыв в облучении колебался от 1 до 4 недель.

При оценке качества жизни больных основополагающими синдромами мы посчитали: боль, общее астеническое состояние, серозно-кровянистые выделения из прямой кишки. В послеоперационном периоде у 126 больных из 144 отмечался болевой синдром различной степени выраженности. К концу лечения и первый месяц динамического наблюдения, когда его эффект можно было считать реализованным, редукция болевого синдрома отмечалась у 102 пациентов, у 34 больных боли значительно уменьшились, у 8 человек заметных изменений не было, при этом у 2 из них болевой синдром расценивался как довольно интенсивный (соответственно, 70,9%, 23,6%, 5,5% - из них 1,3%, диаграмма 2).

Диаграмма 2. СТЕПЕНЬ РЕДУКЦИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РПК (в %)



Между тем, число больных с зарегистрированной полной редукцией болевого синдрома в группах больных было неодинаковым. В I группе синдром был купирован у 65,0% больных, во II и III - значительных различий не было. Данный показатель составлял 74,9% и 72,8%, соответственно, а в IV группе он был редуцирован у 81,2% больных ($p \leq 0.05$). Ни у одного больного IV

группы по окончании лечения не отмечалось выраженного болевого синдрома, а значительное его уменьшение наиболее часто достигалось у больных II группы - 26,1% случаев.

Общее астеническое состояние в указанный период наблюдения сохранялось у 98 больных, купирование его наступало несколько позднее - через 2-3 месяца после окончания лечения и достигалось у 72,3% больных. Несколько сложнее обстояло с выделениями из прямой кишки. Следует подчеркнуть, что ни у одного пациента к концу лечения не отмечалось наличия крови в выделениях. В то же время, выделения слизистого характера с разной степенью интенсивности отмечались у 94,6% больных. При этом, данная интенсивность периодически колебалась в разные сроки наблюдения у одного и того же больного и купировалась дополнительным назначением симптоматических средств, коррекцией режима питания.

При анализе выживаемости больных РПК выявлены данные, отраженные в таблице 2. Как видно из последней, применение монорадиомодификации повышало 1-, 3- и 5-летнюю выживаемость у больных II и III групп, по сравнению с чисто лучевой терапией ($p < 0,05$). Между тем, наиболее выраженный эффект был зарегистрирован при полирадиомодификации. Очевидно, это обусловлено тем обстоятельством, что, влияя на разные звенья механизма преодоления радиорезистентности, удается добиться более выраженных повреждений опухолевой ткани.

Таблица 2. Выживаемость больных местно-распространенным РПК при комбинированном методе лечения с применением радиомодификации

Год	Количество выживших больных в %, $M \pm m$			
	ЛТ	ЛТ+ЭАС	ЛТ+5ФУ	ЛТ+ЭАС+5ФУ
I	60,2±5,6	65,6±2,7	68,8±2,1	71,1±3,6
III	31,9±2,4	40,6±4,8	32,3±5,4	44,9±3,2
V	21,5±4,2	24,3±7,6	26,9±7,3	31,6±8,4

Длительность безметастатического периода у больных местнораспространенным РПК после комбинированного лечения также была неодинаковой, в зависимости от метода лечения. Частота гематогенного метастазирования этой патологии в печень настолько велика, что некоторыми авторами даже создана дополнительная классификация по степени поражения печени [5]. У больных РПК, включенных в данное исследование, на этапах динамического наблюдения наиболее часто манифестировали метастазы в печень, паховые, бедренные и забрюшинные лимфоузлы, кости, у 1 пациента III группы - в головной мозг. В среднем, длительность безметастатического периода составляла 16-18 месяцев. В то же время, у больных III и IV групп отмечалась тенденция к его увеличению на 1,0-1,5 месяца, соответственно ($p \leq 0,05$).

При анализе возможных корреляций результатов с отдельными клиническими факторами была выявлена прогностическая значимость степени инвазии стенки кишки, наличия регионарных метастазов, локализации опухоли в органе, ее гистологической формы. Наилучшие результаты во всех группах были достигнуты у больных с поражением верхнеампулярного отдела прямой кишки, при отсутствии регионарных метастазов, высокой дифференцировке опухоли, меньшей степени инфильтрации стенки кишки, не превышающей соответствия символу T₂. Наихудшие результаты получены у больных с поражением нижнеампулярного отдела, наличием одного и более регионарных метастазов, низкой дифференцировке опухоли, наличия в ней значительного слизистого компонента, прорастании опухоли в соседние органы. Один пациент, у которого было гистологически установлено наличие перстневидноклеточного рака, не прожил и 2 месяцев после лечения. Выявлена тенденция ($p > 0,05$) к улучшению результатов у женщин и лиц старше 50 лет. В то же время, нельзя не отметить, что у больных местнораспространенным РПК при наличии интегративно прогностически неблагоприятных форм опухоли длительность жизни и безметастатического периода при облучении в режиме полирадиомодификации были выше как, по сравнению с больными, получавшими только лучевое лечение, так и теми, кому проводилось облучение в сочетании с ЭАС и 5-ФУ ($p < 0,05$).

При анализе результатов важное значение имеет оценка индуцированных проводимыми лечебными мероприятиями реакций организма, интенсивность которых может полностью нивелировать даже самые эффективные схемы облучения. Манифестация подобных реакций, зачастую, приводит к необходимости прервать облучение, значительно понижает качество жизни па-

циентов, а в некоторых случаях - может и сократить сроки их жизни. При анализе лучевых реакций и осложнений у 144 больных местно-распространенным РПК мы оценивали количество и интенсивность общих и местных реакций в четырех группах больных. Следует отметить, что у 74,7% больных РПК отмечалась анемия разной степени выраженности. Так, показатель гемоглобина у них колебался в рамках 70,0-90,0 г/л. Соответственно, проводилась необходимая медикаментозная коррекция, в исключительно редких случаях - гемотрансфузии. Исходя из известного постулата о том, что гипоксические ткани мало чувствительны к облучению, терапия начиналась при достижении показателей Нв от 90,0-95,0 г/л и выше и продолжалась в период облучения. Было выявлено, что общая лучевая реакция в виде тошноты, в редких случаях - рвоты, встречалась довольно редко (5,9%), носила транзиторный характер и легко купировалась медикаментозно, не требуя перерыва в облучении. Несколько чаще данная реакция регистрировалась в III и IV группах, что, очевидно, было обусловлено суммарным воздействием лучевой терапии и химиопрепарата- 5-ФУ.

Другой значимый показатель - количество лейкоцитов (лучевая терапия начиналась при его значении не ниже, чем 4,0 тысячи) имел тенденцию к снижению, как правило, после достижения СОД 30,0-40,0 Гр. и выше и встречался у 18,6% больных. Следует подчеркнуть, что значительной разницы в группах больных зарегистрировано не было. Отмечалась тенденция, причем, статистически недостоверная, только в III и IV группах. Ни у одного больного лейкопения не была выраженной, ее наиболее низкий показатель достигал 2,5 тысяч. Ни в одном случае Лучевая терапия не была отменена, а коррекция показателей крови требовала временного перерыва не более 5-7 дней. Из местных лучевых реакций наиболее часто отмечался лучевой эпидермит (72,4%). Вместе с тем, было отмечено, что в большинстве случаев эта лучевая реакция была более выраженной у больных с наличием уже поврежденной кожи (начинающиеся пролежни в крестцовой области, при недостаточно качественном уходе за кожей вокруг выведенного противоестественного ануса и др.).

Реакции со стороны мочевого пузыря отмечались у 18,5% больных. Как правило, в анамнезе у них отмечался хронический цистит или мочекаменный диатез. Реакция со стороны кишечника - энтерит, наблюдалась довольно часто: в среднем, у 38,7% больных III и IV групп, чаще - слабой интенсивности и у больных I и II групп - 21,2% и 25,6%, соответственно.

Как было указано выше, 90 больным в период лучевой терапии назначалось парентеральное введение рибоксина, а большинство из остальных 54 больных получали этот препарат в пред- или послеоперационный период.

При оценке количества и интенсивности лучевых реакций было выявлено, что у больных, получавших в период лучевой терапии рибоксин, независимо от вида радиомодификации, лучевые реакции средней выраженности и интенсивные встречались реже, чем у больных, в период проведения лучевого лечения не получавших этот препарат ($p < 0,05$). В то же время, реакции легкой степени в обеих группах встречались одинаково часто. Различия были более заметны при оценке количества и интенсивности лучевых эпидермитов и энтероколитов.

Таким образом, на основании предпринятого исследования выявлено, что у больных местно-распространенным РПК для усиления эффекта лучевого лечения, предпринятого после паллиативных операций с неудаленной опухолью, целесообразно применение химических радиомодификаторов, в частности, ЭАС-соединений и химиопрепарата 5-ФУ. Эффективность еще более повышается при полирадиомодификации - применении этих средств одновременно. Улучшение результатов выражается в повышении качества жизни, длительности безметастатического периода и удлинении сроков жизни больных. При всех программах облучения выявляются определенные прогностические факторы: стадия заболевания, степень инвазии стенки кишки, наличие регионарных метастазов, гистологическая форма опухоли. Вызываемые, при этом, реакции и осложнения в группах больных заметно не различаются и купируются медикаментозно, как правило, не влияя на ход лечения. Анаболический препарат «Рибоксин» - «Inazipin» обладает радиопротекторными свойствами и статистически достоверно снижает возникающие лучевые реакции, независимо от вида лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Ибрагимов Э.И., Марджанлы Ф.А. - Азерб. ж. онкологии и смежных наук, 1997, т. 3, №1-2, с.9; 2. Алиев А.Р., Ибрагимов Э.И., Абдуллаев А.А. - Азерб. ж. онкологии и смежных наук, 2000, т.6, №1-2, с.65-66; 3. Барсуков

Ю.А., Кныш В.И., Голдобенко Г.В. и др. – Мат-лы II конгр. онкологов Закавказских гос. 17-19 мая 2001, Баку, с.33; 4.Ким Ф.П. - Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1995, с.25; 5.Кныш В.И. Рак ободочной и прямой кишки – М., Медицина, 1997, с.304; 6.Голдобенко Г.В., Канаев С.В., Кныш В.И. и др. – Рак желудочно-кишечного тракта-проблема лучевой терапии – Вопр. онкологии, 1999, №2, с.198; 7.Кулиева Н.Г., Оруджлы Р.И. - Азерб. ж. онкологии и смежных наук, 1998, №1-2, с.745; 8.Козин С.В., Фурманчук А.В. – Мед. радиология, 1990, №5, с.49-55; 9.Лучевая терапия в лечении рака (Практическое руководство). Chapman&Hall Medical, 2000, Лондон-Вайнхайм-Нью-Йорк-Токио-Мельбурн-Мадрид, с.131-134; 10.Маниас Г.М., Оршанский Р.Н. – Мат-лы III съезда онкологов и радиологов СНГ, часть II, Минск, 25-28 мая, 2004, с. 365. 11.Туганбеков Т.У. – Автореф. дисс. докт. мед. наук, Караганда, 1997, с.23; 12.Чиликиди К.Ю. Автореф. дисс. канд. мед. наук., Томск, 1998, с.25; 13. Basic clinical Radiobiology-Edited by C.Gordon Steel – Third Edition, London, 2002, p.252. 14. Carbow B., Bowie J., Martin A. et al.- Quality of life in cancer chemotherapy randomised trials // Quality life res., 1997, v.6, p.684; 15. Gallon C., Malone D., Royal R. et al. - Surg. Endosc., 2002, v.16, №3, p.446-449; 16. Giorini L., Marzano S., Boffi L. et al. - Radiotherapy oncology, 1996, v.40, p.127-135; 17. Reversz L. – Сб. Тр. «Радиочувствительность нормальной и опухолевой ткани», Алма-Ата, 1974, с.3-9.

Summary

THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CANCER OF RECTUM WITH USING OF RADIOMODIFICATION

N. Guliyeva

In this article will be show a result of research work in which used the radiomodification and chemotherapy in patients after palliative operations and not removed tumors. This results show significant increasing of effectiveness of treatment, life quality and non-metastatic period. Also showed that "Riboksin"- «Inazine» has the role of radioprotector and statistically reliable decrease of radioreaction without the radiotherapy form.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ СЛУЖБЫ КРОВИ АЗЕРБАЙДЖАНА

А.Т.Гасанова, А.А.Керимов, Ч.Д.Асадов

НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.А.Эйвазова, г.Баку

В Азербайджане народно-медицинские воззрения на кровь и ее лечебные свойства восходят к глубокой древности. Азербайджанские лекари, издавна рассматривая кровь как жизненно важную составную часть человеческого организма, применяли ее не только для терапии различных заболеваний и ран, но и как кровоостанавливающее средство при кровотечениях [10, 14, 18]. Простые наблюдения позволили установить зависимость состояния раненных и больных людей от количества потерянной крови.

Начиная с X в. широкое распространение получает кровопускание с целью разгрузить больного от всевозможных вредных «видоизмененных жизненных соков», возникших в результате дискразии. Позднее были разработаны показания к кровопусканиям как лечебно-профилактического метода, которое некоторыми исследователями охарактеризовано как внутреннее переливание крови. Кровопускание в своей практике широко применяли такие представители древней медицины, как Гиппократ, Гален. Видные ученые медицины древнего Азербайджана (Иса Ур Раги Тифлиси, Махмуд ибн Ильяс, Мухаммед аттар Саями и др) в своих рукописных трудах не только подробно описывали кровеносные сосуды человеческого организма, но и предлагали наиболее рациональные места для проведения кровопускания [20, 21, 24]. По-видимому, прав был Г.А.Захарьин, утверждавший, что «история кровопускания начинается, вероятно с истории медицины».

Научной основой для переливания крови явилось открытие William Harvey в 1628 г. законов кровообращения. Однако, научно обоснованным клиническое использование переливание крови становится возможным после открытия в 1900 г. Karl Landsteiner у людей различных групп крови [7].

До XX в. в Азербайджане попыток перелить кровь больным отмечено не было.

Служба крови Азербайджана как самостоятельная отрасль медицины возникла в третьем десятилетии XX в. и прошла свой определенный путь развития. Основателем теории и практики переливания крови в нашей Республике был Д.Н.Беленький. С 1925 г. начав экспериментальные исследования в области переливания консервированной крови, он, в 1927 г. проведя первую гемотрансфузию тяжелой больной, приступил к практическому освоению и применению метода гемотрансфузии в Азербайджане [6]. Далее, в связи с широким применением метода гемотрансфузий в лечебной и хирургической практике, азербайджанские ученые одними из первых в стране самостоятельно выделили стандартные сыворотки для определения групп крови (1926 г.), после чего вскоре в Азербайджане началось производство стандартных сывороток, которое с каждым годом все более возрастало.

В конце 1928 г. Д.Н.Беленьким были начаты клинические испытания по применению консервированной крови, заготовленной на глюкозо-цитратной среде. Фактически, после завершения экспериментально-клинических исследований, доказавших надежность переливания консервированной крови, встал вопрос об организации учреждения трансфузиологического профиля. Созданный в апреле 1931 г. на базе больницы им. Семашко кабинет переливания крови был первым учреждением службы крови в Республике. Перед данным учреждением были поставлены серьезные задачи. В дальнейшем, в связи с бурным развитием данной отрасли медицины в марте 1934 г. кабинет переливания крови был преобразован в Азербайджанскую Центральную станцию переливания крови.

Уже к началу 1935 г. ЦСПК г.Баку выросла в мощную республиканскую организацию в системе здравоохранения. Достаточно отметить, что в 1937 г. в Азербайджане уже функционировало 19 пунктов переливания крови (5 самостоятельных и 14 - входящих в другие учреждения Республики). На фоне неуклонного роста производственной мощности Аз.СПК по заготовке консервированной крови происходило широкое внедрение метода гемотрансфузии в повседневную лечебную практику медицинских учреждений Азербайджана. Данное внедрение, в основном, оказалось возможным благодаря организации широкой сети кабинетов переливания крови при многих лечебных учреждениях страны. Несомненный толчок в развитии гематологической науки Азербайджана дало проведение 11 закавказского съезда хирургов, где впервые вопрос переливания крови был поставлен в качестве программной темы. На этом съезде службу крови Азербайджана достойно представил возглавляющий к тому времени ЦСПК известный хирург Ф.А.Эфендиев, выступивший с программным докладом «Ошибки и осложнения при переливании крови» [22].

Переливание крови в Азербайджане получило еще большее развитие в годы третьей предвоенной пятилетки. К 1939 г. сотрудниками ЦСПК было внедрено в практику новое противосвертывающее средство. Несомненным событием этого же года явилось проведение впервые в истории СССР переливания крови, стабилизированного хлористым кальцием. Именно нашими соотечественниками был разработан малогабаритный набор для сбрасывания крови с самолета на парашюте, который затем широко применялся в годы ВОВ для доставки крови в необходимые пункты [23]. Понимая важность данной отрасли медицины в развитии не только других областей, но и в обеспечении консервированной кровью с началом ВОВ, ЦСПК в кратчайшие сроки в 1941 г. перестроила свою работу на военный лад и направила большую часть своих сил на проведение широкой агитационной пропагандистской работы среди населения по донорству. В этот же период несомненный вклад в дело развития бесперебойной заготовки крови имело получение впервые в истории СССР в 1942 г. химиком И.А.Дамировым цитрата лимонно-кислого натрия из местного сырья - плодов дикого граната. Производство данного препарата полностью покрывало потребности трансфузиологической службы не только нашей Республики, но и республик всего Закавказья. Только за годы ВОВ в Азербайджане было изготовлено 1,2 тонны лимонно-кислого натрия, свыше 20 тонн консервированной крови на фронт и 14 тонн той же продукции было распределено между тыловыми эвакогоспиталями. Продукция Аз.РСПК всякий раз получала высокую оценку. Кроме заготовки консервированной крови, служба крови Республики увеличила также производство компонентов крови - плазмы и лечебной сыворотки, которые успешно применялись для лечения раненых. За годы войны сотрудниками лабораторий Аз.СПК было заготовлено и отправлено на фронт свыше 7229 л. кровезаменителей.

Важность задач, поставленных перед службой крови Республики и, несомненно, достойное решение поставленных проблем привело к необходимости реорганизации Аз.СПК в Республиканский научно-исследовательский институт переливания крови и неотложной хирургии и первым директором института был назначен И.Б.Ибрагимбеков (18 ноября 1943 г.). Данный шаг еще более расширил деятельность учреждения в этой области. Институту было поручено реше-ние всех задач, связанных с организацией новых пунктов взятия и консервирования крови, профессиональная подготовка кадров, руководящего станциями переливания крови, разработка ин-струкций, относящихся к донорству и гемотерапии. Кроме того, на Институт была возложена научно-исследовательская деятельность в области лечения болезней крови и вопросы консерви-рования и переливания крови. Так, в институте создавались новые отделения, лаборатории, дея-тельность которых была направлена не только на дальнейшую разработку и развитие наиболее актуальных проблем в области гематологии и трансфузиологии, но и внедрением результатов этих исследований в практику здравоохранения. Необходимо отметить, что диапазон научных исследований, проводимых в институте, был весьма обширным. Являясь головным учреждени-ем Республики, институт переливания крови уделял большое внимание организации и осущест-влению квалифицированной помощи больным с заболеваниями крови, изучению методов диаг-ностики и лечению этих заболеваний, подготовке кадров гематологов-трансфузиологов и пос-тоянному методическому контролю за их деятельностью.

Однако, основное внимание все же уделялось работам по рационализации процессов мас-совой заготовки крови. Фракционирование плазмы, начало которому положил Сohn в 1944 г., дало возможность введения в систему лечения многие плазмопроизводные препараты. С 1951 г. головное учреждение Республики приступило к заготовке ряда необходимых препаратов крови, арсенал которых из года в год увеличивался. Именно с этого периода начал происходить значи-тельный рост производственных показателей трансфузиологической службы Республики не только по заготовке консервированной крови, но также и ее компонентов, что самым положи-тельным образом повлияло на развитие специализированной медицинской помощи населению. Неуклонный рост показателей заготовки консервированной крови и ее препаратов, происходил на фоне прогрессивного увеличения кадров доноров Азербайджана. При этом, работа по донор-ству организовывалась по принципу, принятому здравоохранением: «Максимум пользы боль-ному и никакого вреда донору». Если в 1931-1934 гг. в Республике имелось всего 1307 актив-ных доноров, то в 1936-1940 гг. их число увеличилось до 7838, а в 1941-1945 гг. - до 124943 чел., и т.д. Всего за годы войны в Республике в доноры было вовлечено 126 932 человека. Не-обходимо отметить тот факт, что расширение донорства в Республике было, в основном, дос-тигнуто за счет новой формы привлечения населения к ежегодной сдаче крови-безвозмездного донорства. В последующие годы служба крови Азербайджана наращивала с каждым годом объем заготовки компонентов и препаратов крови, позволяющих повысить эффективность ле-чебных мероприятий, улучшить исходы консервативного и хирургического лечения при мно-гих заболеваниях.

7 мая 1958 г. решением Коллегии Министерства здравоохранения Азербайджанской ССР (протокол №11) Республиканский институт переливания крови был переименован в Азербайд-жанский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови. Указанное ре-шение было принято в связи с рассмотрением мероприятий по реализации решения Коллегии Министерства здравоохранения СССР от 16 января 1958 г. по проблеме лейкозов. Данное реше-ние оказало стимулирующее влияние не только на всю организационно-практическую деятель-ность трансфузиологической службы Азербайджана по массовой заготовке крови и ее компо-нентов, но также способствовало дальнейшему развитию научных исследований в области ге-матологии и переливания крови.

С 1959 г. начались фундаментальные исследования, касающиеся изучения в эксперименте вопросов физиологии и биохимии в механизме действия перелитой крови, проводились экспе-риментальные и клинические исследования по изучению состояния гемодинамики, капилляр-ного кровообращения, углеводного, белкового обмена, обмена веществ между кровью и тканя-ми при кровопотере и переливания крови, изучено изменение сахара и белков в консервирован-ной крови [2,8,17].

Впервые была разработана организационная структура работы по массовому донорству, основанная на учете местных особенностей и преследующая цель обеспечить в конкретных ус-

ловиях Республики высокое качество работы по медицинскому обследованию, на основании чего были разработаны нормативы периферической крови [13]. Экспериментально была доказана роль лимфатической системы в равномерном распределении трансфузионных белков и обновление биологического состава жидких сред организма после переливания крови [5].

С целью улучшения процесса стабилизации консервированной крови впервые был разработан и сконструирован прибор, который выполнял функции работника ампуло- или флаконодержателя и в совершенстве автоматически обеспечивал плавное и равномерное смешивание крови с консервантом, что, в конечном итоге, обеспечивало необходимое качество заготавливаемой крови [9].

Было изучено влияние переливания цельной крови и отдельных ее компонентов – плазмы, эритроцитарной и лейкоцитарной массы на функциональное состояние коры надпочечников [11], изучены вопросы профилактики и лечения гемолитической болезни новорожденных вследствие групповой и резус-несовместимости [3]. Глубоко изучалось влияние кроводачи на организм донора плазмафереза, изъятие костного мозга, изучалась реакция организма донора на многократные дачи крови, плазмы и костного мозга [14,15,17].

Учеными были разработаны и внедрены методы получения специфической гипериммунной антистафилакокковой, антитоксической антисинегнойной донорской плазмы. В результате проведенных экспериментов были предложены оптимальные схемы иммунизации доноров. При этом, были изучены не только защитные действия предложенных донорских плазм, но и доказана высокая лечебная эффективность данных получаемых препаратов [12,16].

С 50-х гг. начинается налаживание и производство новых видов продукции - сухой плазмы и концентрированной эритроцитарной массы, а также заготовка нативной плазмы и эритроцитарной массы в плазмозамещающем растворе. Далее (1955 г.) арсенал производимых продукций расширяется за счет заготовки лейкоцитарной массы, аминокровина из сгустков крови и эритроцитарной массы.

В 60-х гг. трансфузиологическая служба Азербайджана еще более укрепляется в результате организации мощной Республиканской станции переливания крови и развертывания новых отделений переливания крови, кроме того, было организовано 23 новых кабинета переливания крови. На данном этапе заготовкой компонентов крови занимались три учреждения трансфузиологической службы Республики: Азербайджанский институт гематологии и переливания крови, Республиканская станция переливания крови и Межрайонная станция переливания крови в г.Гяндже. Таким образом, в 60-х гг. служба крови Республики располагала одним институтом переливания крови, двумя СПК, четырьмя ОПК и 72 кабинетами переливания крови [19].

В 70-х гг. служба крови в Азербайджане значительно развилась за счет организации новых отделений переливания крови и уже состояла (не считая 98 кабинетов переливания крови) из 33 учреждений: Института переливания крови, трех СПК (при институте - 1943 г., Республиканской - 1959 г., Кировабадской (ныне Гянджинской - 1941 г.) и 29 ОПК. Результатом увеличения сети служб крови явилось наращивание объема заготовки компонентов и препаратов крови, позволяющих повысить эффективность лечебных мероприятий, улучшить исходы консервативного и хирургического лечения при многих заболеваниях. Если в 1969 г. для переработки на компоненты и препараты крови было отпущено 29% заготовленной в Республике крови, то в 1970 г. объем выделенной для этой цели крови возрос до 38,1%, а в 1971 г. - достиг 47,6%.

Согласно требованиям современной гемотерапии, в 1969-1971 гг. АЗ.ИПК и РСПК приступили к продукции эритроцитарной массы, стандартной сыворотки, тромболейкоцитной массы, антирезусной сыворотки, фибриногена, нативной и сухой плазмы. С 1971 г. Институт приступил к заготовке отдельных фракций плазмы, таких, как криопреципитат, фибриноген и антистафилакокковая плазма, одним из первых в бывшем Союзе был получен гамма-глобулин направленного действия. С 1977 г. начал функционировать биоконкомплекс для хранения в замороженном состоянии клеток крови и костного мозга.

Неуклонный рост производственной мощности трансфузиологической службы Азербайджана был неразрывно связан с потребностями его лечебных учреждений, то есть с увеличением коечной сети и все большим применением врачами гемотрансфузий. О степени внедрения метода переливания крови в лечебную практику можно судить по следующему сравнению. Если за период с 1934 по 1937 гг. в Азербайджане было произведено в общей сложности 2540 переливаний крови, то за один только 1958 г. было осуществлено 29594 переливания крови и 7582

переливаний ее компонентов. В последующие годы кривая числа произведенных в Азербайджане гемотрансфузий неуклонно возрастала. В 1970 г. количество произведенных трансфузий крови и ее компонентов, сравнительно с 1958 г., увеличилось уже в 5 раз, а в 1971 г. – более чем в 7 раз.

Созданное при активном участии института в 1956 г. Республиканское научное общество врачей-гематологов и трансфузиологов Азербайджана (первым председателем до 1975 г. был Г.А.Гуссейнов) совместно с Аз.НИИ ГПК стали инициаторами проведения в 1960 г. в городе Баку первой межреспубликанской конференции Институтами гематологии и переливания крови Закавказских республик, посвященной 40-летию создания Компартии Азербайджана. В октябре 1979 г. Всесоюзным обществом гематологов и трансфузиологов СССР, Министерством здравоохранения СССР, Министерством здравоохранения Азербайджана и Республиканским обществом гематологов и трансфузиологов в г.Баку был проведен I Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов с участием ведущих специалистов страны и делегатов из иностранных государств. Несомненно, что данный факт дал мощный толчок развитию службы крови Республики.

В начале 80-х гг. в Республике уже функционировало 7 станций (при Азербайджанском НИИ гематологии и переливания крови, РСПК, Кировабадская - организованная в 1941 г., Кубинская - 1974 г. и Шекинская - 1970 г., Нахичеванская и Степанакертская - организованные в 1978 г.) и 82 отделения переливания крови, которые, в основном, удовлетворяли потребности лечебно-профилактических учреждений в донорской крови [23]. Именно в этот период служба крови в нашей стране достигла своего наивысшего развития.

Увеличилось не только производство, но и перечень компонентов крови: так, в этот период производилось 19 наименований компонентов и препаратов крови [4].

Была создана автоматизированная система обработки информации (АСОИ), которая явилась составной частью АСУ службы крови республики и вошла в подсистему «лечебно-профилактическая помощь населению» ОАСУ Азербайджанской Республики.

Особое внимание уделялось вопросам безопасности донорской крови: согласно приказу, вся донорская кровь проверялась на анти-ВИЧ1 и HbsAg антитела, сифилис, малярию [1]. Учитывая важность типирования крови в службе крови, созданной в 1981 г., группой иммунологического типирования было налажено типирование крови по редким эритроцитарным антигенам и антигенам гистосовместимости (HLA), эритроцитарных факторов у доноров крови, составлен Республиканский лист типированных доноров, который вошел во Всесоюзный лист типированных доноров и через него в Евро- и Интертрансплантат. В дальнейшем, учитывая все более массивный переход к компонентной гемотерапии, а также в целях профилактики посттрансфузионных реакций и осложнений, была разработана компьютерная система подбора гистосовместимых пар донор-реципиент не только по эритроцитарным, но и по лейкоцитарным антигенам. Результатом проведенных исследований стали данные о 500 донорах, внесенные в информационный банк АСОИ.

В 1985 г. совместно с Министерством здравоохранения Азербайджана, Республиканским научным обществом гематологов и трансфузиологов, а также Аз.НИИ гематологии и переливания крови в г. Баку был проведен I съезд гематологов и трансфузиологов Азербайджана. Работа съезда дала еще более сильный толчок развитию службы крови Республики. На съезде перед службой крови Республики были поставлены еще более объемные задачи: а именно – организация службы тканевого типирования, в связи с широким применением в клинической практике методов тканевой и органозаместительной терапии, в том числе пересадки костного мозга при тяжелых заболеваниях системы крови, дальнейшее совершенствование и пропаганда такого важного направления в трансфузиологии, как компонентная гемотерапия с ограничением трансфузий цельной крови, открытие новых и реконструкция имеющихся СПК, широкое внедрение плазмафереза на каждой СПК, увеличение числа доноров плазмы, особенно иммунных, расширение существующих гематологических отделений, организация гематологической поликлиники в г. Баку и гематологических кабинетов в Шеки, Ленкорани, Масаллы, Ахсу и др., разработка вопросов, связанных с ранним выявлением и изысканием методов раннего выявления и споров профилактики гематологических заболеваний.

В 1988 г. в составе НИИ гематологии и переливания крови, РСПК, Гянджинской, Кубинской и Шекинской станций переливания крови, а также на условиях творческого сотрудничества кафедры гематологии и переливания крови Азербайджанского института усовершенствования

врачей им. А. Алиева было создано Научно-практическое и учебное объединение «Гематология и переливание крови». В результате начата разработка проекта закона «О донорстве крови и ее компонентов в Азербайджанской Республике», также были разработаны и внедрены новые виды донорства (безвозмездный плазмаферез, двухкратный плазмаферез, тромбоцитозферез). При активном участии научного общества гематологов трансфузиологов был проведен ряд республиканских научных конференций и симпозиумов по наиболее актуальным проблемам современной гематологии и трансфузиологии. Большое внимание уделяется научным связям с национальными научными обществами других стран мира.

В конце 80-х - в начале 90-х гг. в связи с развалом сложившегося годами механизма развития службы крови Республики в составе СССР, в полной мере не использовав полный арсенал достижений в области гематологии и переливания крови, перетерпел, как и все структуры государства, серьезные изменения. Начиная с 1992 г., фактически служба крови Республики начала переживать тяжелый переходный период от плановой к рыночной экономике. В этот период служба крови, как и все здравоохранение переживала финансовый кризис. Данный факт заставил структуры служб крови изыскивать, разрабатывать и научно обосновывать организационные принципы своей деятельности в условиях переходного периода.

Перед руководством служб крови стояла нелегкая задача, так как развитие данной отрасли медицины требовало определенного финансирования. А в данном переходном этапе и, учитывая военные действия в Нагорном Карабахе, этот вопрос встал с еще большей остротой. С 1990-х гг. объем заготовленной консервированной крови и компонентов крови начал резко снижаться. Так, если в 1986 г. по Республике было заготовлено 8268,2 литра плазмы, то в 1998 г. эта цифра снизилась до 709,5 литров. К 1998 г. в Республике из заготавливаемых ранее 19 наименований препаратов крови производился только альбумин, антистафилококковый иммуноглобулин, а также криопреципитат. В связи с тем, что материально-техническая база морально устарела, в 1999 г. производство и выпуск препаратов прекратился, за исключением криопреципитата, который, по существу, является компонентом крови.

Естественно, такое положение не могло не беспокоить службу крови, и основная ответственность на данном этапе ложилась на плечи института.

Являясь организационным центром службы крови Республики, Институт начал работу по выработке национальной политики в области переливания крови и разработку национальных правил и стандартов, регламентирующих функционирование учреждений службы крови. В связи с этим, сотрудниками была продолжена работа над созданием проекта закона «О донорстве крови и ее компонентов в Азербайджанской Республике», которая должна была регулировать отношения, связанные с развитием донорства крови и ее компонентов, обеспечить комплекс социальных, экономических, правовых мер по организации донорства крови и ее компонентов, защите прав доноров.

Закон «О донорстве крови и ее компонентов» был принят ММ и утвержден Президентом Республики Гейдаром Алиевым (указ № 422 от 14 июня 1996 г.)

Подготовка, а затем и утверждение Правительственной программы «О развитии донорства крови и ее компонентов» Кабинетом Министров в 1998 г. явилось еще одним серьезным шагом в деле развития службы крови Республики. В том же году были переименованы Станция Переливания Крови при Институте в Банк Крови, а районные СПК - в Региональные Центры Переливания крови.

В 1966-1969 гг. в НИИ Гематологии и Переливания крови была проведена научно-исследовательская работа «Разработка принципов организационной работы службы крови в условиях перехода от плановой экономики к рыночным отношениям», и в рамках этой НИР были разработаны и унифицированы инструкции, относящиеся к консервации и переливанию крови и ее компонентов, которые должны были отвечать потребностям современной гемотерапии:

- «О введении номенклатуры врача-трансфузиолога в номенклатуру врачебной специальности», в котором было дано положение о враче-трансфузиологе, дана квалификационная характеристика врача-трансфузиолога
- «О внедрении закона о донорстве крови и ее компонентов»
- «Правила прохождения медицинского освидетельствования доноров»
- «Правила забора крови и ее компонентов у доноров»

- «Контроль за стерильностью консервированной крови, ее компонентов, кровезаменителей и консервированных растворов»

- «Проведение государственного контроля качества донорской крови, ее компонентов, препаратов и консервированных растворов».

В последующем все эти нормативные документы были утверждены Минздравом Азербайджанской Республики и приняты к руководству в профильных медицинских и лечебных учреждениях. (Пр. МЗ Азерб. Республики № 06 от 09.01.2001 г., № 08 от 12.01.2001 г., № 133 от 21.12.2001 г.).

Таким образом, несмотря на большие трудности, связанные с финансированием, удалось сохранить организационную структуру службы крови, состоящую из профильного Института, региональных центров переливания крови и больничных отделений переливания крови. При этом, к сожалению, произошла практическая остановка производственной деятельности службы крови Республики, что привело к прекращению выпуска препаратов крови. Основу национальной политики составляет полная монополия государства в службе крови, улучшение качества крови, ее компонентов и препаратов, развитие истинного безвозмездного донорства, уменьшение опасности передачи инфекций, передаваемых с переливаемой кровью. Однако, в связи с ограниченностью ресурсов, государство не в состоянии выделить достаточного количества средств для ее реализации.

Поэтому большое внимание уделяется получению спонсорской поддержки. На важность развития службы крови указывал и президент Республики Г.Алиев. Так, будучи с официальным визитом в США в 1998 г. и посетив Хьюстонский Банк Крови, он отметил необходимость создания аналогичного учреждения в Азербайджане. В результате при финансовой поддержке американской нефтяной компании «Тексако» была осуществлена реконструкция Банка крови: были получены соответствующее оборудование, материалы и реактивы.

В 1994-2002 гг. Служба крови Республики неоднократно получала гуманитарную помощь от «Общества Германо-Азербайджанских женщин» (Р.Садыхова), организации «Rilif Internationale», общества «Инсан» (Г.Нариманова). В осуществлении гуманитарной помощи большую помощь оказывала редактор журнала «Azerbaijan Internationale» Betty Blayer.

В 2000 г. был подготовлен совместный с MITSUI & Co.Ltd проект «Реабилитация обеспечения кровью в Азербайджанской Республике» на получение гранта у Японского государства, который, несмотря на одобрение, не получил практической реализации.

С 2002 г. осуществляется программа развития ООН (UNDP) «Реабилитация службы крови в Азербайджане» при спонсорской поддержке правительства Норвегии. В рамках реализации проекта в Банк крови получено соответствующее оборудование, материалы и реактивы, проведен тренинг сотрудников службы крови Республики, в том числе в Банке крови г.Осло (Норвегия), ознакомительные поездки в г.Тегеран (Иран), Стамбул (Турция). В Милли Меджлисе проведен семинар на тему «Qan köçürmə xidməti ilə bağlı Azərbaycan qanunvericiliyinin monitorinqi və qanunyaradıcılığının perspektivləri» (10.06.04). Была проведена общереспубликанская конференция «Qanın kliniki istifadəsi» (27.10.04).

После внесения изменений и дополнений в действующий закон о донорстве крови и ее компонентов, чтобы привести его в соответствие с рекомендациями Совета Европы, в ММ был принят новый закон «О донорстве и крови и ее компонентов»(12.2004), реализация которого приведет к реорганизации службы крови нашей страны в соответствии с практикой Европейских стран.

В заключении хотелось бы отметить, что в развитии переливания крови в Азербайджане было несколько периодов: с X в. до XX в., который условно можно назвать историческим (очень длительным и бедным фактами); разработка и клиническое применение метода переливания крови; формирование службы крови в Азербайджане и внедрение клинического использования крови в практику лечебных учреждений Республики; научные разработки в области трансфузиологии; дальнейшее усовершенствование с целью научно обоснованной разработки новых технологий; спад деятельности СК в условиях переходного периода; реабилитация СК Азербайджана.

Анализируя деятельность СК за последнее десятилетие, прошедшее в условиях переходного периода и независимости, необходимо отметить, что служба крови Азербайджана, несмотря

на экономические трудности, не только продолжила свое развитие, но, изыскав финансовые средства, смогла решить определенные важные задачи в республиканском масштабе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kərimov A.Ə. - Hematologiya və transfuziologiyın aktual problemləri. Bakı, 2002, s.5-10;
2. Алексина Л.С. - В кн.: История медицины в Азербайджане, с.74;
3. Али-заде Ф.М. - Рукописный фонд АН Азербайджана. Баку, 1966, ш.Б-255\3563, л.49, 27с.;
4. Асадов Ч.Д., Гасанова А.Т., Аббасова Г.Б. и др. - Мат-лы I респ. научно-практ. конф. по службе крови. Баку, 1996, с.26-35;
4. Бадырханова А.С. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Баку, 1969, 30с.;
5. Беленький Д.Н. - Дисс. канд. мед. наук. Баку, 1928, 267с.;
6. Гаврилов О.К. Очерки истории развития и применения переливания крови. М., 1968;
7. Гаибов Т.Д. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Баку, 1961, 34с.;
8. Гасанов Г.И. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Баку, 1955, 19с.;
9. Гусейнов Г.А. Современные аспекты переливания крови. Баку, 1969;
10. Гусейнов Г.А. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1954, 16с.;
11. Даватдарова Г.М. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Баку, 1978, 25с.;
13. Ибрагимбеков И.Б. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Баку, 1951, 12с.;
14. Касимов Г.И. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Баку, 1967, 22с.;
15. Караджаев Я.К. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Баку, 1982, 19с.;
17. Мамедова С.А. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Баку, 1967, 12с.;
18. Мат-лы I съезда гематологов и трансфузиологов Азербайджана. Баку, 1985, с.3;
19. Отчеты АЗНИИ гематологии и переливания крови (1951-1961 гг.);
20. Рукописный фонд АН Азербайджана, ш.Б-255\3563, л.49;
21. Эфендиев И.К. История медицины в Азербайджане, стр.74;
22. Эфендиев Ф.А. Избранные труды. Баку, 1966, т.1-2;
23. Эфендиев Ф.А. - Военно-санитарное дело, 1938, №8;
24. Greenwalt T. - Proceeding of the V-th ISBT regional Congress. Venice, 1995, p.7-27.

ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ КОСТНЫХ САРКОМ

Ф.А. Аббасов

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

Общеизвестно, что для своевременной и уточненной диагностики как первичных опухолей, так и метастатического процесса необходимо клиническое обследование с использованием различных методов исследований, в первую очередь, клинического, рентгенологического, УЗИ и патоморфологического.

В то же время, известно, что все разнообразие клинических проявлений метастатического характера складывается из различных сочетаний болевого синдрома, опухоли и нарушения функции. Период развития клинических проявлений обуславливается биологическими характеристиками, локализацией и распространенностью процесса, что следует оценивать в каждом конкретном случае во избежание неправильной трактовки получаемых диагностических данных.

Основной метод диагностики - стандартная (двухпроекционная) рентгенография, результаты которой могут быть дополнены, при необходимости, данными других диагностических методов, в частности, рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2], радионуклидной диагностики и некоторых других.

В связи с тем, что клиническое течение метастатических опухолей легких в большинстве случаев протекает бессимптомно, основным методом их выявления является рентгенологический.

Рентгенологическое исследование при легочных метастазах складывается из всех современных методов, позволяющих уточнить характер патологического процесса.

В поисках метастазов следует, прежде всего, тщательно изучить периферические отделы легочных полей. Именно в периферических отделах, у боковой стенки грудной клетки, где легочный рисунок почти не прослеживается, можно уловить мелкоочаговые тени, являющиеся отображением метастазов. Как известно, в большинстве случаев метастазы в легких являются результатом гематогенного распространения опухолевых элементов и развиваются из опухолевых эмболов капилляров, или артериол. Такая субплевральная локализация метастазов обуславливает особенности их расположения на рентгенограммах. В связи с этим, нередко, для обнаружения метастазов анализа одной рентгенограммы в прямой проекции недостаточно, т.к. мелкие очаги теряются за пересечением ребер. В связи с этим, необходимо проводить дополнительное исследование в косых проекциях таким образом, чтобы передне-аксиллярная область прилежала к кассете. При таком исследовании довольно часто можно увидеть метастазы там,

где они не видны на передне-задней рентгенограмме. Обязательной также является боковая рентгенограмма, т.к. иногда только на ней видны легочные метастазы, расположенные в передних или задних отделах легкого, которые перекрываются крупными сосудистыми стволами на снимке в прямой проекции.

Анализируя рентгенограмму, следует особенно тщательно изучить легочный рисунок, изменения которого, нередко, являются первым проявлением развивающихся метастазов.

Томографический метод исследования применяется для уточнения характера обнаруженного опухолевого образования (очертания, наличие распада, включений), а также с целью поиска дополнительных узлов, выявление которых значительно облегчает расшифровку характера легочных изменений. Томографический метод дает также возможность изучить трахею и крупные бронхи, лимфоузлы корней легких и средостения.

Исследования Международного Регистрационного Центра Легочных Метастазов выявили точность рентгенологического метода при определении количества легочных метастазов в 47%, из них в 34% было обнаружено большее количество метастазов во время операции и в 19% - было выявлено меньше очагов, по сравнению с КТ [8]. Однако, у большинства больных, подвергнутых двусторонней операционной ревизии, количество рентгенологически установленных метастазов было недооценено в 46%. У больных с наличием множественных легочных очагов УЗ КТ печени, скенирование костей скелета и КТ головного мозга должны являться частью предоперационного стадирования. Роль ПЭТ скенирования или клеток-мишеней моноклональных антител все еще находится в фазе экспериментального исследования.

Метастазы в кости скелета являются общей проблемой как для онкологов, так и для хирургов-ортопедов. Ранняя диагностика требует обширных знаний в области патогенеза костных метастазов.

Принято считать, что рентгенологическая картина метастазов (разновидность очага поражения), как правило, соответствует типу первичной опухоли с преимущественным проявлением остеобластических очагов [1,3,6,10].

Большинство метастатических поражений при костных саркомах носит неспецифический, но определенный рентгенологический и компьютерно-томографический признак злокачественной опухоли. К данным признакам относятся литические деструкции, патологически очерченные края, нарушение коркового слоя, а также довольно часто - наличие мягкотканного компонента. Разрушение кости может быть причиной большого углубления, или большой инфильтрации, с широкой зоной связи между пораженным и непораженным участком.

Решающее значение при костных метастазах у пациентов, получивших специфическое лечение, имеет ранняя диагностика данного процесса. Диагностика метастатического поражения должна включать в себя не только определение размера деструкции кости и степени диссеминации, но и наличие таких осложнений, как протяженность мягкотканного компонента, особенно при метастазах в позвоночный столб, и васкуляризация данного патологического поражения. При этом, необходимым шагом является своевременная и, по возможности, ранняя оценка эффективности проводимых лечебных мероприятий с целью изменения тактики лечения. Последнее условие является выполнимым благодаря тому, что в настоящее время большинство диагностических методов исследования костных метастазов для оценки эффективности противоопухолевой терапии широко доступны для клинициста [5].

Применение КТ позволяет дополнять и уточнять данные стандартной рентгенографии за счет отображения мельчайших анатомических изменений.

При сопоставлении информативности стандартной рентгенографии и КТ в оценке проявления метастатического характера было установлено, что информативность КТ существенно выше возможностей рентгенографии. Таким образом, использование КТ при сомнительных или неопределенных данных стандартной рентгенографии может быть достаточно результативным и эффективным. По данным Kaste S. et al. (1999), КТ-исследование в 14% (у 31 из 215 больных) случаев позволило обнаружить легочные метастазы на этапе диагностических мероприятий и в 0,5% (у 1 из 215 больных) случаев удалось выявить метастазы в кости у больных, поступивших в стационар с первичной опухолью. Легочные метастазы носили, как правило, множественный и двусторонний характер поражения. При этом, количество очагов и легочных долей пораженных метастатическим процессом существенно влияло на выживаемость больных [7].

Учитывая частое метастазирование костных сарком в другие отделы скелета, больные нуждаются в радионуклидном скенировании костей.

Радионуклидное исследование скелета может быть использовано при подозрении на метастатический характер опухоли с целью для выявления (или для исключения) других очагов поражения [4,9].

Очевидно, при наличии клинической картины малигнизированного поражения на стадии обследования для диагностики гематогенных метастазов необходима рентгенограмма любого симптоматического участка скелета плюс радионуклидное скенирование костей в диагностике гематогенных метастазов в отделы скелета.

Кроме того, больным саркомой Юинга перед началом лечения необходимо исследование костного мозга - ввиду высокой склонности этих малых сферических клеток опухоли к раннему метастазированию в костный мозг.

Одним из методов диагностических мероприятий является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Данная методика представляет собой технику, которая может производить высококачественное томографическое изображение, отражающее метаболические характеристики исследуемого участка ткани. Среди многих позитрон-излучающих исследовательских приборов, используемых в сочетании с ПЭТ, имеется ион фтора 18. Тзе N. с соавт. (1994) доложили о целесообразности и пользы иона фтора 18 в сочетании с ПЭТ для подтверждения природы узлов в легких [11].

В число необходимых диагностических мероприятий входит также и цитологический метод исследования. В зависимости от обстоятельств, материалы пункционной биопсии, взятые из одного или нескольких пораженных участков, могут служить показанием к выбору тактики проводимых лечебных мероприятий. При возможности, пункционную биопсию таких участков желательно проводить до начала лечения, пока метастатически измененный участок не стал терпевтически возбужденным.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Лагунова И.Г. Опухоли скелета. М., 1962, с.87-117; 2.Лукьянченко А.Б. - Eur. School of Oncology "Primary bone tumors". М., 1994; 3.Мачковская Г.К. - Вестник рентгенологии, 1969, №6, с.7-12; 4.Blocklet D., Schoutens A. - Rev. Med. Brux., Apr., 1999; 5.Galasko C. - 20-th World Congress. Sicot., Amsterdam, 1996, s16.066, p.179; 6.Giuliano A. - Cancer, 1984, v.54, №10, p.2160-2164; 7.Kaste S., Pratt C., Cain A. et al. - Cancer, 1999, Oct. 15, v.86, №8, p.1602-1608; 8.Pastorino U., Buysse M., Friedel G. et al. - J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1997, v.113, p.37-49; 9.Reuland P., Kaiserling E., Klingebiel T. et al. - Nuklearmedizin, 1999, v.38, №2, p.38-42; 10.Trayer C., Rogers L. - Skelet. Radiol., 1979, v.4, p.148-153; 11.Tse N., Hoh C., Hawkins R. et al. - Am. J. Clin. Oncol., 1994, v.17, №1, p.22-25.

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ

Д.В.Гулизаде, Г.А.Али-заде

Республиканский Диагностический Центр; Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку

Последние годы характеризуются появлением новых технологий в диагностике заболеваний органов грудной клетки - это компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, доплеровские методики и т.д. К настоящему времени сообщается также и об успешной ультразвуковой диагностике некоторых заболеваний грудной клетки.

По данным ряда авторов, ультразвуковое сканирование позволяет получить важную информацию о состоянии органов средостения, мягких тканей грудной клетки, плевры, плевральной полости, некоторых отделов легких [1].

Известно, что различные новообразования обладают способностью поглощать ультразвук, в связи с чем в дистально расположенной за новообразованием ткани отмечается эффект затухания ультразвука, а патологическая жидкость, являющаяся частым сопутствующим признаком заболевания органов грудной клетки и создающая помехи при рентгене и КТ, является акустическим окном для ультразвуковых лучей. Преимуществом ультразвукового

метода является также то, что исследование можно проводить в любом положении пациента, что особенно важно для реанимационных больных. Обследование проводится без предварительной подготовки и не несет лучевой нагрузки, проводится полипозиционно при свободном или, по необходимости, форсированном дыхании. Ультразвуковое исследование грудной клетки осуществляется из межреберий по паравerteбральным, лопаточным, подмышечным, средне-ключичным и парастернальным линиям. Следует отметить, что возможность четкой дифференциации диафрагмы, плевральной полости и печени является одним из достоинств ультразвукового метода, учитывая, что при КТ исследовании происходит наложение на изображение печени объемных образований, расположенных в нижних отделах плевральной полости, а рентгенологически не удается четко визуализировать диафрагму [2].

Анализ выполненного в ходе исследований материала позволил нам разработать ультразвуковую семиотику некоторых заболеваний органов грудной клетки, в частности, легких, плевры, средостения. Это периферический рак легких, абсцесс легких, мезотелиома плевры, метастазы, ателектаз, эхинококкоз легких, кисты легких, эмпиема плевральной полости, разграничение свободной и осумкованной жидкости, образование средостения и т.д.

Для заболеваний, диагностируемых при УЗИ грудной клетки, в основном, характерны три синдрома:

- 1) синдром свободного плеврального выпота
- 2) синдром пристеночного очагового образования
- 3) синдром диффузной потери воздушности легочной ткани.

При наличии плевральной жидкости УЗИ, по сравнению с другими методами исследования, имеет определенные преимущества и позволяет четко установить ее характер и количество. Так, УЗИ методом можно обнаружить жидкость в количестве 10 ml, в то время как рентгенологическим пределом считается 100 ml. Возможность визуализации в структуре жидкостных образований нитей фибрина, наличие спаек, крови, перегородок дает возможность эхокопически отличить трансудат от экссудата, разграничить свободную жидкость от осумкованной, дифференцировать абсцесс и осумкованную жидкость.

При наличии новообразований УЗИ метод позволяет определить размеры, контуры и эхоструктуру патологического образования, степень инвазии в соседние органы и ткани, смещаемость патологических новообразований при дыхании, наличие метастазов. Отсюда определяются и задачи исследования:

1. Определение локализации, размеров, структуры новообразования, его контуров.
2. Проведение дифференциальной диагностики патологий.
3. Проведение динамического наблюдения за развитием заболевания.
4. Проведение трансторакальной пункционной биопсии.

Метод информативен и при выявлении периферического рака легких. Периферический рак располагается субплеврально в виде узла, часто в центре имеется размягчение опухоли (некроз, полость распада, очаги деструкции), контуры узла чаще неровные, окружающая опухолевый узел легочная ткань обычно изменена при переходе на грудную клетку. Удастся выявить и метастазы в области средостения. Они чаще имеют гиперэхогенную структуру, довольно четкие контуры, овальную форму. Существенную помощь может оказать ультразвук при обнаружении эхинококковых кист в легких, так как на эхограмме четко визуализируются наличие капсулы, единичные или множественные перегородки, характерные для эхинококковых кист, жидкостная эхоструктура.

Возможность ультразвукового исследования осуществлять наблюдения на вдохе и выдохе позволяет определить смещаемость новообразований и степень прорастания их в другие органы. Доброкачественные новообразования смещаются вместе с легочной тканью при акте дыхания, окружающие структуры интактны.

Эта методика успешно применяется и при дифференциации абсцесса и осумкованного плеврита. Эхографически при формировании абсцесса в безвоздушном участке легкого формируется жидкостная полость, содержащая эхогенную взвесь, пузырьки воздуха, сохраняющая при дыхании, в отличие от осумкованного плеврита, форму. Таким образом, в этом случае эхография имеет преимущества над рентгенологическим исследованием.

Наиболее информативен УЗИ метод при диагностике новообразований плевры. Мезотелиома даст диффузное утолщение плевры, края ее становятся волнистыми, опухоль прилежит широким основанием к внутренней поверхности грудной клетки, может состоять из одного или нескольких узлов. Злокачественные новообразования часто имеют атипичную локализацию, располагаясь в области диафрагмы и средостения, что также является достоянием для визуализации. Так, с помощью УЗИ удалось выявить тимому, увеличенные лимфоузлы, дермоидные кисты, целомические кисты перикарда и т. д.

Более широкое использование УЗИ позволяет в некоторых случаях исключить рентгенологические методики и, тем самым, снизить суммарную лучевую нагрузку на пациентов и персонал, способствует проведению динамического наблюдения за ростом новообразования, а также до и после оперативных вмешательств на органах грудной клетки. Результаты исследований свидетельствуют о том, что УЗИ метод можно использовать в качестве уточняющего, а иногда и скринингового, метода при исследованиях органов грудной клетки.

В то же время, следует отметить, что для своевременного выявления патологических новообразований необходимо комплексное обследование (рентгенологическое, КТ, сцинтиграфия, бронхоскопия и ультразвуковое исследование) с последующим получением необходимого материала (аспирата, биоптата, пунктата) для цито- и гистологического исследований. Судя по литературным данным и практическим исследованиям, клиническими показаниями к применению УЗИ органов грудной клетки можно считать:

1. Выявление пристеночно расположенных объемных образований легких
2. Выявление объемных образований плевры
3. Выявление новообразований средостения
4. Проведение дифференциальной диагностики новообразований
5. Динамический контроль за новообразованием
6. Проведение трансторакальной пункционной биопсии при помощи ультразвука
7. Выявление распространения процесса на другие органы.

Учитывая тот факт, что злокачественные новообразования имеют усиленную васкуляризацию, можно ожидать получения ценной информации при использовании УЗИ в режиме цветового доплеровского картирования, а также энергетического доплера с применением методики контрастирования.

Опыт, изложенный в ряде работ авторов, а также наши исследования свидетельствуют о том, что УЗИ метод является информативным, радиологически безопасным и экономичным при некоторых патологических новообразованиях грудной клетки.

Комплексное ультразвуковое исследование является необходимым этапом инструментального обследования больных новообразованиями легкого и плевры в плане уточняющей диагностики - определения распространенности опухолевого процесса, показаний к хирургическому лечению и планирования оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркова В.В. - Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001, №3, с.88-89; 2. Шахов Б.Е., Сафонов Д.В. - Медицинская визуализация. 1999, №2, с.30-31.

Summary

ULTRASONIC SCANNING OF TUMORS OF LUNGE AND PLEURA

J. Gulizadeh, G. Ali-zadeh

The author proves that the ultrasonic scanning is important. Efficient and safe method for examining the diseases of a chest. It gives an opportunity to give a diagnosis to many diseases of a chest, including tumors of lunge and pleura.

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА К ЭСТРОГЕНАМ

А.Д.Алиев, Л.Т.Лякина, А.В.Михайловский
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку;
ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

Известно, что некоторые заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР) имеют тесную связь с полом и возрастом пациентов. Так, например, красный плоский лишай (КПЛ) СОПР в 75% случаев развивается у женщин в возрасте от 45 до 60 лет, а лейкоплакия более чем в 90% наблюдений выявляется у мужчин в возрасте после 40 лет. Климактерический пузырьный гингивит описан в литературе у женщин соответствующего возраста, а гипертрофический - в пубертатном периоде и во время беременности эпителия СОПР, появляются акантоз и гиперкератоз, которые уменьшаются степень ороговения эпителия СОПР, появляются акантоз и гиперкератоз, которые проходят спустя 1-2 месяца после родов [11]. Кроме того, некоторые авторы выявили изменения цитологической картины оральных мазков в различные фазы менструального цикла, а после прекращения менструальной функции выявлено статистически достоверное уменьшение числа клеток поверхностного эпителия десны [7,9,17].

У женщин с физиологическим климаксом атрофия слизистой оболочки языка обнаружена в 57% случаев, причем, степень ее выраженности прямо пропорционально коррелировала с продолжительностью климактерического периода [5].

Обнаружено, что при воспалительных процессах, кистах и опухолях яичников развиваются гингивиты и стоматиты, которые разрешаются после удаления новообразования [2]. В литературе представлены данные о том, что при гиперэстрогенных маточных кровотечениях дисменорейный гингивит перед менструацией был выявлен в 30% наблюдений [5].

Кроме того, показано, что на фоне экзогенного введения и местного применения стероидов отмечаются клинические и морфологические изменения СОПР. Так, выраженный положительный клинический эффект от гормонального препарата квинстерола отмечен при лечении глоссалгии [15]. Описаны изменения в СОПР под влиянием экзогенного введения тестостерона пролонгата, которые характеризовались развитием гиперкератоза в роговом слое на глубине 6-7 слоев клеток. В шиповидном слое усиливалась гиперплазия клеток и появлялся гиперкератоз, а в строме была отмечена гиперплазия больших коллагеновых пучков, увеличение числа активных фибробластов и усиление васкуляризации [16].

Описан гипертрофический гингивит со спонтанным десневым кровотечением на фоне применения гормональных контрацептивов. После отмены препарата патологический процесс разрешился [16].

Отмечено, что у женщин с климактерическим синдромом наиболее часто выявляются тяжело протекающие клинические формы красного плоского лишая СОПР, а именно, эрозивно-язвенная и гиперкератотическая. При этих формах наиболее часто происходит опухолевая трансформация СОПР [6,8].

Таким образом, физиологические колебания уровней половых стероидных гормонов во время полового созревания, в различные фазы менструального цикла, в период беременности отражаются на функциональном состоянии СОПР.

Показано, что половые стероидные гормоны, в частности, эстрадиол, участвуют, практически, во всех жизнеобеспечивающих процессах организма, а в условиях гипоэстрогенемии происходят глубокие изменения в системе перекисного окисления липидов, в результате чего окислительно-восстановительные реакции происходят по типу свободнорадикального окисления [6]. Освобождающиеся, при этом, активные формы кислорода разрушают мембраны клеток, что может привести к распознаванию их как чужеродных с включением иммунологических механизмов заболевания. Кроме того, что эстрогены активно подавляют процессы перекисного окисления в пораженных тканях, они также нормализуют функцию свертывающей системы крови, замедляют развитие атеросклероза, влияют на проницаемость мембран и оказывают сосудорасширяющий эффект [3,10,13]. Доказана их способность усиливать активность ряда ферментов клеток, например, цАМФ-зависимой протеинкиназы, аденилатциклазы [14]. Однако, эффект половых стероидных гормонов в клетках-мишенях может быть осуществлен только при

наличии в них специфических белков-рецепторов. Согласно современным представлениям, наиболее объективным признаком гормональной чувствительности предопухолевых и опухолевых процессов СОПР является наличие в них рецепторов стероидных гормонов. В литературе представлены единичные работы, посвященные изучению рецепторов стероидных гормонов в цитозольной фракции опухолей и предопухолевых процессов СОПР. С целью дальнейшего, более углубленного понимания патогенеза опухолей и предопухолевых процессов СОПР необходимо более углубленное сравнительное исследование чувствительности этих процессов к половым стероидам и, в частности, к эстрогенам и их роли в механизмах регуляции опухолевого роста. В связи с этим, анализ чувствительности опухолей и предопухолевых процессов СОПР к эстрогенам у женщин позволит выяснить взаимосвязь их с особенностями клинического течения указанных заболеваний.

Следовательно, чтобы определить чувствительность ткани к одному из половых стероидных гормонов, необходимо изучить в ней уровень соответствующих рецепторов. Среди болезней, поражающих СОПР, с этой точки зрения представляют интерес злокачественные опухоли, поскольку отмечена их взаимосвязь с полом и возрастом заболевших.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 35 больных раком СОПР в возрасте от 46 до 67 лет. В I стадии заболевания было 8 больных; во II стадии – 9, в III стадии – 12, в IV – 6.

Выявлены следующие локализации рака СОПР: опухоль была локализована в области дна полости рта (9), подвздошной части языка (6), на слизистой ретромолярной области (12), слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (8).

Репродуктивная функция была сохранена у 6 пациенток. В постменопаузе до 1 года было 5 пациенток, от 1 до 5 лет – 12, от 5 до 10 лет – 9, более 15 лет – 3 больных.

Все пациентки консультированы терапевтом для выявления сопутствующей патологии. Также все женщины консультированы гинекологом, по показаниям – гинекологом-эндокринологом, онкологом.

У 97 (92,1%) больных отмечены сопутствующие заболевания, среди которых наиболее часто встречались болезни желудочно-кишечного тракта, сосудистые заболевания, эндокринная патология. Сопутствующие заболевания в обследованной группе больных были следующими: язвенная болезнь 12-перстной кишки, гепатит, панкреатит, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, миома матки, аллергические заболевания. У 32 пациенток выявлена мастопатия.

Всем пациенткам проведено тщательное стоматологическое обследование и выявлены: пломбы из амальгамы, разрушенные зубы или зубы, стоящие вне дуги, постоянно травмирующие уже измененную слизистую оболочку; плохо припасованные протезы или отсутствие зубов, что является источником хронического воспаления слизистой оболочки; отложение зубного камня и наличие пародонтоза.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых женщин в возрасте от 40 до 67 лет.

Метод определения рецепторов эстрогенов в биоптатах тканей. Содержание рецепторов эстрогенов определяли по связывающей способности белков-рецепторов с радиоактивным лигандом – $[^3\text{H}]\text{E}_2$ в цитозольной фракции биоптатов тканей.

Для этого использовали метод, основанный на осаждении цитоплазматических рецепторов стероидных гормонов сульфатом протамина [12].

Образцы биоптатов тканей с СОПР получали под местной анестезией 2% раствором новокаина. Ткань замораживали в жидком азоте и хранили до определения цитоплазматических рецепторов эстрогенов при -70°C . Масса образцов ткани для определения рецепторов составляла от 50 до 180 мг.

Для определения рецепторов эстрогенов в качестве лиганда использовали $[2,4,6,7\text{-}^3\text{H}]\text{эстрадиол-17}\beta$ ($[^3\text{H}]\text{E}_2$), удельная радиоактивность 104 Ки/ммоль ("Amersham Int", Великобритания). В качестве свидетеля использовали E_2 ("Koch-Light Laboratories", Великобритания).

Вес органические растворители (бензол, абсолютный этанол, ацетон, диэтиловый эфир, хлористый метилен) переносили с дефлегматором. Стандартные пластинки "Силуфол" ("Chemapol", Чехия 15x15 см перед использованием промывали метанолом (квалификация х.ч.) 3 раза входящим способом. Фронт растворителя не доходил до края пластинки 2-3 мм. При таком методе очистки чистота радиоактивных лигандов после элюции с пластинки составляла не менее 98%.

Получение цитозольной фракции биоптатов тканей. Ткань биоптата измельчили в фарфоровой ступке при охлаждении жидким азотом. Смешивали с буфером состава: 10 ммоль/л Трис-НСI ("E. Merck", ФРГ), 1,5 ммоль/л ЭДТА ("Sigma", США), 1 ммоль/л дигитрептола ("Koch-Light Laboratories", Великобритания), 0,03% азид натрия ("E. Merck", ФРГ), pH 7,4 при 20°C , 10% глицерин марки "осч" (по объему). После размораживания смесь центрифугировали 10 мин при 2500-3000xg. Из надосадочной жидкости получали цитозоль, центрифугируя пробы при 105000xg в течение 1 часа (ротор АН-650, центрифуга модели "Sorvall, FRC-1", фирма "Du Pont Instruments", Великобритания). Для работы использовали цитозоль с концентрацией общего белка около 1,0 мг/мл. Белок определяли по методу Лоури.

Инкубация цитозоли с меченым лигандом. Инкубацию 100 мкл проб цитозоля проводили в течение 12-14 час при $0-4^\circ\text{C}$ с радиоактивным лигандом $[^3\text{H}]\text{E}_2$. Общее связывание радиоактивного лиганда определяли при концентрации 10 нМ, а неспецифическое связывание – в присутствии 100-кратного избытка диэтилstilбэстрола ("Calbiochem", США). Для ингибирования связывания андрогенов с рецепторами прогестерона во все пробы добавляли 500-кратный избыток триамцинолона-ацетонида ("Sigma", США).

Обработка проб цитозоля при определении рецепторов эстрогенов. После инкубации с лигандами к пробам добавляли по 200 мкл 0,05% суспензии угля, покрытого 0,5% декстраном в соответствующем буфере. Пробы интенсивно перемешивали и оставляли во льду на 30 мин, затем центрифугировали 10 мин с охлаждением при 1500 г. Для определения радиоактивности отбирали по 200 мкл надосадочной жидкости.

Расчет неспецифического связывания. В каждом случае рассчитывали разницу между общим связыванием лигандов в трех параллельных пробах и неспецифическим связыванием в трех параллельных пробах для каждого цитозоля. Содержание РЭ рассчитывали по величине специфического связывания соответствующего радиоактивного лиганда с учетом его удельной радиоактивности, коэффициента эффективности счета (объема отобранной жидкости при определении РЭ) и выражали в фемтомольх связанного [³H]-стероида 1,0 мг общего цитозольного белка в пробе.

Математический анализ результатов исследований. Обработку результатов исследования проводили с помощью системы программ статистической обработки данных медицинского исследования: определение средней, ошибки средней, сравнение исследуемых групп известными методами статистики, корреляционный анализ. Достоверность отличий в группах определяли по критерию Стьюдента. Отличия считали достоверными при значениях $p < 0,05$, если не указано другое значение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. С целью изучения чувствительности злокачественных опухолей СОПР проведено исследование цитоплазматических рецепторов эстрогенов в опухолях 35 женщин, не получавших предварительного лечения. Установлено, что в первичных злокачественных опухолях СОПР у 24 женщин выявлены рецепторы эстрогенов. Это составляет 60,8% от всей группы наблюдения. Среднее значение рецепторов эстрогенов составило $25,8 \pm 2,8$ фмоль/мг белка. Следует отметить, что уровни РЭ в опухолях слизистой оболочки женщин колебались в широких пределах от $9,2 \pm 2,1$ фмоль/мг белка до $48,9 \pm 4,5$ фмоль/мг белка.

В настоящее исследование включены 35 пациенток в возрасте от 46 до 67 лет, подавляющее число больных были в возрасте старше 50 лет; из них 14 в возрастной группе 56-60 лет.

Так, рецепторы эстрогенов содержались в злокачественных опухолях больных до 55 лет в 13 наблюдениях, что составляет 54,1%; у больных старше 55 лет - в 11 наблюдениях, что составляет 45,9%. Следует отметить, что РЭ чаще обнаруживались в опухолях СОПР пациенток до 55 лет. Уровни РЭ у женщин в возрастной группе до 55 лет колебались от 13,1 до 40,3 фмоль/мг белка, средний уровень РЭ составил $23,4 \pm 2,1$ фмоль/мг белка. У пациенток старше 55 лет уровень РЭ колебался от 12,5 до 48,9 фмоль/мг белка, в среднем, составив $19,1 \pm 3,4$ фмоль/мг и, практически, не отличался от уровня рецепторов эстрогенов в возрастной группе до 55 лет. Таким образом, анализ РЭ в цитозолях злокачественных опухолей СОПР у женщин в зависимости от возраста не выявил значимого различия в их уровнях.

Изучение рецепторного статуса злокачественных опухолей СОПР у женщин в зависимости от состояния репродуктивной функции выявило более высокие значения РЭ у пациенток с сохраненной репродуктивной функцией ($34,3 \pm 2,6$ фмоль/мг белка). При длительности постменопаузы от 1 до 5 лет средний показатель РЭ в опухолях составил $23,7 \pm 3,4$ фмоль/мг белка и был выше, чем в постменопаузе более 5 лет ($18,4 \pm 3,5$ фмоль/мг белка) и более 10 лет ($11,5 \pm 2,1$ фмоль/мг белка).

Среди обследованных у 21 пациентки выявлены I и II и у 14 - III и IV стадии заболевания. Рецепторы эстрогенов обнаружены в 15 образцах опухолей при I и II стадиях заболевания, что составляет 43% от всех образцов, включенных в данное исследование, и выше, чем при III и IV стадиях заболевания (9 РЭ+ опухолей, что составляет 25,8%). Наиболее широко уровни РЭ колебались при III и IV стадиях рака СОПР (от 9,2 до 48,9 фмоль/мг белка), средний уровень составил $20,1 \pm 3,7$ фмоль/мг белка. При I и II стадиях заболевания значения РЭ колебались от 12,5 до 40,3 фмоль/мг белка, а средний уровень РЭ составил $26,4 \pm 0,9$ фмоль/мг белка. Следовательно, имеется зависимость между стадией заболевания и средним уровнем РЭ в опухоли. С увеличением стадии заболевания снижается частота обнаружения РЭ и выявляется тенденция к снижению уровней РЭ.

Все изученные образцы опухолей были представлены плоскоклеточным раком СОПР; из них было 25 образцов экзофитно растущей и 10 образцов - эндофитно растущей опухоли. Среди экзофитных опухолей было 19 РЭ+ опухолей, что составляет 72%; РЭ+ эндофитных опухолей было 5 (50%). Уровни РЭ в образцах экзофитных опухолей колебались от 12,5 до 48,9 фмоль/мг белка и, в среднем, составили $27,4 \pm 3,6$ фмоль/мг белка. При эндофитных опухолях уровни РЭ колебались от 9,2 до 40,3 фмоль/мг белка, средний уровень РЭ составил $19,8 \pm 2,7$ фмоль/мг белка.

Следовательно, выявлены различия в распределении и в средних уровнях РЭ в зависимости от формы роста злокачественной опухоли. Так, для экзофитных опухолей была характерна

более высокая частота обнаружения и более высокий средний уровень РЭ, по сравнению с эндофитной формой роста опухоли.

Из 6 опухолей слизистой языка РЭ были обнаружены только в одной и их уровень составил 12,5 фмоль/мг белка. В образцах опухолей слизистой ретромолярной области уровни РЭ колебались от 9,2 до 48,9 фмоль/мг белка. В образцах опухолей слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти уровни РЭ колебались в пределах от 17,6 до 40,3 фмоль/мг белка. В образцах опухолей дна слизистой полости рта уровни РЭ колебались от 16,5 до 35,2 фмоль/мг белка. Таким образом, нами не выявлено взаимосвязи уровней РЭ и локализации опухоли на СОПР.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о тесной связи экспрессии рецепторов эстрогенов в злокачественных опухолях СОПР с основными клинико-морфологическими признаками заболевания и могут явиться основой для разработки принципиально новых подходов к терапии красным плоским лишаем СОПР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абудуев Н.К. – Дисс. ... канд. мед. наук, М., 1989; 2. Банченко Г.В. Сочетанные заболевания слизистой оболочки полости рта и внутренних органов. М.: Медицина, 1979, 154с.; 3. Зелинский Б.А., Власенко М.В. - Проблемы эндокринологии, 1990, №1, с.311-314; 4. Манкиллейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М.: Медицина, 1984, 398с.; 5. Удовидская Е.В. Эндокринологические аспекты стоматологии. М.: Медицина, 1975, 232с.; 6. Яриц А.А., Кохан М.М., Белзев А.А. – Актуальные вопросы дерматологии и венерологии. Екатеринбург, 1995, с.89-94; 7. Baranska-Gachowska M., Luciak M., Szulik J. - Craspismo Stomatologiczne, 1966, v.10, №7, p.713-715; 8. Bermejo A., Bermejo M., Roman P. et al. - Oral Surg., 1990, v.69, №2, p.209-216; 9. Degano B. - Ann. Dermatol. Venerol., 1998, v.2, p.521-522; 10. Dubey R., Gillespie D., Jackson E. - Circ. Res., 1999, v.34, №2, p.229-230; 11. Kristen Von K. - Fortschritte der Medizin, 1976, v.94, №2, p.52-54; 12. Lippman M., Huff K. - Cancer, 1976, v.38, №4, p.868-874; 13. McCurrie J., Pearson N., Sutherland J. et al. - J. Pharm. Pharmacol., 1998, v.50, p.203-204; 14. McMahon C., Elsasser T., Gunter D. et al. - J. Endocrinol., 1998, v.159, №3, p.469-478; 15. Nagner G. - Minerva Stomatol., 1970, v.12, №2, p.243-245; 16. Sperber G. - J. Dental. Assoc. South Afr., 1969, v.29, №1, p.7-40; 17. Wingrove F., Rubright W., Kerber P. - J. Periodont., 1970, v.50, №9, p.445-449.

Summary

EVALUATION OF ORAL MUCOUS MEMBRANE CANCER SENSIBILITY TO ESTROGENS

A. Aliev, L. Lyakina, A. Michaylovsky

In the article by authors was presented clinical and biochemical data from domestic and foreign literature, that is evidence of functional condition dependence of oral mucous membrane from sex steroid hormones, especially androgens and estrogens. The role of sex steroid hormones in pathogenesis of lichen planus and leukoplakia was discussed.

СМЕРТНОСТЬ ОТ СПИДА В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Г.А. Эмамъяри

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Прошло почти 25 лет от начала эпидемии ВИЧ/СПИДа, которая сегодня превратилась в глобальную проблему человечества. Со дня выявления первых ВИЧ-инфицированных за прошедшие годы его жертвами стали более 40 миллионов человек, более 23 миллионов умерло и в результате 13 миллионов детей остались сиротами.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Объединенной программы ООН (ОП ООН), Африка южнее Сахары сегодня является тем регионом мира, который наиболее сильно поразила эпидемия СПИДа. Из 40 миллионов человек во всем мире, носивших в себе в конце 2003 г. вирус или болевших СПИДом, 28,2 миллиона, т.е. более 70%, живут в этом регионе, население которого составляет всего лишь 10% от общемирового. Четыре из предпо-

лагасмых пяти миллионов новых случаев инфицирования в 2003 г. произошли в странах Африки к югу от Сахары. Применительно ко всему региону справедливо предположение, что почти каждый десятый взрослый инфицирован там вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

По оценочным данным ВОЗ и Объединенной программы ООН, на конец 2003 г. более 23 млн. человек уже погибли от этого заболевания. Только в 2003 г. от СПИДа умерло 3 млн. На сегодняшний день в мире 40 млн. зараженных ВИЧ-инфекцией, находящихся в разных стадиях заболевания, - все они умрут в ближайшие 10-12 лет. Практически смертность от СПИДа 100% (для сравнения: смертность от заболевания такой особо опасной инфекцией, как оспа, - 30%) [1].

Текущая статистика свидетельствует о том, что более 6 млн. южноафриканцев не доживут до 35 лет из-за СПИДа. В Африке ежедневно от СПИДа умирает 6 тысяч человек. Например, в ЮАР СПИД является причиной половины смертей. Средняя продолжительность жизни в этом регионе в настоящее время составляет 47 лет, тогда как без СПИДа она могла бы составлять 62 года. Влияние ВИЧ на смертность среди взрослых сильнее всего сказывается на тех, кто достиг 20- и 30-летнего возраста, причем, женщины страдают больше, чем мужчины. Эпидемия особенно губительно сказывается на детях и молодежи. В семи странах Африки к югу от Сахары детская смертность в возрасте до пяти лет повысилась из-за ВИЧ/СПИДа на 20-40%. По прогнозам Объединенной программы ООН, к 2010-2015 гг. смертность среди молодежи может увеличиться в 17 раз, по сравнению с ситуацией без СПИДа. В течение 1 года каждую неделю будет умирать 2400 жителей Зимбабве, многие в молодом возрасте, многие оставят детей сиротами (один из пяти детей, вероятно, станет сиротой). Более 80 миллионов жителей Африки могут стать жертвами СПИДа к 2025 г.

В России же, по данным Покровского В.В., на 22 мая 2003 г. от СПИДа умерли 3 тыс. 303 человека, зарегистрированы 241 тыс. 266 ВИЧ-инфицированных. Более 80% зараженных составляют люди, употребляющие наркотики. Если ВИЧ будет распространяться с той же скоростью, то более 5 миллионов россиян станут ВИЧ-положительными уже к 2007 г. А пик смертности от СПИДа придется на 2008-2010 гг. [2,4].

В соседней Украине проблема со СПИДом не менее острая, чем в России. Эта страна также считается одним из лидеров в Восточной Европе по темпам распространения ВИЧ/СПИД, с 1987 по 2003 г. в стране официально было зарегистрировано 57,14 тыс. ВИЧ-инфицированных, из которых 5,233 тыс. детей. От СПИДа за это время умерли 2,8 тыс. взрослых и 95 детей.

По прогнозам ООН, к 2050 г. на 30-50% может сократиться численность населения России, Украины, Латвии, Эстонии и Грузии.

В то же время, в зоне "золотого миллиарда" - Северной Америке, ЕС, Японии - смертность от того же СПИДа за последние десять лет заметно сократилась благодаря как профилактическим, просветительским мероприятиям, так и введенной в 1997 г. высокоактивной антиретровирусной терапии (Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART). Суть новой методики лечения сводится к тому, что вместо одного антиретровирусного препарата многие больные теперь получают своеобразный противовирусный коктейль. Благодаря комбинированному применению сильнодействующих антиретровирусных препаратов, сегодня продолжительность жизни СПИД-больных составляет более десяти лет и не зависит от возраста.

По данным американского Национального центра здоровья, в США смертность от СПИДа снизилась более чем на 80 процентов. Впереди СПИДа как еще более частые "убийцы" остались только ишемические заболевания сердца, то есть инфаркты - 1-е место, расстройства мозгового кровообращения, то есть, инсульты - 2-е место, и острые инфекционные поражения нижних дыхательных путей - 3-е место. На 4-м месте СПИД остался и в 2003 г., но это в мировом масштабе, а в Африке это - "убийца номер один".

Если взять смертность, в целом, по планете, то на долю умерших от СПИДа приходится 5,8% всех смертей.

Пандемия СПИДа угрожает всей планете, может искоренить человечество, не признавая границ, беспощадно распространяется и уже стала причиной социально-экономических разрушений во многих странах мира.

К сожалению, эта разрушительная эпидемия не прошла мимо Азербайджана. За все годы эпидемия СПИДа трагически изменила судьбы сотни граждан Республики, привела к смерти 66

человек, а их детей (55 человек) оставила сиротами. И это только видимые последствия эпидемии.

По данным Азербайджанского Центра борьбы со СПИДом, на 01.01.2005 г. в Республике зарегистрировано 718 ВИЧ-инфицированных, из которых 35 - иностранные граждане. Из 683 граждан нашей Республики 63 человека в настоящее время находятся на стадии вторичных заболеваний (СПИД). 156 семей взято на постоянный диспансерный учет, из которых в 7 семьях инфицированы отец, мать и ребенок (в одной семье 2 детей), в 40 семьях - отец и мать, в 101 семье - только мужа и в 8 семьях - только жены [3].

Проведем небольшой анализ. Кумулятивное число умерших за все годы (1987-2004 гг.) составляет 66 человек, из них 48 человек умерло от СПИДа и 18 человек по причине, не связанной с ВИЧ-инфекцией. 53% от общего числа составляют потребители инъекционных наркотиков.

Из нижеприведенной диаграммы видно, что среди умерших преобладают лица мужского пола (Рис.1).

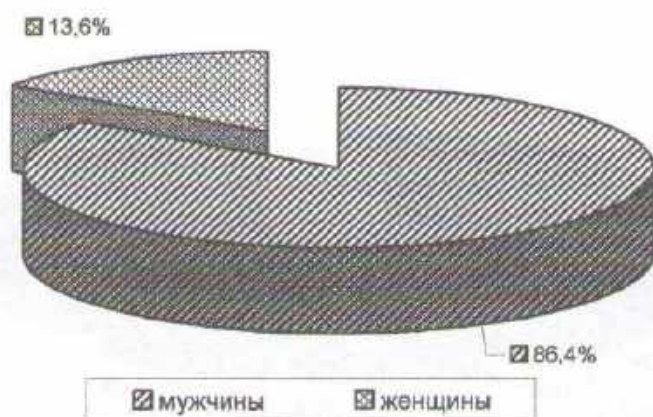


Рис. 1. Распределение умерших от СПИДа по половому признаку

По данным мировой статистики, среди инфицированных обычно преобладают люди молодого возраста, но, учитывая многолетний период инкубации, среди больных СПИДом преобладают лица в возрасте 30-39 лет.

Та же картина прослеживается и в Азербайджане. Большинство наших граждан умерло от СПИДа молодыми, в возрасте 30-39 лет (40,9%), и если бы они не столкнулись с этой бедой, то могли бы дать своему государству и семьям невосполнимые материальные и духовные ценности (Рис.2). Они стали жертвами СПИДа, потому что человечество и медицина до сих пор бессильны перед этой болезнью.

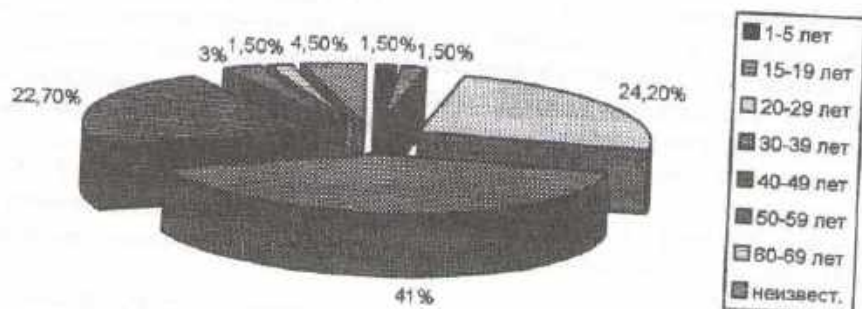


Рис. 2. Распределение умерших от СПИДа по возрастному признаку



Рис. 3. Распределение умерших по СПИД-ассоциированным заболеваниям

Оппортунистические инфекции - основная причина поражений и летальных исходов у больных СПИДом.

По мировым данным патологоанатомических исследований, 90% смертельных исходов при СПИДе связаны с инфекциями, остальные 10% приходятся на лимфомы, саркому Капоши и другие неинфекционные процессы.

Как и во всем мире, в нашей Республике, как видно из диаграммы, у СПИД-больных основной причиной смерти также является туберкулез (Рис.3).



Рис. 4. Распределение умерших от СПИДа по территориальному признаку

Если взглянуть на приведенную диаграмму (Рис.4), то видно, что умерших от СПИДа в городе Баку и в районах зарегистрировано одинаковое количество. Хочу отметить тот факт, что Центр не всегда своевременно получает информацию о летальных случаях ВИЧ-инфицированных, находящихся на диспансерном учете.

Анализируя выше представленные данные по Азербайджану, можно сделать следующие выводы:

- в основе роста смертности среди ВИЧ-инфицированных и СПИД-больных лежат следующие факторы: низкая культура жизнесохранительного поведения и нездоровый образ жизни;
- летальные случаи от СПИДа имеют преимущественное распространение среди мужчин, как правило, наркоманов (53%), использующих внутривенное введение наркотиков;
- в возрастном аспекте преобладающую часть (77,8%) составляют молодые люди трудоспособного и репродуктивного возраста – 16-40 лет;
- по социальному положению, в основном (98%), это неработающие люди;
- распространенность туберкулеза и повышение смертности от него в Азербайджане может быть обусловлена не только тем обстоятельством, что туберкулез – социальное заболевание, связанное с уровнем жизни населения, но и тем фактом, что туберкулез – ВИЧ-ассоциированное заболевание, и его "наступление" в определенной степени может быть признаком нарастания эпидемии ВИЧ/СПИДа.
- падение уровня смертности от СПИДа и увеличение продолжительности жизни носителей вируса на Западе стало наблюдаться сразу после введения комбинированной антивирусной терапии в 1997 г. Применение антиретровирусных препаратов не приводит к излечению от ВИЧ/СПИДа, но они все же резко снижают показатели смертности и заболеваемости, продлевая и повышая качество жизни многих людей, живущих с ВИЧ/СПИДом.

К сожалению, в нашу Республику пока еще не поступают антиретровирусные препараты и, следовательно, наши больные не имеют доступа к ним, несмотря на острую нужду в поддерживающей терапии.

- эпидемия ВИЧ/СПИДа имеет многочисленные последствия, однако, наиболее трагические из них – демографические, состоящие в потерях человеческих жизней. Сведение этих потерь к минимуму – задача первостепенной важности для любой страны, пораженной эпидемией. Сегодня и в Азербайджане на первый план выступает профилактика, недопущение новых жертв ВИЧ/СПИДа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о развитии глобальной эпидемии ВИЧ/СПИДа. – ЮНЭЙДС, июнь 2004, 268 с.;
2. Покровский В.В., Ермяк Т.Н., Беляева В.В. и др. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. – М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 2000, 489 с.;
3. Пресс-релиз Азербайджанского Центра борьбы со СПИДом от 01.12.2004 г.;
4. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е. и др. ВИЧ-инфекция, СПб., 2004, 694 с.

Summary

THE MORTALITY OF AIDS IN AZERBAIJAN

G. Emamyari

In Azerbaijan has not escaped this destructive epidemic. The cumulative number of deceased during the years 1987-2004 is 66 persons, 48 persons of them died because of AIDS and 18 persons died because of reasons not connecting with HIV infection. 53 % from a total amount are the consumers of injecting drugs. Male persons prevail over deceased (86,4%). The majority of our citizens has died because of AIDS at a young age of 30-39 (40,9%). As all over the world in our Republic the tuberculosis (37,9%) is the main reason of HIV/AIDS patients' deaths.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТАЛАССЕМИЙ

А.Б.Гаджиев

НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.А.Эввазова, г.Баку

Талассемии относятся к гетерогенной группе генетически обусловленных заболеваний системы крови, передающихся по наследству. В основе развития этой группы заболеваний лежит нарушение синтеза молекулы гемоглобина, в результате которого гемоглобин может полностью или частично утрачивать способность связываться с молекулами кислорода. Недостаточная оксигенизация крови приводит к гипоксии внутренних органов и систем организма с нарушением их функций, задержке развития и другим сопряженным последствиям [2,5].

Все гематологические заболевания, ассоциированные с нарушениями структуры гемоглобина, объединяются в группу гемоглобинопатий, к которым относятся также и талассемии [14].

В результате частичного или полного нарушения продукции одной или большего количества глобиновых цепей и в зависимости от того, синтез какой группы цепей нарушен, развиваются различные по клинической значимости варианты талассемии.

В нижеследующей таблице 1 представлены основные виды гемоглобинопатий, связанных с нарушениями α - или β -цепей молекулы глобина [2]:

Таблица 1. Основные виды гемоглобинопатий

Нарушения α -цепей молекулы глобина	Нарушения β -цепей молекулы глобина	
α -талассемии	Серповидно-клеточные нарушения	β -талассемии
Гемоглобинопатия HbH	Серповидно-клеточная анемия	Большая β -талассемия
α -талассемия hydrops foetalis (гемоглобин Барта hydrops foetalis)	HbS/ β -талассемия	Промежуточная β -талассемия
-	гемоглобинопатия HbSC	HbE/ β -талассемия
-	гемоглобинопатия HbSD	Другие редкие β -талассемии
-	Другие редкие серповидные нарушения	-

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ. Содержащийся в эритроцитах гемоглобин представлен специализированным типом высокоорганизованной сложной молекулы белковой природы, основной функцией которой является транспорт кислорода по организму. В каждом

эритроците содержится около 300 млн молекул гемоглобина, суммарный вес которых составляет, приблизительно, 30 пикограмм на клетку [4,5].

В норме у людей молекула гемоглобина состоит из 2 основных частей: протеиновой, называемой *глобином*, и кольцеобразной структуры, называемой *гемом*. Глобин составлен из четырех идентичных субединиц – цепей белковой природы, построенных на основе соответствующую загрузку кислородом в альвеолах легких и обеспечивающую контролируемую постепенную доставку кислорода в ткани. Существует два типа протеиновых цепей: ζ -глобиновая группа (к ним также относятся α - и ζ -цепи) (две цепи, обозначаемые как α_2 или ζ_2) и не α -глобиновая группа (также парные цепи β_2 , γ_2 , δ_2 , ϵ_2). Каждая из указанных типов не α -цепей образует специфические пары с парой α -цепей, соответственно, обозначаясь: $\alpha_2\epsilon_2$ или $\zeta_2\epsilon_2$, $\alpha_2\gamma_2$ или $\zeta_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_2$, $\alpha_2\delta_2$ [2,4,5].

Преобладание различных структурных вариантов молекулы гемоглобина, построенных из цепей α - и не α -глобиновых групп, характерно как для различных стадий нормального формирования человеческого организма, начиная с онтогенеза, так и для определенных патологических состояний. Соединяясь друг с другом, цепи формируют следующие четыре основных типа гемоглобина, представленных в таблице 2 [2]:

Таблица 2. Четыре основных типа гемоглобина

« α » цепи	«не α » цепи	Гемоглобин	Название гемоглобина	Стадия развития организма
-	-	-	Эмбриональный Hb (три типа)	с 3 до 10 недели беременности
ζ	ϵ	$\zeta_2\epsilon_2$	тип тетрамера Gower 1	Первые 8 недель гестации
α	ϵ	$\alpha_2\epsilon_2$	тип тетрамера Gower 2	Первые 8 недель гестации
ζ	γ	$\zeta_2\gamma_2$	тип тетрамера Hb Portland	Первые недели гестации Гомозиготная α -талассемия
α	γ	$\alpha_2\gamma_2$	Фетальный Hb (HbF)	Доминирующий тип с 6-ой недели гестации В норме около 1% у взрослых людей
α	β	$\alpha_2\beta_2$	Взрослый Hb (HbA)	До 10% у нормального плода с 8-ой недели гестации Доминирующий тип у взрослых, постепенно заменяет фетальный гемоглобин после рождения
α	Δ	$\alpha_2\delta_2$	Фракция HbA ₂	Ассоциирован с HbA менее 3% у взрослых

В организме плода, формирующегося в течение беременности, производится специальные виды гемоглобина, называемые эмбриональными гемоглобинами, производимые в форме трех различных тетрамеров (см. табл. 2) и фетальным гемоглобином, состоящим из одной пары α -цепей и одной пары γ -цепей ($\alpha_2\gamma_2$). Указанные виды гемоглобина, выполняя такую же функцию транспортировки кислорода по организму плода, специально приспособлены для упрощения захвата кислорода не из легочных капилляров, как это имеет место после рождения, а из насыщенной кислородом материнской крови. После рождения изменяется процент синтеза различных типов глобиновых цепей в основных органах, в которых осуществляется эритропоэз и структурная организация эритроцитов (рис. 1) [4].

Фетальный тип гемоглобина обычно продолжает функционировать в течение первых шести месяцев после рождения ребенка, постепенно замещаясь взрослым гемоглобином (HbA), состоящим из двух α -цепей и двух β -цепей ($\alpha_2\beta_2$) [2,4].

У детей с большой талассемией продукция β -цепей, существенным образом, нарушена: β -цепи либо, вообще, не производятся, либо производятся в очень небольших количествах, что приводит, соответственно, к отсутствию или значительному снижению синтеза нормального взрослого гемоглобина (HbA) [9].

Недостаток или отсутствие нормального гемоглобина в организме ребенка с большой талассемией приводит к значительному нарушению способности эритроцитов транспортировать молекулы кислорода по организму, на что организм отвечает сверхнормальной (компенсаторной) гиперпродукцией фетального гемоглобина, которая, однако, не обеспечивает потребностей растущего организма ребенка в кислороде [10].

В то же время, организм больного талассемией, не синтезируя достаточное количество β -цепей, продолжает синтезировать нормальное количество α -цепей, в результате чего возникает

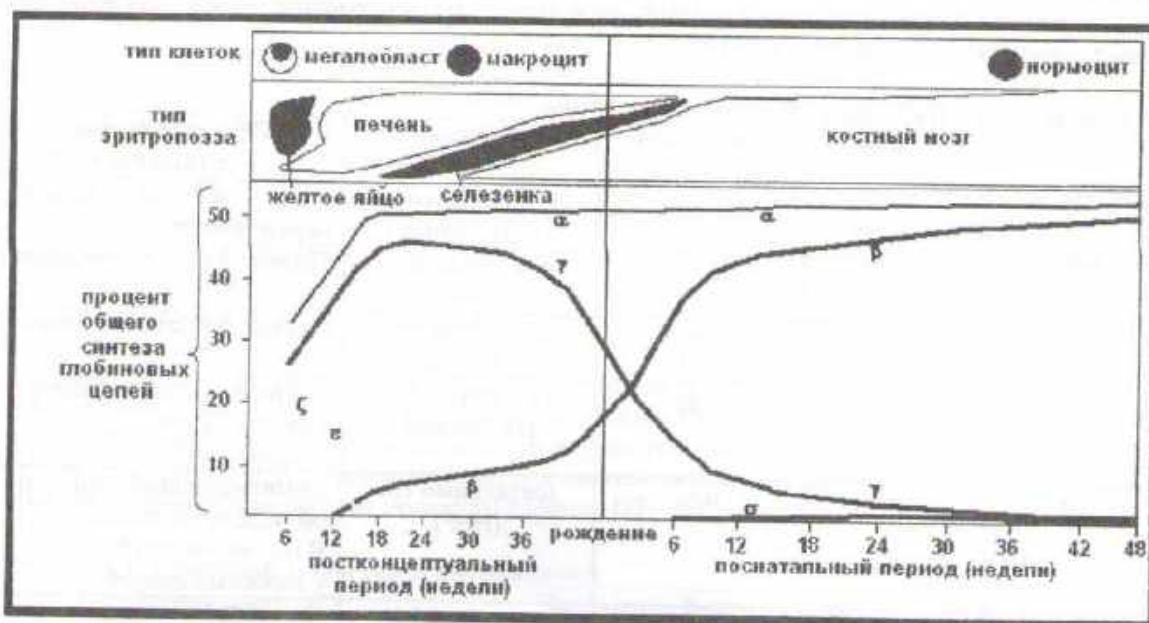


Рис.1. Синтез глобиновых цепей, тип эритропоэза и эритроцитов в постконцептуальном и постнатальном периоде

количественная диспропорция между парными цепями и избыток α -цепей постепенно начинает накапливаться, вызывая ряд очень вредных воздействий на организм, основными из которых являются подавление продукции новых эритроцитов (вплоть до 95% от исходного уровня) и повреждение мембран циркулирующих в системе кровообращения зрелых эритроцитов, приводящее к разрушению (гемолизу) и гибели клеток. Все эти эффекты избытка α -цепей приводят к развитию серьезной анемии [3,6,12].

Вышеописанные патофизиологические механизмы, ведущее место в которых занимает стойкая гипоксия органов и тканей, формируют клинические проявления большой талассемии: замедление темпов роста, физического и психического развития, снижение объемов физической активности, бледность кожных покровов и склер, постоянную компенсаторную тахикардию.

Гемолиз эритроцитов, в свою очередь, приводит к повышению уровня билирубина, высвобождаемого из эритроцитов при разрушении клеточных мембран, которое обуславливает иктеричность склер глаз и кожи детей с большой талассемией [2,9].

Постоянно существующая выраженная анемия приводит к включению нескольких защитных механизмов организма.

Наиболее существенным из компенсаторных механизмов защиты является гиперплазия (гиперфункция) костного мозга. Костный мозг с целью увеличения производства эритроцитов для компенсации недостаточного их количества в крови расширяется до степени, приблизительно в 30 раз превышающей его нормальные размеры. Гиперплазия костного мозга, в свою очередь, приводит к изменению формы и структуры костей, увеличению их размеров, обуславливая появление уродств черепа, выпячивания вперед верхней челюсти, деформации ребер и позвоночника. Вследствие развития остеопороза кости становятся более тонкими и хрупкими, что обуславливает частые переломы [2,4,9].

Другим, не менее важным механизмом защиты является гиперплазия и гиперфункция селезенки - органа, обеспечивающего разрушение эритроцитов в конце их жизненного цикла. У пациентов с талассемией селезенка отфильтровывает и уничтожает большое число эритроцитов, производимых как гиперактивным костным мозгом, так и поступающих в систему циркуляции при трансфузиях донорских эритроцитов. Вследствие этого селезенка сама становится гиперактивной и начинает увеличиваться в размерах. Кроме разрушения старых эритроцитов, гиперактивная селезенка начинает уничтожать также и другие клетки: лейкоциты, тромбоциты и молодые эритроциты, что в итоге способствует дальнейшему прогрессированию анемии.

Депонируя имеющую патологическую форму эритроциты больных с талассемией, а также самостоятельно производя эритроциты (экстрамедуллярный эритропоэз) с целью противодействия анемии, селезенка может значительно расширяться в размерах [2,3,9].

Еще одним защитным механизмом в борьбе с анемией является абсорбция большого количества железа из продуктов питания, поступающих в желудочно-кишечный тракт. Однако, включение этого механизма не даст желаемого эффекта, а, напротив, в еще большей степени усугубляет состояние больных: при талассемии анемия не связана с дефицитом железа в организме, а абсорбция большого количества железа приводит к развитию еще одного опасного осложнения - перегрузки железом.

Железо, играющее огромную функциональную роль в организме, в норме содержится в суммарном количестве 4 граммов, из которых около 3 граммов включено в состав гема, формирующего молекулу гемоглобина. Основная масса железа, находящегося в составе гема (гемовое железо), постоянно повторно используется организмом. При старении эритроцитов (по прошествии, приблизительно, 120 дней с момента образования клеток) гемоглобин, содержащийся в них, распадается на составные части - гем и глобин. Железо, высвобождаемое из гема, переносится к более молодым эритроцитам специальным переносчиком белковой природы - трансферрином для образования гема в них. Аминокислоты, высвобождающиеся при разрушении глобина, также многократно повторно используются для создания новых молекул глобина. Лишь небольшая часть железа (около 1 мг) ежедневно удаляется из организма с физиологическими отправлениями (у женщин также с менструальной кровью) и пополняется за счет новых поступлений металла за счет кишечной абсорбции из продуктов питания (см. рис.) [2,4,7].

При талассемии организм пытается компенсировать имеющуюся анемию путем увеличения абсорбции железа из кишечника. При талассемии ежегодно поглощается 2-5 г железа, тогда как в норме - лишь 0,0015 г в год. Степень поглощения железа зависит от степени анемии (уровня гемоглобина): при более выраженной анемии гиперплазия костного мозга выражена в большей степени для создания большего числа эритроцитов с соответственным увеличением потребности в железе [2,7].

На степень абсорбции железа дополнительное влияние оказывают и другие факторы, некоторые из которых увеличивают количество поглощаемого железа (витамин С), тогда как другие - уменьшают (чай, определенные хлебные злаки) [2,8].

Основным источником поступления дополнительных количеств железа в организм больных с талассемией (в гораздо больших количествах, чем путем абсорбции из кишечника) являются регулярно переливаемые донорские эритроциты.

В связи с этим, становится очень важным, чтобы пациенты, находящиеся на режиме регулярного переливания крови, использовали хелаторы железа - препараты, связывающие и удаляющие излишки железа из организма.

Каждый миллилитр (мл) эритроцитов содержит, приблизительно, 1,16 мг железа. Средняя единица крови содержит, приблизительно, 250 мл эритроцитарной массы, с которой в организм поступает 200-290 мг железа. За счет внутренних механизмов организм не способен выделить

столь большое количество дополнительного железа, поэтому оно начинает накапливаться в тканях и органах тела. Если излишки железа не удалить путем медицинского вмешательства, они могут приводить к развитию наиболее серьезных осложнений при большой β -талассемии [2,4,7].

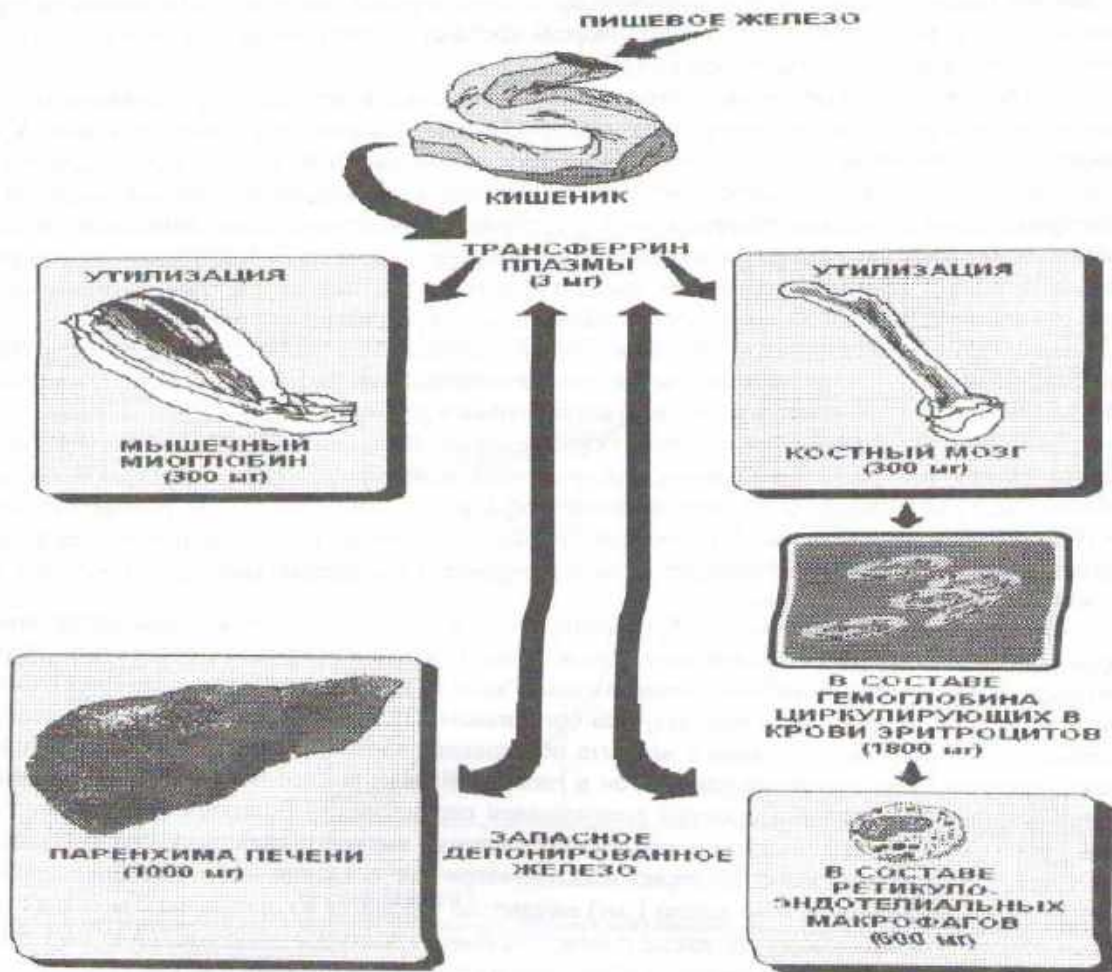


Рис. 2. Схема обмена железа в организме человека

Клинические признаки железной перегрузки обычно появляются, примерно, в 10-летнем возрасте. По прошествии, примерно, 2 лет от начала переливаний крови, если не проводить хелаторную терапию, развивается фиброз, а затем и цирроз печени, особенно быстрое развитие происходит у больных с сопутствующим гепатитом В или С.

При накоплении железа в организме трансферрин, являющийся основным транспортирующим железом белком крови, максимально связывает его излишки. Железо, несвязанное трансферрином и свободно циркулирующее в крови, наносит большой вред организму, накапливаясь в тканях и связываясь с белковыми молекулами ферритином и гемосидерином. Связанное с ферритином и гемосидерином железо оказывает меньшее повреждающее действие, однако, ввиду того, что ферритин и гемосидерин постоянно разрушаются (особенно если речь идет о больном человеке), некоторое количество несвязанного железа повторно высвобождается в кровь [7].

Свободное железо нестабильно вследствие переменной связи с отрицательно заряженными электронами. При присоединении электрона молекулы железа приобретают дополнительный положительный заряд, трансформируясь из двухвалентного (2^+) в трехвалентное железо (3^+). В

3-х валентном состоянии железа, производя большое количество свободных радикалов, вызывает обширное повреждение органов и тканей.

Схематичное изображение патогенетических процессов, происходящих при талассемии, изображено на рисунке 3 [2].

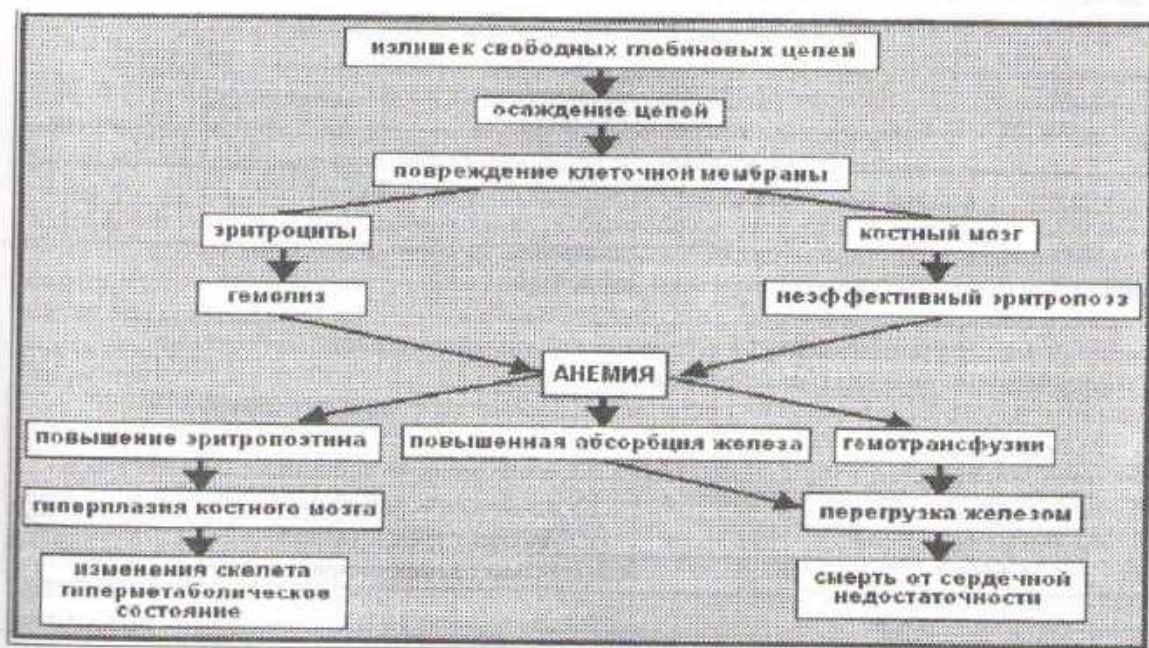


Рис. 3. Патофизиологические аспекты большой бета-талассемии

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ. Точная структура глобиновых цепей закодирована соответствующими специально предназначенными генами. Различают 4 гена, кодирующих α -цепи и располагающихся в молекуле ДНК 16-ой хромосомы (альфа-геновый кластер), а также 2 гена, кодирующих β -цепи и расположенных на 11-ой хромосоме (бета-геновый кластер). Кроме них, в кластерах 11-ой хромосомы также расположены гены, кодирующие синтез γ - и δ -цепей, а 16-ой хромосомы – кодирующие синтез ζ -цепей [2,4,13].

В специфических участках ДНК (на 5'-участке в последовательности ДНК, потока, направленного вверх, и на 3'-участке в последовательности ДНК, потока, направленного вниз, лежат несколько нуклеотидных последовательностей, осуществляющих «регуляторную» роль во включении и отключении генов, а также в степени экспрессии этих генов [4,13].

Как указывалось выше, у взрослого человека в норме молекула гемоглобина состоит из α - и β -цепей. Несмотря на различия в числе генов, ответственных за синтез двух типов цепей, их производится абсолютно одинаковое количество. В зависимости от нарушения синтеза α - или β -цепей молекулы гемоглобина различают α -талассемию и β -талассемию.

При β -талассемии нарушение синтеза β -цепей происходит в результате точечных мутационных изменений или стирания определенных участков кодирования в соответствующих генах. К настоящему времени обнаружено более 200 различных вариантов генных мутаций, которые могут оказывать повреждающее действие на нормальный синтез β -цепей. В зависимости от вида мутации, синтез β -цепей может нарушаться в различной степени, приводя к развитию β -талассемии с различной степенью клинической значимости [2,3].

Степень нарушения продукции β -цепей принято обозначать знаками «0» или «+», где «0» – соответствует полному угнетению синтеза β -цепей, «+» – подавление синтеза β -цепей, но с некоторой остаточной продукцией β -глобина (около 10% от нормального синтеза), «++» – умеренное подавление синтеза β -цепей, в результате которого продуцируется некоторое их количество, однако меньшее, чем в норме [2,11].

Различные типы мутаций генов, ответственных за синтез β -цепей, приводят к нарушению синтеза β -цепей различной степени выраженности, обозначаемых, соответственно, мутационными вариантами « β^0 », « β^+ » и « β^{++} » (табл.3) [2].

Таблица 3. Мутационные варианты генов β -талассемии с различной клинической значимостью

β^{++}	β^+	β^0
-101, -87, -88, -28	IVS1-110	IVS1-1
IVS1-106	IVS11-745	IVS11-1
-	IVS1-5	IVS1-[-25]
-	-	C-39

В зависимости от типа мутации, унаследованной от обоих родителей, у детей могут формироваться различные типы β -талассемии (табл. 4) [2].

Таблица 4. Взаимосвязь между типом мутацией гена талассемии и клиническими вариантами заболевания

Варианты наследования	Клинические формы талассемии
β^0/β^0	Большая талассемия
β^+/ β^+	Большая талассемия
β^{++}/β^{++}	Промежуточная талассемия
β^+/β^{++}	Большая или промежуточная талассемия

Следует учитывать факт наличия определенных дополнительных ситуаций, способных существенно влиять на клинические проявления заболевания. Так, в некоторых случаях дефект в генах, ответственных за синтез β -цепей, может сочетаться с дефектом генов, кодирующих синтез α -цепей, что, в конечном итоге, приводит к параллельному снижению синтеза α -цепей и, таким образом, уменьшением степени количественного дисбаланса между β - и α -цепями в молекуле гемоглобина. Кроме того, у ряда больных одновременно с мутацией β -гена может наблюдаться мутация, приводящая к стимулированию генов, кодирующих синтез γ -глобиновых цепей (γ Xпп полиморфизм, наследственная устойчивость уровня фетального гемоглобина (HbFH) или $\delta\beta$ -талассемия). В таких ситуациях происходит повышение синтеза γ -цепей с повышением уровня фетального гемоглобина вплоть до 20% (в норме лишь до 1%), что, соответственно, уменьшает клиническую выраженность проявлений β -талассемии [1,11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Cao A., Galanello R. Rosatelli M. - Blood-Rev, 1994, №8, p.1-12; 2. Eleftheriou A. - TIF publications, 2003, №4, p.178;
3. Fucharoen S., Youngchaiyud P., Wasi P. - Southeast Asian J. of Tropical Medicine and Public Health, 1981, №12, p.90-93;
4. Guidelines for the clinical management of thalassaemia /TIF publication. Eds.: by Cappellini N., Cohen A., Eleftheriou A. et al. 2000, 114p.; 5. Higgs D., Weatherall D. - Clin. Haematology, 1993, №6, p.1; 6. Hypoxemia in thalassaemia - Birth Defects, 1982, v.18, p.213-217; 7. Iron and thalassaemia - Haematologica, 1990, v.75, p.89-95; 8. Iron absorption in the thalassaemia syndromes and its inhibition by tea. - New England J. of Medicine, 1979, v.300, №1, p.5-8; 9. Kattamis C. - Bull. of the Int. Pediatric Association, 1989, v. 4, №6, p.19-29; 10. Olivieri N. - Seminars in Hematology, 1996, Jan, v.33, №1, p.24-42;
11. Relationship between the severity of beta-thalassaemia syndromes and the number of alleviating mutations - Eur. J. of Haematology, 1996; 12. Thalassaemia in Southeast Asia: determination of different degrees of severity of anaemia in thalassaemia - Annals of the New York Academy of Sciences, 1985, v.445, p.119-126; 13. The hemoglobinopathies - The metabolic and molecular base of inherited diseases / Eds: Scriver C, Beaudet A. McGraw-Hill, New York, 1981, p.3417-3484; 14. The management of haemoglobinopathies - Bailliere's Clin. Haematology, 1991, Apr 4, №2, p.361-389.

Различные типы мутаций генов, ответственных за синтез β -цепей, приводят к нарушению синтеза β -цепей различной степени выраженности, обозначаемых, соответственно, мутационными вариантами « β^0 », « β^+ » и « β^{++} » (табл.3) [2].

Таблица 3. Мутационные варианты генов β -талассемии с различной клинической значимостью

β^{++}	β^+	β^0
-101, -87, -88, -28	IVS1-110	IVS1-1
IVS1-106	IVS11-745	IVS11-1
-	IVS1-5	IVS1-[-25]
-	-	C-39

В зависимости от типа мутации, унаследованной от обоих родителей, у детей могут формироваться различные типы β -талассемии (табл. 4) [2].

Таблица 4. Взаимосвязь между типом мутацией гена талассемии и клиническими вариантами заболевания

Варианты наследования	Клинические формы талассемии
β^0/β^0	Большая талассемия
β^+/ β^+	Большая талассемия
β^{++}/β^{++}	Промежуточная талассемия
β^+/β^{++}	Большая или промежуточная талассемия

Следует учитывать факт наличия определенных дополнительных ситуаций, способных существенно влиять на клинические проявления заболевания. Так, в некоторых случаях дефект в генах, ответственных за синтез β -цепей, может сочетаться с дефектом генов, кодирующих синтез α -цепей, что, в конечном итоге, приводит к параллельному снижению синтеза α -цепей и, таким образом, уменьшением степени количественного дисбаланса между β - и α -цепями в молекуле гемоглобина. Кроме того, у ряда больных одновременно с мутацией β -гена может наблюдаться мутация, приводящая к стимулированию генов, кодирующих синтез γ -глобиновых цепей (γ Xпп полиморфизм, наследственная устойчивость уровня фетального гемоглобина (HPFH) или $\delta\beta$ -талассемия). В таких ситуациях происходит повышение синтеза γ -цепей с повышением уровня фетального гемоглобина вплоть до 20% (в норме лишь до 1%), что, соответственно, уменьшает клиническую выраженность проявлений β -талассемии [1,11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Cao A., Galanello R. Rosatelli M. - Blood-Rev, 1994, №8, p.1-12; 2. Eleftheriou A. - TIF publications, 2003, №4, p.178;
3. Fucharoen S., Youngchaiyud P., Wasi P. - Southeast Asian J. of Tropical Medicine and Public Health, 1981, №12, p.90-93;
4. Guidelines for the clinical management of thalassaemia /TIF publication. Eds.: by Cappellini N., Cohen A., Eleftheriou A. et al. 2000, 114p.; 5. Higgs D., Weatherall D. - Clin. Haematology, 1993, №6, p.1; 6. Hypoxemia in thalassaemia - Birth Defects, 1982, v.18, p.213-217; 7. Iron and thalassaemia - Haematologica, 1990, v.75, p.89-95; 8. Iron absorption in the thalassaemia syndromes and its inhibition by tea. - New England J. of Medicine, 1979, v.300, №1, p.5-8; 9. Kattamis C. - Bull. of the Int. Pediatric Association, 1989, v. 4, №6, p.19-29; 10. Olivieri N. - Seminars in Hematology, 1996, Jan, v.33, №1, p.24-42;
11. Relationship between the severity of beta-thalassaemia syndromes and the number of alleviating mutations - Eur. J. of Haematology, 1996; 12. Thalassaemia in Southeast Asia: determination of different degrees of severity of anaemia in thalassaemia - Annals of the New York Academy of Sciences, 1985, v.445, p.119-126; 13. The hemoglobinopathies - The metabolic and molecular base of inherited diseases / Eds: Scriver C, Beaudet A. McGraw-Hill, New York, 1981, p.3417-3484; 14. The management of haemoglobinopathies - Bailliere's Clin. Haematology, 1991, Apr 4, №2, p.361-389.

SÜMÜK VƏ YUMŞAQ TOXUMA BƏDXASSƏLİ ŞİŞLƏRİNİN KOMPLEKS VƏ KOMBİNƏ OLUNMUŞ MÜALİCƏSİNDƏ ƏTRAFILARDA APARILAN ŞİKƏSTEDİCİ ƏMƏLİYYATLARIN ƏHƏMİYYƏTİNİN ÖYRƏNİLMƏSİ

Ə.T.Əmiraslanov, N.V.Qasimov, E.E.İbrahimov, H.Q.Vəliyeva
Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.

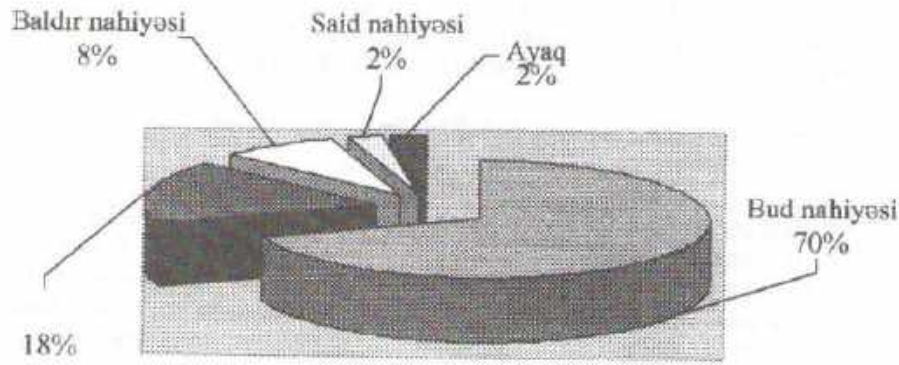
Sümük və yumşaq toxuma şişləri, diaqnostika və müalicə baxımından, klinik onkologiyanın mühüm və çətin sahələrindəndir. Sümük və yumşaq toxumanın bədxassəli şişləri ümumi bədxassəli şişlərin 2% təşkil edir [1,2]. Bu şişlər gənc yaşlarda daha çox rast gəlinir, aqressiv gedişlə, erkən metastaz vermə ilə xarakterizə edilir. Sümük sarkomalarının müalicəsində cərrahi, şüa və dərman müalicəsindən və onların kombinasiyasından istifadə edilir. Bu zaman şikəstedici əməliyyatların aparılması histoloji formalardan, differensiasiya dərəcəsindən, lokalizasiyadan və s. asılıdır. Əksər hallarda kompleks müalicə metodları lazımi nəticəni vermir və xəstələrdə şikəstedici cərrahi müdaxilələrin icra olunması tələb edilir. Göstərilən xüsusiyyətlər sümük və yumşaq toxuma şişlərini müasir onkologiyanın ən mühüm sahələrindən birinə çevirmişdir. Sümük və yumşaq toxuma bədxassəli şişlərinin müalicəsində orqansaxlayıcı əməliyyatlardan geniş istifadə edilməsinə baxmayaraq, şikəstedici əməliyyatlar əhəmiyyətini itirməyib.

Sümük və yumşaq toxuma bədxassəli şişlərinin artması ilə əlaqədar olaraq, onların müalicə problemləri daha da aktuallaşmışdır.

Sümük və yumşaq toxuma bədxassəli şişlərinin kompleks və kombinə olunmuş müalicəsində orqansaxlayıcı əməliyyatlardan kənarı rezeksiya, seqmentar rezeksiya, endoprotezləşdirmə və s. əməliyyatlardan istifadə olunur. Göstərdən əməliyyatlar zamanı deffekti bərpa etmək məqsədi ilə allotransplantatlardan, autotransplantatlardan, ortopedik sementlərdən istifadə edilir. Bu zaman bir sıra ağırlaşmalar aşkar olunur. Bunlardan transplantatın sorulması, endoprotezin sınıması, rotasiyası, irinli ağırlaşmalar, uzun müddətli immobilizasiya, konsolidasiyanın olmaması və s. Şişin ölçüsü böyük olduqda, proksimal lokalizasiyalarda, yumşaq toxuma komponenti olduqda, kimyəvi dərman terapiyasına əks-göstəriş zamanı və s. orqansaxlayıcı əməliyyatların aparılması mümkün olmur [6]. Sümük və yumşaq toxuma bədxassəli şişlərində əməliyyat səviyyəsinin zədələnmiş nahiyədən xeyli aralı olmasını nəzərə alaraq, şikəstedici əməliyyatlar daha radikal əməliyyat sayılır. Son zamanlar şikəstedici əməliyyatların aparılması ekzoprotezlərin təkmilləşdirilməsi və rehabilitasiyanın yaxşılaşdırılması hesabına yüksəlmişdir [3,7]. Rusiya və başqa ölkələrdən fərqli olaraq, Azərbaycanda şikəstedici əməliyyatların daha çox aparılması xəstələrin gec mürciət etməsi ilə əlaqədardır [1,2]. Ağırlaşmaların çoxluğu funksional nəticələrin qeyriqənaətbəxş olması, residivlərin çox olması sümük və yumşaq toxuma bədxassəli şişlərinin kompleks və kombinə olunmuş müalicəsində orqansaxlayıcı əməliyyatlarla yanaşı şikəstedici əməliyyatların aparılmasını aktuallaşdırır [4,5].

Tədqiqatın məqsədi - sümük və yumşaq toxuma bədxassəli şişlərinin kompleks və kombinə olunmuş müalicəsində orqansaxlayıcı əməliyyatlarla yanaşı şikəstedici əməliyyatların əhəmiyyətinin öyrənilməsindədir.

MATERIAL VƏ METODLAR. Ətrafların sümük və yumşaq toxuma bədxassəli şişlərinin kompleks və kombinə olunmuş müalicəsinə həsr edilmiş tədqiqatımızda 1994-2004-cü illərdə Bakı şəhəri onkoloji kliniki xəstəxanasında müvafiq patologiya ilə müalicə almış 121 xəstənin arxiv materialları və cari müayinələrin nəticələrini araşdırmışıq. Bütün xəstələrdə kliniki-rentgenoloji diaqnoz morfoloji müayinə metodları ilə təsdiq olunmuşdur. Şişin müxtəlif histoloji variantlarının rastgəlmə tezliyi, cinsi və yaş xüsusiyyətləri, lokalizasiyası və residivvermə tezliyi öyrənilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, bu xəstə qrupunda histoloji variantların rastgəlmə tezliyinə görə osteogen sarkomalı 38 xəstəyə daha çox rast gəlinib (cədv.1).



■ Bud nahiyəsi ■ Bazu nahiyəsi □ Baldır nahiyəsi □ Said nahiyəsi ■ Ayaq

Diaq.1. Patoloji prosesin lokalizasiyası

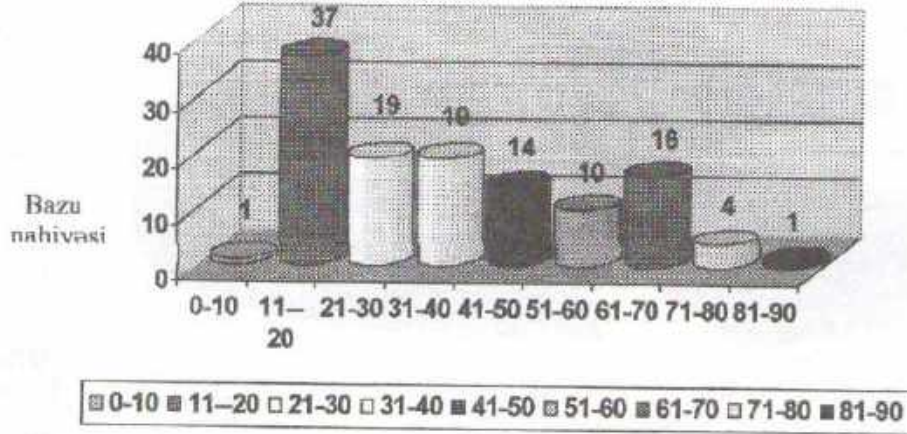
61 xəstədə sümük toxuması, 60 xəstədə isə yumşaq toxuma patologiyası aşkar olunmuşdur. I-li bədxassəli sümük və yumşaq toxuma şişləri ən çox bud sümüyünün distal metaepifizar nahiyədə rast gəlinmişdir. Yumşaq toxuma patologiyası 30% halda bud nahiyəsində, 32% - baldır nahiyəsində rast gəlinmişdir.

Cədvəl 1. Şikəstedici əməliyyatlar icra edilmiş xəstələrdə müxtəlif histoloji variantların rastgəlmə tezliyi və lokalizasiyası

S/s	Histoloji forma	Sayı	%	Lokalizasiya		
1.	Osteogen sarkoma	38	31,40%	Bud - 20 (52,63%)	Baldır - 11 (28,94%)	Bazu - 5 (13,15%)
2.	Xondrosarkoma	10	8,26%	Bud - 6 (60%)	Baldır - 3 (30%)	Bazu - 1 (10%)
3.	Osteoblastoklastoma	9	7,42%	Bud - 3 (33,33%)	Baldır - 3 (33,33%)	Bazu - 1 (11,14%)
4.	Yuinq sarkomasi	1	0,82%	Bud - 1 (100%)	-	-
5.	Sümüyün bədxassəli fibroz histiositoması	6	4,95%	Bud - 4 (66,66%)	Baldır - 1 (16,66%)	Ayaq - 1 (16,66%)
6.	Yumşaq toxuma bədxassəli fibroz histiositoması	14	11,57%	Bud - 4 (28,57%)	Baldır - 9 (64,28%)	Said - 1 (7,14%)
7.	Rabdomiosarkoma	13	10,74%	Bud - 5 (38,46%)	Said - 7 (53,84%)	Bazu - 1 (7,69%)
8.	Retikulosarkoma	3	2,47%	Baldır - 3 (100%)	-	-
9.	Miksosarkoma	2	1,65%	Baldır - 2 (100%)	-	-
10.	Liposarkoma	1	0,82%	Baldır - 1 (100%)	-	-
11.	Sinovial sarkoma	1	0,82%	Bazu - 1 (100%)	-	-
12.	Yastı hüceyrəli xərçəng	18	14,87%	Bud - 5 (27,77%)	Baldır - 7 (38,8%)	Bazu - 1 (5,55%)
13.	Metastatik şişlər	5	4,12%	Bud - 1 (20%)	Said - 2 (40%)	Bazu - 2 (40%)

Osteogen sarkoma ilə kişilər, qadınlara nisbətən, 3 dəfə çox xəstələnib. Şikəstedici əməliyyatlar aparılmış xəstələrin 75% kişi, 25% - qadın olmuşdur. Yaş üzrə 11-20 (37 xəstə), 21-30 (19 xəstə),

31-40 (19 xəstə) yaşlarında yüksək xəstələnmə müşahidə edilmişdir (diaqram 2). Xəstələrin yaş üzrə bölünməsi ayrı-ayrı histoloji formalarda belə olmuşdur. Osteogen sarkoma ilə xəstələrin 57% 11-20 yaşlarında, xondrosarkoma ilə 30% 21-30 yaşlarında, bədxassəli fibrozhistiositoma ilə xəstələrin 30% 11-20 yaşlarında təsadüf etmişdir.



Diaq. 2. Şikəstedici əməliyyatlar icra edilmiş xəstələrin müxtəlif yaş qruplarına görə paylanması

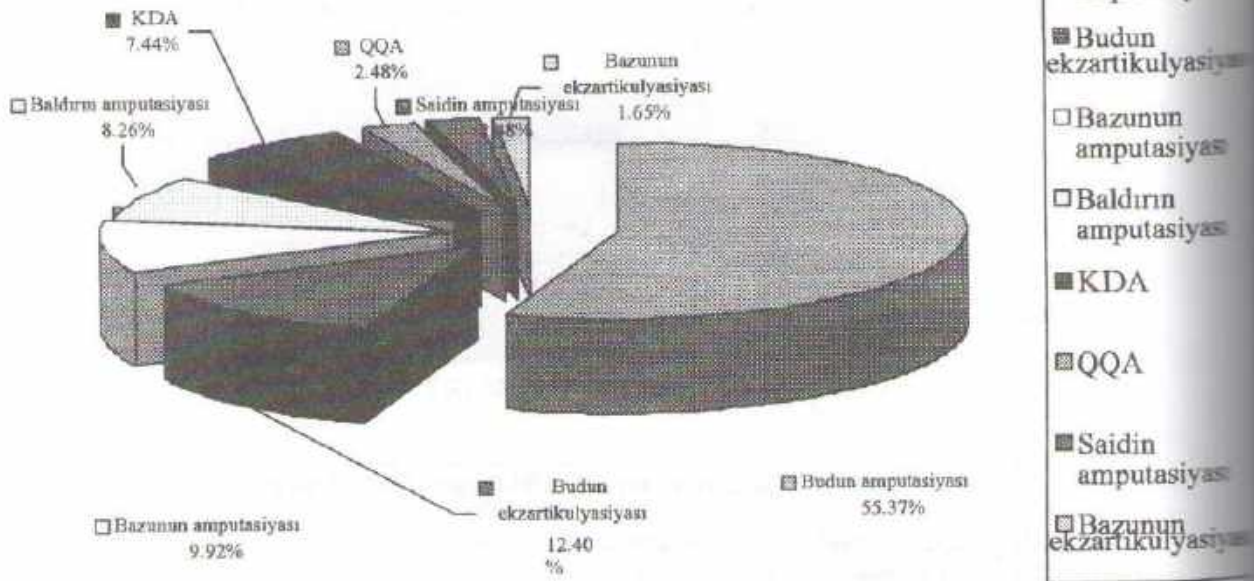
Cədvəl 2. Xəstələrdə icra olunmuş əməliyyatlar

S/s	Əməliyyatın adı	Sayı %
1.	Budun amputasiyası	67 (55,37%)
2.	Budun ekzartikulyasiyası	15 (12,39%)
3.	Bazu amputasiya	12 (9,91%)
4.	Baldır amputasiya	10 (8,26%)
5.	KDA (kürək-döşarası ayırma)	9 (7,43%)
6.	QQA (qalça-qarınarası ayırma)	3 (2,47%)
7.	Saidin amputasiyası	3 (2,47%)
8.	Bazu ekzartikulyasiya	2 (1,655%)

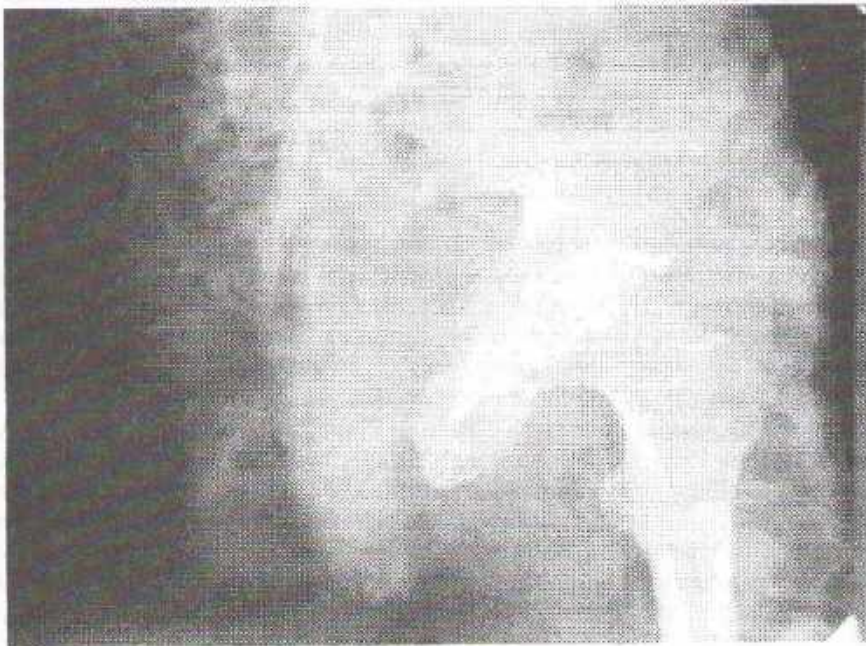
Göründüyü kimi, budun amputasiyası ən çox icra edilən əməliyyat olmuşdur (67 xəstə – 55,4%).

KDA və QQA əməliyyatlarının az sayda klinikalarda aparılmasını nəzərə alaraq, bu əməliyyatların ümumi göstəricilərini şərh edirik: KDA (kürək-döşarası ayırma) əməliyyatı zamanı körpücükaltı arteriya, vena və bazu kələri işlənildikdən sonra yuxarı ətraf, kürək və körpücük sümüyü ilə birlikdə bir blok şəklində çıxarılır. QQA (qalça-qarınarası ayırma) əməliyyatı zamanı daxili qalça arteriyası, venası, oturaq siniri işləndikdən sonra aşağı ətraf çanaq sümüklərinin yarısı ilə birlikdə çıxarılır.

Osteogen sarkoma, yumşaq toxumanın bədxassəli fibroz histiositoması, mezenximal xondrosarkoma olan xəstələrdə əməliyyatın kimyəvi dərman terapiyası aparılır. I mərhələdə bud arteriyası Seldinger üsulu ilə kateterizasiya olunur. Xüsusi infuzator (Perfuzor-sekura) və dərman maddələrini dozalamaq üçün dozator vasitəsi ilə 3 sutka ərzində doksorubisin hidroxlorid 30 mq/m² (ü/d 90mq/m²) arteriya daxilinə infuziya olunur. II mərhələdə 10-14 günlərdə əməliyyat olunur. III mərhələdə şişin histoloji strukturu və müalicəvi patomorfozu öyrənilir. Əgər III-IV dərəcə patomorfoz olarsa, müalicə həmin preparatlarla davam etdirilir. Doksorubisin 30 mq/m² (ü/d 90mq/m²) 3 gün vena daxilinə infuziya olunur. I-II dərəcə patomorfozda JAP sxemi ilə müalicə davam etdirilir.



Diaq. 3. İcra olunmuş radikal əməliyyatlar



Şök. Qalça qarınarası ayırma olunmuş xəstənin rentgen şəkili

Aşağıdakı cədvəldə orqansaxlayıcı və qeyriradikal əməliyyatlardan sonra residivlərin rastgəlmə tezliyi göstərilib. Göründüyü kimi, xondrosarkoma ilə 70%, fibroz histiositoma ilə - 40%, osteoblastoklastoma ilə - 44,4% xəstədə və.s. histoloji variantlarda orqansaxlayıcı əməliyyatlardan sonra residivlər olmuşdur. Bu histoloji variantlarda şikəstedici əməliyyatların aparılması məqsədə uyğundur.

Cədvəl 3. Orqansaxlayıcı və qeyriradikal əməliyyatlardan sonra residivlərin rastgəlmə tezliyi

S/s	Histoloji forma	Residivi olan xəstələrin sayı, %	Şikəstedici əməliyyat aparılmış xəstələrin sayı, %
1.	Osteogen sarkoma	4 (10,52%)	38 (31,40%)
2.	Xondrosarkoma	7 (70%)	10 (8,26%)
3.	Osteoblastoklastoma	4 (44,4%)	9 (7,42%)
4.	Sümük bədxassəli fibroz histiositoma	2(33%)	6(4,95%)
5.	Yumşaq toxuma bədxassəli fibroz histiositoma	6 (42,8%)	14 (11,57%)
6.	Miksosarkoma	1 (50%)	2 (1,65%)
7.	Liposarkoma	1 (100%)	1 (0,82%)
8.	Yastı hüceyrəli xərçəng	5 (27,7%)	18 (14,87%)

Xəstələrdə uzaq nəticələrin öyrənilməsi onlarda ultrasəs, rentgen, komputer tomoqrafiya və s. müayinələrin aparılması nəticəsində mümkün olmuşdur. 8 xəstədə residiv müşahidə olunmuşdur. Osteogen sarkoma ilə 4, xondrosarkoma ilə - 2, osteoblastoklastoma ilə - 1, yumşaq toxuma bədxassəli fibroz histiositoma ilə - 1 xəstədə residiv müşahidə edilmişdir. 4 xəstədə budun amputasiyasından sonra residiv müşahidə edilmişdir. 3 xəstədə budun ekzartikulyasiyası, 1 xəstədə qalça-qarınarası ayırma əməliyyatı aparılmışdır (şək.). 2 xəstədə bazunun amputasiyasından sonra residiv müşahidə edilmişdir. 1 xəstədə bazunun ekzartikulyasiyası, digər xəstədə – kürək-döşarası ayırma əməliyyatı aparılmışdır.

Birincili sümük şişləri və yumşaq toxuma bədxassəli şişlərində şikəstedici əməliyyatların aparılmasını məqsədə uyğun saymaq olar.

Şikəstedici əməliyyatlardan sonra reabilitasiya tədbirlərinin təkmilləşdirilməsi və reabilitasiya dövrünün qısaltılması bu əməliyyatların aparılmasına böyük zəmin yaradır.

Orqansaxlayıcı əməliyyatlardan sonra ağırlaşmaların müxtəlifliyi sayının artmasını nəzərə alaraq, bu tip xəstələrdə şikəstedici əməliyyatları alternativ müalicə üsulu kimi istifadə etmək məqsədə uyğun sayılır.

ƏDƏBİYYAT

- 1.Амирасланов А.Т. *Остеогенная саркома (лечение)*. Баку: Элм, 1987, 176с.; 2.Амирасланов А.Т., Казыев А.Ю. *Опухоли костей*. Баку, 1997, 480с.; 3.Трапезников Н.Н., Герасименко В.И., Амирасланов А.Т. Восстановительное лечение больных после операций по поводу опухолей опорно-двигательного аппарата. Ташкент, 1981, 175с.; 4.Трапезников Н.Н., Еремьина Л.А., Амирасланов А.Т. и др. *Опухоли костей*. М.: Медицина, 1986, 5.Уразгильдесов З.И., Маловичко В.В. - Вестник травматологии и ортопедии, 1999, №1, с.11-16; 6.Махсон А.Н. 1997, Bhagia 1997; 7.O'Connor M., Sim F., Chao E. - J. Bone Joint Surg., 1996, v.78(A), p.1872-1888.

HOMOZİQOT β-TALASSEMİYALİ XƏSTƏLƏRƏ APARILAN TRANSFUZİYA TERAPİYASI ZAMANI ALLOİMMUNİZASİYANIN PROFİLAKTİKASI

*R.K.Tağızadə, L.Y.Novruzova, A.Ə.Kərimov, A.R.Həsənov
B.Eyvazov ad. ET Hematologiya və transfuziologiya institutu, Bakı ş.*

Bugünkü gün, ağır homoziqot forma talassemiyaların əsas müalicə metodu kimi anemiyanın, mütəmadi olaraq, hemoqlobini 90q/l aşağı düşməyə qoymayan miqdarda eritrosit köçürmələri vasitəsilə korreksiyası üsulu qalmaqdadır. Adekvat transfuziya rejiminin seçilməsi uşaqların normal fiziki inkişafına kömək edir, onların ömrünün müddətinə və keyfiyyətinə təsir edir [5].

Bununla yanaşı, xəstələrə çoxsaylı transfuziyaların aparılması, eritrositlərin antigenlərinə qarşı alloimmunizasiyanı şüurləndirən posttransfuziya reaksiyalarının və fəsadlarının və fəsadlarının riskini artırır [4,7]. Posttransfuziya reaksiyalarının vaxtında elmi cəhətdən əsaslandırılmış profilaktikasını təmin etmək üçün regionda qan qrupunun paylanması tezliyi, populyasiyanın sensibilizasiya fonu, xəstələrin sensibilizasiya indeksi haqda məlumatlara malik olmaq mühüm şərtidir, yalnız bundan sonra həmin xəstə

tələrə transfuzioloji yardımın optimallaşdırılması yönündə təşkilati tədbirlər həyata keçirmək mümkündür.

Azərbaycanda bu günə qədər qanqöçürmə, əsasən, transfuziya cəhətdən təhlükəli olan eritrositlərin minor antigenlərini və anticisimlərin skriningini nəzərə almadan aparılırdı ki, elə bunun nəticəsində çoxsaylı transfuziyalar alan xəstələr posttransfuziya hemolitik fəsadlarının risk qrupunun əsas hissəsini təşkil edir.

Tədqiqatın məqsədi Azərbaycanda homoziqot β -talassemiya xəstələrdə eritrositar antigenlərin və anticisimlərin rastgəlmə tezliyinin öyrənilməsi olub.

MATERIAL VƏ METODLAR. Tədqiqatın materialı kimi Bakı şəhərində, ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun gündüz stasionarında müalicə alan 11 aydan 21 yaşadək olan 163 homoziqot β -talassemiya xəstəsinin və bu institutun nəzdində yerləşən Qan bankının 1690 donorumun qanından istifadə olunub.

Tipleşdirmə eritrositlərin ABO, Rh-Hr (D,C,e,C^w,E,e), Kell (K,k,Kpa,Kpb), Duffy (Fy^a,Fy^b), Kidd (Jk^a,Jk^b), MNS (M,N,S,s), Luteran (Lu^a) sistemlərinin antigenləri üzrə aparılıb. Eritrositar anti-genləri və anticisimləri aşkar etmək məqsədilə rutin immunoseroloji üsullarla yanaşı Bio-Rad (Fran-sa) və DIAMED (İsveçrə) firmasının gel testlərindən istifadə olunub. Anticisimlərin identifikasiyası DIAMED firmasının standart eritrositlər panelinin köməyiylə aparılıb.

Yuxarıda göstərilən şəxslərin kontingentinin Rh-Hr sisteminin antigenləri üzrə fenotipleşdirilməsi, D, E və e antigenlərinin xəstələrdə rastgəlmə tezliyi bu antigenlərin sağlam azərbaycanlılar arasında rastgəlmə tezliyindən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənir (cədv.1). Eyni zamanda, C və c antigenlərinin xəstələrdə rastgəlmə tezliyi, sağlamılara nisbətən, yüksək idi.

Cədvəl 1. Talassemiya xəstələrdə və qan donorlarında Rh-Hr antigenlərinin və genlərinin paylanması

Faktor	müşahidələrin sayı (n)	faktorun rastgəlmə tezliyi (q)			Genin aşkarlanma tezliyi (p)	SD
		mütləq	%	vahidin hissəsi		
donorlarda						
D	1690	1592	94,20	0,9420	0,759	0,017
C	1690	1190	70,41	0,7041	0,456	0,014
E	1690	530	31,36	0,3136	0,172	0,010
C	1690	1050	62,13	0,6213	0,385	0,014
E	1690	1570	92,89	0,9289	0,733	0,017
Talassemiya xəstələrdə						
D	163	154	95	0,154	0,876	0,018
C	163	139	85	0,8528	0,616	0,051
E	163	39	23,9	0,2393	0,128	0,027
C	163	154	94,5	0,9448	0,765	0,054
E	163	163	100	1,0000	1,000	0,055

Qeyd: q - vahidin hissəsində faktorun rastgəlmə tezliyi,
SD - standart kənar çıxma,
p - genin rastgəlmə tezliyidir.

Cədvəl 2. Talassemiya xəstələrdə rezus sisteminin fenotiplərinin paylanması

Fenotiplər	Tezlik, %	
	Xəstələr (n=108)	Sağlamlar (n=1690)
CcDde	44,1	20
CcDEe	30,4	16,5
CcDde	8,8	32
CcDde	6,86	11,8
ccDde	3,9	5,4
ccDEe	2,94	10,6
CCDEe	1,96	0
ccDEE	0,98	0,05
CCddee	0,98	0

Rezus sistemi üzrə fenotiplərin paylanması (cədv.2) göstərdi ki, xəstələrdə ən çox rast gəlin CcDde (44,1%) və CcDEe (30,4%) fenotiplər donorlar arasında üç dəfə az rast gəlir və, müvafiq olaraq, 20% və 16,5% təşkil edir. CCDEe fenotipi donorlar arasında 32% halda, xəstələr arasında xeyli az - 8,8% halda rast gəlir. Eyni hal ccDde və ccDEe fenotiplərində də qeyd olunur, belə ki, bu fenotiplər donorlar arasında (11,8% və 10,6%), talassemiya xəstələrə (6,86% və 2,94%) nisbətən, daha çox rast gəlir.

Cədvəl 3. Kell, Kidd, Daffy, MNS sistemi antigenlərinin talassemiyah xəstələr arasında paylanması

Antigenlər	Müayinə olunmuş pasiyentlərin sayı	Antigenlərin rast gəlmə tezliyi n (%)
K	108	0(0)
k	108	108(100)
Kp ^a	31	1(3)
Kp ^b	31	31(100)
Fy ^a	31	30(97)
Fy ^b	31	30(97)
J ^a	31	27(87)
J ^b	31	28(90)
Lu ^a	31	5(16)
M	108	101(96)
N	102	35(34)
S	31	25(81)
s	31	28(90)

K antigeninin 163 müayinə olunmuş talassemiyalı xəstənin heç birində rast gəlməməsi diqqəti cəlb edirdi (cədv.3), k antigeni xəstələrin hamısında rast gəlir. Kp^a antigeni bir xəstədə (~3%), Kp^b tipləşdirilmiş xəstələrin hamısında (100%) rast gəlir.

163 xəstədən 26 nəfərdə eritrositlərə qarşı anticisimlər aşkar olunub, homoziqot β-talassemiyalı xəstələrin sensibilizasiya indeksi isə 16% təşkil edir.

Bizim aşkar etdiyimiz alloanticisimlər anti-c, anti-E, anti-Kp^a, anti-K, anti-Ck^b spesifikliyinə malik idi. 11 xəstədə anticisimlər monospesifik (anti-c, anti-E, anti-K) idi. Qalan 15 pasiyentdə anticisimlər polispesifiklik xüsusiyyəti daşıyırdı və iki, bəzən də üç müxtəlif sistemin antigenlərinə qarşı yönəlmişdi. Anticisimlərin rastgəlmə tezliyi aşağıdakı kimi idi: anti-E - 36,4%, anti-K - 27%, anti-Kp^a - 18,2%, anti-c - 9%, anti-Jk^b - 9%. Anti-Lu^b spesifiklikli autoanticisimlər bir pasiyentdə aşkar olub.

Alloimmunizasiya əsasən qanqöçürməyə 3 yaşından sonra başlayan xəstələrdə qeyd olunub. Bu zaman onlarda zəif hemolitik transfuziya reaksiyaları, bəzən də transfuziyalardan sonra anticisimlərin titrinin yüksəlməsi müşahidə olunub.

NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ. Eritrosit antigenləri ilə alloimmunizasiyanın və bunun nəticəsində əmələ gələn transfuziya reaksiyalarının qarşısının alınması talassemiyalı xəstələrin müalicəsində ən aktual problemlərdən biridir. Mütəxəssislərin hesablamalarına görə, köçürülən qanın hər dozasından sonra xəstələrin alloimmunizasiyası riski 1-1,4% təşkil edir, çoxsaylı transfuziyalar alan xəstələrdə isə bu göstərici 20-25% yüksəlir [4,5]. Bir çox müəlliflər anticisimlərin 10 və daha çox transfuziyadan sonra əmələ gəlməyə başlamasını və bu anticisimlərin çox vaxt polispesifik olmasını qeyd edir. Bir qayda olaraq, anticisimlər Rh-Hr, Kell, Kidd, Daffy sistemi antigenlərinə qarşı yönəlib [3,6,8]. Ədəbiyyatda yayılmış, çoxsaylı transfuziyalar alan talassemiyalı xəstələrin qanın transfuziya qabağı daha geniş tipləşdirilməsinin vacibliyi haqda fikir məhz bununla izah olunur, buna aşağıdakı sistemlərin antigenləri mütləq qaydada daxildir: ABO, Rh-Hr, Kell, Daffy, Kidd, həmçinin qabaqcadan mövcud olan antieritrositar anticisimlərin dəqiq skriningi də daxildir.

Ədəbiyyatdakı məlumatlara görə, homoziqot β-talassemiyalı xəstələrin alloimmunizasiya indeksi (cədv.4) 5,2%-23,4% arasında dəyişir.

Spanos et al. 1135 hematoloji xəstənin qan nümunəsinin təhlilinə əsaslanaraq, mütemadi olaraq, ABO, Rh-Hr və Kell sistemləri üzrə uyğun qan transfuziyası alan pasiyentlərdə alloimmunizasiyanın tezliyinin 3,7% təşkil etməsi haqda məlumat veriblər, bu da yalnız ABO və Rh-D (15,7%) antigenlərinə görə uyğun olan qan transfuziyası alan pasiyentlərin alloimmunizasiyasının tezliyindən fərqlənir [9].

Bununla yanaşı, monospesifik anticisimlər, qeyd olunan müəlliflər tərəfindən allosensibilizasiya olunmuş xəstələrin 51,8%, iki və daha artıq sistemin antigenlərinə qarşı polispesifik anticisimlər - 48,2% aşkar olunub. 34% halda anticisimlər Rezus sisteminin antigenlərinə qarşı, 29,8% halda isə - Kell sisteminin antigenlərinə qarşı yönəlmiş idi.

Bizim müayinə etdiyimiz xəstələr əsasən ABO və Rh-D antigenləri üzrə uyğun eritrosit kütləsi transfuziyası almışdı. Alloimmunizasiya 163 müayinə etdiyimiz xəstədə təyin olunub. Monospesifik anticisimlər (anti-c, anti-E, anti-K) 11 xəstədə aşkar olub. Di- və tri-spesifik anticisimlər 15 allosensibilizasiya olunmuş xəstədə təyin olunub. Talassemiyalı xəstələrdə c(hr^r), E(hr^r), KELL1, KID1 anticisimlərin mövcudluğu bir daha göstərilən antigenlər üzrə transfuziyaqabağı tipləşdirilmənin mühümlüyünün altından xətti çəkir.

Bundan başqa, ədəbiyyatda tədqiqatçıların anticisimlərin əmələgəlmə tezliyini xəstənin transfuziya başlanan dövrdəki yaşı ilə əlaqələndirmələri haqda məlumatlar var. Forsyth et al. fikirlərinə görə, transfuziya terapiyası nə qədər erkən başlanarsa, alloimmunizasiyanın tezliyi və, uyğun ola-

Cədvəl 4. Talassemiyalı xəstələrdə antieritrositar anticisimlərin rastgəlmə tezliyi

Müayinə olunmuş xəstələrin sayı	Alloimmunizasiyanın tezliyi (%)	Müəlliflər
1435	5,2	Sirchia et al., 1985
973	22,6	Spanos et al., 1992
309	7,7	Hmida et al., 1994
164	8,5	Tradtong et al., 1988
161	10,2	Coles et al., 1981
156	8,9	Canatan et al., 2003
151	15,5	Jolly et al., 1992
120	23,4	Michail-Merianou et al., 1987

raq, posttransfuziya reaksiyalarının riski bir o qədər aşağı olur [6]. Müəlliflər bunu insanların erkən yaşlarında immun sisteminin kifayət qədər inkişaf etməməsi səbəbindən transfuziya cəhətdən təhlükəli antigenlərə qarşı, həssas olmadıqları ilə izah edirlər. Bununla yanaşı, uşaqda ilk transfuziyadan sonra immunoloji toleranlığın yaranır, bunun nəticəsində də sonrakı çoxsaylı transfuziyalar fəsad törətmir.

Bizim müşahidələrimiz göstərdi ki, eritrositlərin antigenləri ilə alloimmunizasiya üç yaşından sonra transfuziya terapiyasına başlanan xəstələrdə mövcud idi [10].

Təhlil həmçinin göstərdi ki, alloimmunizasiyaya uğramış xəstələrdən 16 nəfərində (62%) anti-K anticisimlər mövcud idi. Bu spesifiklikli anticisimlərin daha çox homoziqot β -talassemiyalı xəstələrdə rast gəlməsini təxmin etmək olar, çünki bu xəstələrin, praktik olaraq, hamsında K-antigeni mövcud deyil. İki pasiyentdə anticisimlər anti- K_p^a spesifikliyə malik idi, bunu da həmin antigenin K antigeni ilə bərabər mövcud olmaması ilə izah etmək olar.

Məlumdur ki, bəzi irsi xəstəliklər eritrositlərin qrup antigenləri ilə assosiasiya olunur, məsələn, McLeod sindromu (qayıdan piogen reaksiyalarla xarakterizə olunan və Kell sisteminin antigenlərinin eritrositlərin üzərində mövcud olmaması ilə müşayiət olunan irsi xronik qranulematoz) eritrositlərinə Kell antigeninin olmaması ilə müşayiət olunur [1,2]. Hesab olunur ki, irsi qranulematozun geni və Kell antigenlərinin prekursor K_x - substansiyasını kodlaşdıran XK geni 1 xromosomda qonşu lokuslarda yerləşir.

Bizim tərəfimizdən, K antigeninin homoziqot β -talassemiyalı xəstələrdə mövcud olmamasının aşkar edilməsi bu xəstələrdə K_x -proteininin sintezinin və bunun nəticəsində də McLeod sindromunda Kell sisteminin defisiti olduğu kimi, K- antigenin ekspressiyasının zəifləməsi haqda fikir yürütməyə imkan verir.

Nəticələrin təhlili göstərdi ki, fenotipi CcDee və CcDEe olan talassemiyalı xəstələrə qan seçmək fenotipi CCDee, ccDee və ccDEe olan xəstələrə nisbətən, çətindir, bu da əhalinin böyük kontingentinin tipləşdirilməsinin, uyğun qanın axtarışını əhəmiyyətli dərəcədə asanlaşdıran tipləşdirilmiş donorların registrinin yaradılmasının mühüm olmasını göstərir.

Bütövlükdə, homoziqot β -talassemiyalı xəstələrdə alloimmunizasiyanın tezliyinin yüksək olması haqda bizim məlumatlar bir daha mümkün posttransfuziya fəsadlarının profilaktikası məqsədilə bu xəstələrin vaxtında (transfuziya terapiyası başlanmamış) dəqiq immunoseroloji müayinəsinin aparılmasının, qan xidməti müəssisələri çərçivəsində bu nozoloji formanın xəstələrinin registrinin yaradılmasının, effektiv immunoseroloji monitorinqin təşkil edilməsinin mühümlüyünü isbat edir.

ƏDƏBİYYAT

1. Донсков С.И. - Клини. лабораторная диагностика, 2003, №10, с.22-40;
2. Таги-заде Р.К., Новрузова Л.Я., Керимов А.А. и др. - Вестник службы крови России, 2004, №4, с.20-21;
3. Bayik M. - Proceeding of the ESTM/ITSS residential course. Antalya, 20-25.04.2004, p.65-72;
4. Canatan D., Oguz N., Balta N. et al. - Blood banking and Transfusion Medicine, 2003, v.1, №1, p.31-44;
5. Eleftheriou A. - TIF publications Nicosia, 2003, p.117;
6. Forsyth C., Chisholm J., Popp H. - Topics in Transfusion Medicine, 1995, v.2, №1, p.10;
7. Hmida S., Mojaat N., Maamar M. et al. - Nouv. Rev. Fr. Hematol., 1994, v.36, №5, p.363-366;
8. Politis C. - Proceeding of the ESTM/ITSS residential course. Antalya, 20-25.04.2004, p.3-11;
9. Spanos T., Karageorga M., Ladis V. et al. - Vox Sang., 1990, v.58, №1, p.50-55;
10. Таги-заде Р., Каримов А., Hasanov A. et al. - Reg. Congr. Europe of the Int. Society of Blood Transfusion. Greece, 2-6 June, 2005, p.286.

Summary

TRANSFUSION THERAPY IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS B-THALASSEMIA AND PROPHYLAXIS OF ALLOIMMUNIZATION

R. Tagizadeh, L. Novruzova, A. Kerimov, A. Hasanov

Frequency of distribution of RBC group factors and anti-RBC antibodies in 163 homozygous β -thalassemia patients and 1690 donors (control group) were examined. Alloimmunization index was 16%.

QISA MƏ'LUMATLAR – BRIEF COMMUNICATIONS – КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

К ВОПРОСУ РЕНТГЕНОДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПИЩЕВОДА

Р.Н.Рагимов, Т.Т.Асланов, С.Г.Алиев, С.С.Ватамха, З.Г.Гаджиева

Онкологический научный центр, г.Баку

Рентгенологический метод исследования пищевода - наиболее безопасный и простой для функционально-морфологических исследований. Наличие воздуха в легких создает естественное контрастное условие для рентгенологического выявления всех параметров (формы, величины) патологического очага легких.

Благодаря одинаковому поглощению рентгеновых лучей пищевода и окружающих его органов и тканей, без искусственного контрастирования пищевод рентгенологически не дифференцируется. С целью выявления заболеваний пищевода применяют различные методы исследования.

По сообщению Асемана, знаменитый сифилидолог Нейссер (Neusser) после открытия рентгеновых лучей высказал мысль о целесообразности применения висмута (атомный вес висмута 208) для исследования пищеварительного тракта. Однако, при применении данного препарата Ридер наблюдал признаки отравления, один - даже со смертельным исходом. В настоящее время для исследования желудочно-кишечного тракта в качестве контрастного вещества употребляется исключительно сернокислый барий (атомный вес бария 137): *Barium sulfuricum purissimum pro usu interno*. Необходимо отметить, что при прохождении бариевой взвеси по пищеводу выявляется лишь слепок внутреннего контура патологического очага, т. е. те контуры процесса, которые выступают профилем в просвет пищевода в виде сужения, изъеденности, дефекта наполнения. Однако, вышеуказанные изменения нельзя считать характерными только для одного заболевания, так как рак, полип, липомиомы, туберкулез, эзофагит, дивертикул также иногда дают вышеописанные рентгенологические изменения. Разумеется, различные патологические процессы должны иметь свою специфическую анатомическую форму образования в стенке пищевода. Для этого необходимо получить рентгенологическое изображение всех параметров очага поражения. Исходя из вышесказанного, необходимо вовлечь в орбиту нашего взора и наружный контур очага поражения. При этом, нам удастся определить все параметры патологического образования. Даже при эндоскопическом исследовании установить все параметры патологии пищевода невозможно. Диагностические трудности, в основном, возникают при обследовании больных с подслизисто или внутрисстеночно развивающимися опухолями пищевода. Такие формы патологии пищевода не доступны даже эндоскопическому методу исследования.

Это обусловлено тем, что процесс, развиваясь подслизисто или в толще стенки пищевода, долгое время не дает картину дефекта наполнения или неровности контуров его.

В таких случаях даже при взятых во время эндоскопического исследования из слизистой оболочки биоптатах гистология дает отрицательный ответ.

В связи с этим, в настоящее время при хирургическом и лучевом методах лечения патологий пищевода возникает комплекс весьма сложных специфических проблем.

По характеру роста опухоли можно делить на внутрипросветные и внутрстеночные. Последние развиваются внутри стенки, не разрушая ни слизистую, ни серозную оболочки стенки пищевода.

В отличие от доброкачественных внутрстеночных новообразований, раковая инфильтрация, разрушая все слои пищевода, инфильтрирует и в просвет пищевода, и в сторону средостения.

Все упомянутые выше проблемы с достаточной эффективностью разрешаются при получении внутренней архитектуры пищевода и одновременно при обнаружении картины наружного контура патологического очага, который смотрит в сторону медиастина.

С целью углубленного изучения рентгенологического тенеобразования опухолевой массы при раке пищевода нами было ретроспективно проанализировано более 500 рентгенограмм 190 больных из архивного материала. Из 500 рентгенограмм в 175 случаях рака пищевода на фоне заднего средостения, снятых в правом косом положении, была отчетливо видна тень самой опухоли во всех ее параметрах. Было установлено, что при липомах и полипах видна тень патологического очага; процесс, не разрушая наружные стенки, ограничивается в пределах толщи стенки органа.

На основании исследования рентгенологического тенеобразования 5 больных был установлен диагноз лейомиомы. Трое из них были оперированы и, при этом, гистологически диагноз лейомиомы был подтвержден. В диагностике заболеваний пищевода основным завершающим этапом является производство снимков.

Таким образом, необходимо отметить, что для ясной видимости тени самой опухоли на фоне заднего средостения правой половины грудной клетки требуется правильно разработанный технический режим снимков.

РЕЗУЛЬТАТЫ СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НАХЧЫВАНСКОЙ АВТОНОМНОЙ РЕСПУБЛИКИ НА ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

З.Н.Ибрагимов, Р.И.Тагизаде, А.А.Керимов, М.К.Мамедов

НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эвезова, Онкологический научный центр, г.Баку

Вирусные гепатиты (ВГ) являют собой одну из серьезных проблем современной медицины, в целом [5]. Однако, в литературе нам не удалось обнаружить сведений о характере распространения этих инфекций среди населения, проживающего на территории Нахчыванской Автономной Республики (НАР) - региона, составляющего важную экономическую часть нашей страны. Это обстоятельство указывало на необходимость сероэпидемиологического обследования населения НАР с целью определения интенсивности циркуляции гепатитных вирусов [3].

В настоящем сообщении мы представляем основные результаты проведенных нами за период с 2000 г. до 2004 г. серологического обследования различных групп взрослого и детского населения НАР с целью определения широты распространения и интенсивности циркуляции возбудителей вирусных гепатитов А (ГА), В (ГВ) и С (ГС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Все серологические исследования проведены твердофазным иммуноферментным методом с использованием современных коммерческих диагностических наборов. Серологическими маркерами инфицирования служили: для вируса ГВ (ВГВ) - НВsAg, анти-НВs и анти-НВс; для вируса ГС (ВГС) - антитела к ВГС (анти-ВГС) и для вируса ГА (ВГА) - суммарные антитела к ВГА (анти-ВГА) и IgM- антитела (IgM-анти-ВГА). Часть серологических исследований была проведена в Онкологическом научном центре, г.Баку.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Первоначально осуществив обследование 50 взрослых лиц и 88 детей (от 3 до 15 лет), госпитализированных с клиническим диагнозом "острый ВГ" (ОВГ), и 54 больных с диагнозом "хронический гепатит"(ХГ), проведенное для этиологической структуры этих заболеваний, мы установили, что среди взрослых больных моноинфекция, вызванная ВГА, выявилась в 22% случаев, ВГВ - в 64% и ВГС - в 10% случаев. Среди детей моноинфекция, вызванная ВГА, выявилась в 78,4% случаев, ВГВ - в 18,2% случаев, а ВГС - в 2,3% случаев. В остальных случаях у больных ОВГ выявились смешанные инфекции, вызван-

ныс ВГВ и ВГА или ВГВ и ВГС. Среди больных ХГ в 83,3% случаев заболевания были связаны с ВГВ (у 31,5%) и ВГС (у 50,0%), а в 1,8% случаев заболевание было обусловлено смешанной инфекцией, вызванной ВГВ и вирусом гепатита D [4].

Далее обследовали 592 здоровых детей в возрасте до 16 лет и 326 здоровых взрослых лиц в возрасте от 17 до 26 лет и 1676 больных соматическими заболеваниями. Эти группы имели средний риск инфицирования ВГВ и ВГС [6].

Поиск анти-ВГА, осуществленный в сыворотках всех детей и 169 взрослых лиц, показал их присутствие у 87,4% обследованных. Они выявились у 81,3% детей и подростков и у 98,0% взрослых ($p < 0,01$). У детей 1-го года жизни они определялись чаще (79,3%), чем у детей в возрасте 1-3 лет (26,8%), но при дальнейшем увеличении возраста удельный вес серопозитивных постепенно возрастал, достигая максимума у представителей возрастной группы 12-16 лет (97,9%).

IgM-анти-ВГА выявились у 14,8% серопозитивных детей. С увеличением возраста доля имевших их детей снижалась (с 26,7% у детей до 3 лет до 12,4% у детей в возрасте 7-11 лет). В большинстве случаев инфекция протекала не только в безжелтушных и субклинических, но и латентной формах.

HBsAg выявился у 3,7% всех обследованных: у 3,4% детей и подростков и у 4,4% взрослых лиц. Частота выявления анти-HBs во всей группе обследованных составила 14,3%. Она возрастала с увеличением возраста обследованных: от 3,6% у детей в возрасте 1-3 лет, 11,7% у детей старше 3 лет и подростков и до 19,0% - у взрослых. Анти-HBs выявились у 6,4% обследованных, причем, как и в случае с анти-HBs, отмечалось отчетливое нарастание частоты выявления этих антител по мере увеличения возраста. На основании этих результатов мы пришли к выводу, что НАР относится к территориям с умеренной широтой хронического носительства HBsAg, которая, в среднем, колеблется в пределах от 3,5 до 5,5% и мало отличается от таковой у населения г. Баку [2].

Поиск анти-ВГС был осуществлен в тех же сыворотках, которые были исследованы на наличие HBsAg. Эти антитела выявились в 4,1% случаев: у детей этот показатель был равен 3,4%, а у взрослых - 5,5%. По мере увеличения возраста возрастал процент серопозитивности, который в группе лиц старше 16 лет приближается к аналогичному показателю среди взрослых жителей г. Баку [8].

Среди соматических больных были выявлены: HBsAg - в 4,7%, анти-HBs - в 14,3%, анти-HBs - в 7,5% и анти-ВГС - в 6,4% случаях. По величине этих показателей соматические больные, находившиеся в различных профильных отделениях, не имели статистически устойчивого различия между собой.

Заключительным этапом настоящего исследования было серологическое исследование сыворотки крови, полученной у представителей нескольких групп населения НАР, отличающихся высоким риском инфицирования ВГВ и ВГС [1]. При обследовании 100 человек, которые на протяжении не менее 2 лет регулярно сдавали кровь как доноры, были выявлены: HBsAg в 4,0%, анти-HBs - в 21,0%, анти-HBs - в 10,0% и анти-ВГС - в 12,0% случаев. Все эти показатели возрастали с увеличением "стажа" донорства лиц [9]. Результаты обследования других контингентов лиц с высоким риском инфицирования: больных сахарным диабетом (СД), больных туберкулезом легких (ТЛ), больных инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), лиц, находящихся на учете в наркологическом диспансере (У-НД) и больных злокачественными опухолями (ЗО) представлены на таблице.

Таблица. Частота выявления HBsAg, анти-HBs и анти-ВГС у лиц с высоким риском инфицирования ВГВ и ВГС

Обследованные заболевания	Число больных	HBsAg	анти-HBs	анти-ВГС
Больные СД	50	16,0%	28,0%	14,0%
Больные ТЛ	52	11,5%	34,6%	15,4%
Больные ИППП	50	6,0%	20,0%	12,0%
Лица на У-НД	50	14,0%	24,0%	22,0%
Больные ЗО	63	6,4%	26,9%	12,7%

Таким образом, проведя серологическое обследование нескольких групп населения НАР, отличающихся высоким риском инфицирования ВГВ и ВГС, мы подтвердили факт широкого распространения среди них этих инфекций [7]. Этот факт предопределяет необходимость усиления проводимых в соответствующих стационарах неинфекционного профиля, где находятся такие контингенты больных, профилактических и противоэпидемических мероприятий, призванных предотвратить распространение в них указанных инфекций, включая обеспечение обязательного серологического обследования на инфицированность ВГВ и ВГС всех пациентов и проведение вакцинации против ГВ как среди медицинского персонала, так и неинфицированных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибрагимов З.Н., Тагизаде Р.И., Керимов А.А. - Биомедицина, 2003, №3, с.23-24; 2. Керимов А.А. - Там же, 2003, №2, с.3-8; 3. Керимов А.А., Тагизаде Р.И., Ибрагимов З.Н. - В кн.: Мат-лы научно-практ. конф., посвящ. 75-летию со дня рожд. А.Т.Аббасова. Баку, 2003, с.25-26; 4. Керимов А.А., Ибрагимов З.Н., Тагизаде Р.И., Мамедова С.М. - Азерб. Ж. онкологии, 2003, №2, с.54-57; 5. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Семенов Т.А., Дадашева А.Э. - Мир вирусных Гепатитов (Москва), 2005, №2, с.4-12; 6. Тагизаде Р.И., Ибрагимов З.Н. - Биомедицина, 2003, №2, с.23-26; 7. Ibrahimov Z., Kerimov A., Tagizade R. - Azer. J. oncology, 2004, №2, с.181-182; 8. Mamedov M., Mikhailov M., Kerimov A. - In: 8-th Int. Congr.: Energy, Ecology, Economy. Baku, 2005, p.771-772; 9. Tagizade R., Ibrahimov Z., Kerimov A., Mamedova S. - In: Abst. 8-th Eur. Congress Int. Soc. Blood Transfusion. Istanbul, 2003, p.55.

Summary

RESULTS OF SEROEPIDEMIOLOGICAL EXAMINATION OF NAKHTCHIVAN AUTONOMOUS REPUBLIC POPULATION FOR REVEILING OF VIRAL HEPATITIS

Z.Ibrahimov, R.Tagizade, A.Kerimov, M.Mamedov

The communication contains results of serological testing of several groups of population of Nakhtchivan Autonomous Republic for estimation intensity circulation hepatitis A, B and C at patients with acute and chronic hepatitis, at healthy adults and children and persons with high risk to be infected with these viruses.

ПОБОЧНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С СОЛИДНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ, ИМЕЮЩИМИ СУБКЛИНИЧЕСКУЮ ГЕПАТОПАТИЮ

А.Т.Амирасланов, Л.П.Мамедова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В ходе предшествующего клинико-лабораторного обследования детей с солидными злокачественными опухолями (СЗО) нами было показано, что среди них, как и среди взрослых онкологических больных [1], достаточно часто отмечаются биохимические признаки субклинических нарушений функций печени (СНФП). В частности, мы установили, что среди детей с СЗО биохимические признаки, свидетельствующие о наличии СНФП 2-й степени, выявились почти у трети этих детей [5,7].

Этот факт, сам по себе, указывал на то, что наличие у детей с СЗО признаков СНФП, как и у взрослых больных, может негативно повлиять на переносимость этими больными противоопухолевых цитостатических препаратов, поскольку, как известно, именно печень обеспечивает защиту организма от ксенобиотиков (каковыми являются и противоопухолевые препараты) и продуктов их катаболизма, способных оказывать на организм токсическое воздействие [2,8].

В связи с этим, мы поставили перед собой задачу оценить характер влияния СНФП на частоту и выраженность токсических проявлений (ТП) побочного действия противоопухолевой полихимиотерапии (ПХТ) у детей с СЗО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В основу исследования легли результаты клинико-лабораторного наблюдения за 83 больными детьми с СЗО, находившимися в детском отделении Городской онкологической больницы им. А.Т.Аббасова г.Баку в период с 2000 г. по 2004 г. Дети распределились по диагнозам следующим образом: нефробластома -

11, нейробластома - 5, опухоли яичников - 5, ретинобластома - 6, опухоли мягких тканей - 21, саркома Юинга - 16, остеогенная саркома - 19.

У детей, находившихся под наблюдением на момент биохимического исследования крови, не было отмечено вторичного (метастатического) поражения печени, каких-либо клинических проявлений патологии печени (желтуха и др.) и данных о наличии существенных изменений в ультразвукографической картине этого органа.

Больные дети получали ПХТ по программам, адекватным диагнозам: при нейробластоме - VACA, при опухолях яичников - VEP, при ретинобластоме - VAC, при опухолях мягких тканей - VACA, при саркоме Юинга - VACP и при остеогенной саркоме - CAP [6].

Биохимическими признаками НФП считали повышение в сыворотке крови активности аланин-аминотрансферазы (АлАТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) более, чем на 30% от верхней границы нормы и результат тимоловой пробы более 5 ед.Ш [6]. В наблюдение были включены только те пациенты с повышенной активностью АлАТ, у которых величина коэффициента де Ритиса (отношение активности аспартат-аминотрансферазы к активности АлАТ) не превышала 1,3: это позволяло считать, что гипераминотрансфераземия имела печеночное происхождение.

Каждую из групп детей, получавших ПХТ по одной программе, разделили на две, примерно, равные по численности, подгруппы: в 1 подгруппу были включены дети, у которых были выявлены биохимические признаки СНФП, а во 2 - больные, у которых эти признаки выявить не удалось. Это позволило сравнивать частоту и выраженность токсических проявлений ПХТ у получавших одинаковое лечение детей, имеющих биохимические признаки СНФП, и у детей, не имевших этих признаков.

Оценку наличия и выраженности токсических проявлений ПХТ осуществляли по 5-ти балльной системе, в соответствии с рекомендациями ВОЗ [6]. При этом, гепатотоксичность ХТ, оцениваемую по повышению активности АлАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина в крови, у больных без СНФП и у больных с признаками СНФП (т.е. с наличием уже повышенных показателей или, по крайней мере, повышенной активности АлАТ) регистрировали по повышению этих показателей, минимум, на 20% от их исходной величины, отмеченных у этих больных до начала ХТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Показатели, отражающие частоту регистрации основных токсических проявлений ПХТ, отмеченных у детей, имевших и не имевших биохимические признаки СНФП, представлены в таблице.

Анализ зарегистрированных токсических проявлений ПХТ, проведенной по всем программам, показал, что абсолютное большинство признаков токсического действия ПХТ у детей с признаками СНФП регистрировалось чаще и имело более выраженный характер, в то время как у детей, не имевших таких признаков, эти проявления носили менее выраженный характер и не требовали мер их коррекции.

Таким образом, полученные результаты позволили прийти к заключению о том, что наличие даже остающихся субклиническими нарушений функции печени у детей с СЗО сопровождалось ощутимым повышением частоты развития не только гепатотоксичности, но и ряда других побочных проявлений противоопухолевой ПХТ и, в первую очередь, связанных с нарушением функций органов пищеварительного тракта и дисфункции почек. При этом, указанные проявления мало зависели от применяемой программы ПХТ.

Касаясь причин выявленных закономерностей, мы полагали, что если у детей с нормальной функцией печени побочное общетоксическое воздействие цитостатических препаратов, являющихся ксенобиотиками, значительно ослабляется для счет выполнения детоксикационной функции печени в полном объеме, то при снижении последней интенсивности токсического действия этих препаратов на организм, в целом, и его отдельные функциональные системы возрастает. В этом случае на фоне даже субклинической дисфункции печени снижается эффективность ферментативного расщепления указанных препаратов - частично катаболизированные и инактивированные их дериваты, длительно оставаясь в кровяном и лимфатическом русле, оказывают токсическое воздействие на ткани, органы и функциональные системы организма [4].

Уместно отметить, что, согласно результатам исследований С.Р.Гиясбейли, у больных СЗО, имевших биохимические признаки СНФП, отмечается снижение уровня в крови глутатиона и значительное изменение активности ферментов системы антирадикальной (антиоксидантной) защиты. При этом, наличие СНФП у больных усугубляет последствия снижения интенсивности антиоксидантных процессов, протекающих на фоне опухолевого роста [3]. Именно с этим мы связали повышение у больных с НФП частоты не только признаков гастроинтестинальной, печеночной и почечной токсичности, но и таких, на первый взгляд, не связанных с печенью, проявлений токсического действия, как анемия и лейкопения. Кроме того, мы не исключали, что на фоне субклинической НФП может произойти суммация токсического воздействия противоопухолевых препаратов с системным действием опухоли на, те или другие, системы организма [6].

Поэтому можно было полагать, что основная часть случаев регистрации упомянутых проявлений токсичности, наблюдаемой у детей, была связана с наличием у их значительной части клинически не выявленных до начала лечения СНФП. Тогда становится очевидным, что выявление у детей с онкологическими заболеваниями даже незначительного повышения активности печеночных ферментов должно становиться поводом для их более детального биохимического обследования. Установив же наличие у них СНФП, можно приступать к решению задачи по оптимизации выбора средств и выработки тактики проведения ПХТ и, тем самым, избежать развития, по меньшей мере, некоторых из токсических проявлений лекарственного лечения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. - Хирургия (Баку), 2005, №1, с.24-28; 2. Алиев Д.А., Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. и др. - Азерб. Ж. онкологии и смежных наук, 2003, №2, с.17-21; 3. Гиясбейли С.Р. - Автореф. дисс... докт. мед. наук. Баку, 2004; 4. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность. М.: Кристалл, 2003; 5. Мамедова Л.П., Амирасланов А.Т. Субклинические гепатопатии у детей с солидными злокачественными опухолями и лимфомами. - Азерб. Ж. онкологии и смежных наук, 2004, №1, с.139-141; 6. Переводчикова Н.И. Справочник по противоопухолевой химиотерапии. М., 2000; 7. Mamedova L., Amiraslanov A., Mamedov M. - In: Abstr. VI Int. Euroasian and Azerbaijanian Congress gastroenterologist and surgeon, Baku, 2003, p.164; 8. Weiss R. - In: Principles and practice of oncology /Eds. V.de Vita et. al. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2001, v.2, p.2970-2972.

Summary

CHEMOTHERAPY TOXIC SIDE EFFECTS AT CHILDREN WITH SOLID MALIGNANT TUMORS AND SUBCLINIC HEPATOPATHY

A.Amiraslanov, L.Mamedova

Authors analysed results of clinical and laboratory observation of 83 infants with solid malignant tumors (part of them had biochemical signs of subclinical liver dysfunction), receiving antitumour chemotherapy. It was demonstrated the presence of liver dysfunction sign at patients was accompanied with substantial increasing the frequency of not only hepatic and also some other of chemotherapy side effects.

ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОГРАММ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С ЦИСПЛАТИНОМ И КАРБОПЛАТИНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

В.С.Ватанха, О.Ф.Фараджев
Онкологический научный центр, г.Баку

Полихимиотерапия пока остается универсальным методом лечения при III-IV клинической стадии неходжкинских лимфом (НХЛ). Основным и непревзойденным сочетанием химиопрепаратов остается комбинация АСОР (адриамицин + циклофосфан + винкристин + преднизолон).

Частота ремиссий индуцированных АСОР колеблется от 80 до 90%, из них полных 40-50%. При генерализованных формах НХЛ для усиления лечебного действия АСОР к нему добавляют препараты платины [3].

Путем включения в программу АСОР производных платины получены и другие эффективные сочетания.

Следует подчеркнуть, что попытка достижения наибольшего эффекта сопряжена со значительным повышением токсичности, в первую очередь, гематологической и негематологической.

Препараты платины, как и большинство цитостатиков, выделяются почками. Основным в механизме повреждающего влияния противоопухолевых препаратов на почки, по-видимому,

является непосредственная цитотоксичность и аутоиммунный характер осложнения. Степень токсичности поражения почек цитостатиками зависит от дозы препарата и сопутствующей патологии почек, клиренса креатинина, величины диуреза, изменения метаболизма цитостатиков в печени [4].

Нефротоксичность выражается развитием разного типа патологических процессов в почках: цисплатин вызывает тубулярный некроз.

Основным маркером функционального состояния почек является клиренс креатинина – показатель клубочковой фильтрации.

Нарушение функциональных способностей почек увеличивает все виды токсичности агентов, экскретируемых почками или метаболизируемыми в них. Нарушение функции почек в процессе химиотерапии наиболее выражено при использовании производных платины. С целью предупреждения нефротоксичности у больных с повышенным риском развития этого осложнения проводится постоянный динамический контроль за общим анализом мочи и биохимическими показателями уровня креатинина в сыворотке и моче [5].

При повышении уровня креатинина, протеинурии, цилиндрурии, гематурии противопоказано введение цисплатина. С целью предотвращения токсического поражения почек при использовании цисплатина применяют гипергидратацию (интравенно вводят до 3 л. жидкости), высокие дозы этого препарата (выше мг/м²) вводят в 3% растворе хлорида натрия, рекомендуется также введение раствора маннитола.

В отделении гематологии Онкологического научного центра Минздрава Азербайджанской Республики находились под нашим наблюдением 63 больных с НХЛ III клинической стадии с 2001-2005г. Это больные, которые получали неэффективное лечение с разными программами. Больные получили около VI курсов ПХТ по программе ACOP + карбоплатина.

Мы провели ретроспективный анализ частоты и характера токсических проявлений химиотерапии, проведенной по нескольким программам больным лимфомами, вне зависимости от нозологической группы больных.

Токсические эффекты проводимой ПХТ оценивались по 5-бальной шкале ВОЗ, соответственно с их выраженностью. Чтобы сравнить токсические эффекты программы ACOP + карбоплатина, мы использовали контрольную группу, состоящую из 75 больных, получавших ПХТ ACOP - цисплатина с 1995 по 2000 г. [1].

В ходе наблюдения, посвященного оценке возможностей использования для лечения неходжкинских лимфом (НХЛ) программ полихимиотерапии, включающих цисплатин и карбоплатин, мы проанализировали побочные токсические проявления этих программ.

Анализ полученных результатов показал, что у больных, получавших программы полихимиотерапии, включающие карбоплатин. Отмечалось гораздо меньше негематологических токсических эффектов, чем с цисплатиной [2]. Необходимо отметить, что при введении карбоплатина гипергидратация не применяется как при цисплатине, что позволяет использовать указанную схему ACOP + карбоплатина достаточно широко.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ватанха В.С., Фараджев О.Ф. - Азерб. Ж. онкологии, 1998, №1-2, с.22-24; 2. Поддубная И.В. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2001, с.336-375; 3. Поддубная И.В. - Совр. Онко-логия, 2002, №1, с.3-7; 4. Фараджев О.Ф., Ватанха В.С. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, №2, с.171-172; 5. Coiffeier B. et. al. - Совр. онкология, 2002, №1, с.8-12.

Summary

TOXIC SIDE-EFFECTS OF NON-HODGKIN' LYMPHOMAS PATIENTS POLYCHEMOTHERAPY WITH CISPLATINUM AND CARBOPLATINUM

V.Vatankhah, O.Farajev

The brief communication summarizes data obtained in clinical and laboratory observation of patients with non-Hodgkin' lymphoma treated with polychemotherapy according programmed includes cisplatinum and carboplatinum.

СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ГЕПАТОПАТИИ И СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

А.А.Рагимов, М.К.Мамедов, Н.А.Гулиев, Т.К.Мамедова, Э.Р.Искендеров
Онкологический научный центр, г.Баку

За последние 15 лет в Онкологическом научном центре Минздрава Азербайджанской Республики (ОНЦ) были проведены первые клиничко-лабораторные наблюдения, посвященные выяснению широты распространения среди онкологических больных субклинических дисфункций печени, а также инфекций, вызванных вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС). Эти наблюдения позволили оценить широту распространения не только субклинической патологии печени, но и показателей инфицированности ВГВ и ВГС среди больных раком молочной железы, легкого, желудка, толстой и прямой кишок, матки, яичников и среди больных лимфомами [1,4]. Вместе с тем, до настоящего времени не опубликованы данные о частоте выявления субклинической патологии печени у больных раком органов головы и шеи (РОГШ).

Настоящее сообщение содержит основные результаты биохимического и серологического обследования группы больных РОГШ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ Было осуществлено биохимическое и серологическое исследование сывороток крови 195 больных РОГШ, находившихся на обследовании и лечении в ОНЦ в период с 2000 г. по 2003 г.

Биохимические исследования включали определение активности аланин-аминотрансферазы (АлАТ), аспартат-аминотрансферазы (АсАТ) и концентрации билирубина (БР). Эти исследования были осуществлены на биохимическом анализаторе "Shimadzu" (Япония). Кроме того, со всеми образцами сывороток была поставлена тимоловая проба (ТП).

Серологические исследования включали определение в крови HBsAg и антител к ВГС (анти-ВГС). Эти исследования были проведены иммуноферментным методом на основе коммерческих наборов реагентов фирмы DRG (Германия).

Интерпретацию полученных результатов осуществляли в соответствии с известным принципом оценки широты распространения субклинических гепатопатий (СКГ), считая их биохимическими признаками повышение активности АлАТ (при величине коэффициента де Ритиса не более 1,3), результаты ТП (более 5 ед SH) и уровня БР (более 21 ммоль/л*с) [2,3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Осуществив указанные выше исследования, мы вычислили частоту обнаружения у обследованных больных повышенных активности АлАТ, результата ТП и уровня БР. Оказалось, что повышение этих показателей имелось у 41 (21,0%), 15 (8,2%) и 3 (1,5%) обследованных пациентов, соответственно. Эти признаки были выраженными у 4,6%, 2,6% и 0% больных, соответственно. Частота выявления этих же признаков у больных РОГШ с различными клиническими стадиями этих заболеваний приведена в левой части таблицы.

Таблица. Частота выявления биохимических признаков СКГ и серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у больных с различными клиническими стадиями РОГШ

Стадия и число больных	Выявлены случаи повышения				Выявлены		
	АлАТ		ТП		а	а	
	а	б	а	б			HBsAg
I (35)	8,6%	0	0	0	0	2,9%	5,7%
II (96)	15,6%	4,2%	5,2%	1,0%	0	6,3%	12,5%
III (58)	34,5%	6,9%	15,5%	6,9%	3,4%	13,8%	13,8%
IV (6)	50,0%	16,7%	33,3%	16,7%	0	16,7%	16,7%

а – всего; б – выраженное повышение показателей

Воспользовавшись классификацией СКГ по степени выраженности, мы установили, что СКГ 1-й, 2-й и 3-й степени были отмечены у 13,3%, 6,2% и 1,5%, соответственно.

Далее мы вычислили частоту выявления у этих больных HBsAg и анти-ВГС, являющихся основными серологическими маркерами инфицирования соответствующими вирусами. Оказалось, что только HBsAg присутствовал в крови 16 (8,2%) больных, только анти-ВГС были выявлены в крови у 23 (12,3%) больных, а оба маркера одновременно – у 4 (2,1%) пациентов.

И, наконец, мы попытались косвенно оценить роль ВГВ и ВГС в этиологии СКГ у больных РОГШ. С этой целью мы сопоставили результаты определения активности АлАТ в 43 сыворотках, в которых были выявлены HBsAg, анти-ВГС и оба маркера одновременно, а также в 154 сыворотках, не содержащих ни HBsAg, ни анти-ВГС. Оказалось, что гиперферментемия имела в 29 из 43 сыворотках, содержащих серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС (70,7+7,1%), в то время как она выявилась лишь в 14 из 154 сывороток, свободных от маркеров инфицирования этими вирусами (9,1+2,3%). Очевидно, что различие между этими показателями сохраняет статистическую устойчивость в интервале $p < 0,001$. На основании этого факта мы сделали вывод о том, что, по меньшей мере, часть случаев СКГ у больных РОГШ прямо связана с инфекциями, вызванными ВГВ и ВГС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. - Хирургия (Баку), 2005, №1, с.24-28; 2. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С. и др. Рак молочной железы и функциональное состояние печени. Баку: Бирик, 1996, 99 с.; 3. Гиясбеиши С.Р. - Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Баку, 2004; 4. Рагимова С.Э., Мамедов М.К., Ватайка В.С. и др. - Здоровье, 1996, №5, с.40-41.

Summary

SUBCLINIC HEPATOPATHIES AND VIRAL B AND C HEPATITIS INFECTION'S SEROLOGIC MARKERS AMONG PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF HEAD AND NECK

A.Rahimov, M.Mamedov, N.Guliyev, T.Mamedova, E.Iskenderov

The authors determined width of spreading of subclimic hepatothopy with the help of laboratory methods in patients with malignant tumor of head and neck and demonstrated that a part of subclimic hepatothopies among these patients was directly connected with infections caused by hepatitis B and C viruses.

AHİL YAŞLI KƏSKİN LEYKOZ XƏSTƏLƏRDƏ MÜALİCƏNİN EFFEKTİVSİZLİYİN SƏBƏBLƏRİNƏ DAİR

A.Ə.Kərimov, M.S.Mahmudov

B.Eyvazov ad. ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutu, Bakı ş.

Son illərdə kəskin leykozun (KL) müalicəsində yüksək nailiyyətlər əldə edilmişdir ki, bu da daha aqressiv polikimyəvi (PK) terapiya proqramlarının istifadəsi ilə mümkün olmuşdur [2,8]. Onu da qeyd etmək lazımdır ki, bu nəticə KL terapiyasının intensivləşdirilməsi ilə yanaşı həm də mielotoksik aqranulositoz dövründə xəstələrə göstərilən qulluğa görə illərlə toplanmış təcrübələrin nəticəsidir ki, bu da KL müalicəsinin ümumi nəticələrini əhəmiyyətli dərəcədə dəyişdirmişdir [8]. Ədəbiyyat məlumatlarına görə, uşaq yaşlarda kəskin limfoblast leykoz (KLL) zamanı 70-75%, kəskin mieloblast leykoz (KML) zamanı isə - 40-50% sağalma müşahidə olunur [2,6,9].

Böyüklərdə, xüsusən də ahıl yaşlı (>60 yaş), KL xəstələrdə müalicənin nəticələri arzuolunan deyildir. Belə ki, 60 yaşa qədər və 60 yaşdan yuxarı KL xəstələrin müalicəsi əhəmiyyətli dərəcədə fərqlidir və son dövrlərdə də ahıl yaşlı KL xəstələrin orta yaşama müddətinin artırılmasına nail olmaq mümkün olmamışdır [1,4,8]. Nəzərə alaraq ki, KL xəstələrin yaşı hal-hazırda da sadə, sərbəst və universal proqnoz faktor olaraq, qalmaqdadır, onda bu baxımdan ahıl yaşlı xəstələrin əksəriyyəti (60-70%) ümumiyyətlə klinik müayinələrə daxil edilməmiş və buna görə də hər hansı müalicənin nəticələrindən danışmaq mümkün deyildir [3,5,7].

Aparığımız tədqiqatda məqsəd ahıl yaşlı KL xəstələrdə kimyəvi terapiyanın (KT) effektivliyini qiymətləndirmək və müşahidə olunan arzuolunmaz halları araşdırmaqdır.

MATERIAL VƏ METODLAR. Tədqiqatın kontingentini 1996-2002-ci illərdə B.Eyvazov ad. ET Hematologiya və transfuziologiya İnstitutuna ilk dəfə müraciət edərək, KL diaqnozu qoyulmuş və stasionar müalicəsində olan 65 nəfər ahıl yaşlı xəstə (kişi - 39, qadın - 26, KLL - 19, KML - 46) təşkil etmişdir. Tədqiqatlar retrospektiv aparılmışdır.

Xəstələrin hamısında diaqnoz klinik-laborator (periferik qan və sümük iliynin morfo-, sitokimyevi və sitoloji) analizlər əsasında qoyulmuşdur. Müayinə olunan xəstələrin 31,2% ağır dərəcəli anemiyə (Hb 20-50q/l), 43,7% - leykositoz (>30x10⁹/l), 50,6% - blastemiyə (>70%), 50% - hemorragik sindrom, 46,8% - orqanomeqaliya (qaraciyərin, dalaq və periferik limfa düyünlərin böyüməsi) və s. əlverişsiz proqnozlu faktorlara rast gəlinmişdir. Bu qrup xəstələrdə digər bir xüsusiyyət də gizli və aşkar yavaş xəstəliklərin olmasıdır ki, bu 92,5% xəstələrdə aşkar edilmişdir. Ən çox hipertoniya və ürəyin işemik xəstəliyi, hepatit, pielonefrit, xroniki bronxit, ağciyər və ürək çatışmazlığı, şəkərli diabet müşahidə olunmuşdur.

Xəstələrin 22 nəfərində ən aşağı Karnovski indeksi (xəstələrin funksional vəziyyəti) qeyd olunmuş və bu xəstələrə sitostatik müalicə başlamaq mümkün olmamışdır. KT dərman maddələrinin reduksion dozaları ilə standart proqramlarla aparılmışdır. KLL xəstələrdə remissiyanın induksiyası 4-6 həftəli protokol üzrə: Vinkristin (Vrs) - 1,5mq, Rubomisin (Rms) - 20-40 mq, Prednizolon (P) - 30-40 mq, per os, KML xəstələrdə isə «7+3» və «5+2» sxemləri üzrə (Rms - 40mq, sitozar (Ara-S) -100mq), monoterapiya (Ara-S -100mq, 7 gün, Ara-S -10mq x 2dofə, 21 gün), Vrs+Ara-S kombinasiyası (Ars 100mq, Vrs -1,5mq) ilə aparılmışdır. Hemotransfuzion terapiya eritrosit, trombosit kütləsi və təzə dondurulmuş plazmanın köçürülməsi ilə yerinə yetirilmişdir.

NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ. Aparılan KT müalicəsinin nəticəsindən asılı olaraq, xəstələr 3 qrupa bölünmüşdür (cədv.1):

I qrup - remissiya çıxan xəstələr (3 xəstə KLL, 4 xəstə KML)

II qrup - KT rezistent xəstələr (5 xəstə KLL, 18 xəstə KML)

III qrup - KT fonunda vəfat edən xəstələr (2 xəstə KLL, 8 xəstə KML).

Cədvəl 1. Ahıl yaşlı KL xəstələrdə müalicənin nəticələri

Müalicə sxemləri	Xəstəliyin variantları	Xəstələrin sayı (nəfərlər)	Xəstələr qrupu			Orta yaşama müddəti (aylarla)
			remissiya	Rezistent	vəfat edən	
4-6 həftəli proqram	KLL	11	3	6	2**	4,2
«7+3» «5+2»	KML	14	2	8	4**	2,8
Monoterapiya	KML	15	2	10	3**	3,3
Vrs+Ara-S	KML	3	-	2	1**	2,9
İntensiv terapiya	KLL	8	-	-	8*	0,4
	KML	14	-	-	14*	0,7

Qeyd: * - sitostatik terapiyaya qədər; ** - sitostatik terapiya fonunda - remissiya - klinik hematoloji (2 xəstədə), klinik (5 xəstədə)

Cədvəldən görüldüyü kimi, istər KLL, istərsə də KML xəstələrdə ahıl yaşda bütün sxemlər üzrə müalicə effektiv deyildir. KT qəbul edən xəstələrin orta yaşama müddəti 2,9 aydan 4,2 aya qədər olmuşdur.

Belə ki, 4-6 həftəlik proqramla 11 xəstə müalicə olunmuş, bunlardan 3 - remissiya, 6 - rezistentlik müşahidə olunmuş, 2 xəstə isə müalicənin gedişində vəfat etmişdir. Xəstələrin orta yaşama müddəti 4,2 ay (3,2 aydan 9,1 aya qədər) təşkil edir. «7+3» və «5+2» sxemləri üzrə isə 14 xəstə müalicə olunmuşdur. Bunlardan 2 - remissiya, 8 - rezistentlik müşahidə olunmuş, 4 xəstə isə müalicənin gedişində vəfat etmişdir. Xəstələrin orta yaşama müddəti 2,8 ay (1,3 aydan 4,5 aya qədər) təşkil edir. Monoterapiya isə 15 xəstədə tətbiq olunub. 2 xəstədə remissiya, 10 xəstədə rezistentlik müşahidə olunmuş, 3 xəstə isə müalicə fonunda vəfat etmişdir. Xəstələrin vəfat etməsinin başlıca səbəbləri ürək-damar, tənəffüs çatışmazlığı və baş beyinə qansızmaları olmuşdur.

Göstərilən xəstələr qrupunda əksər hematoloqlar tərəfindən qəbul olunmuş «sadə» risk faktorları hesab olunan və xəstəliyin debiyutu kimi başlanmış göstəricilər: leykositlərin, trombositlərin sayı, blast hüceyrələrin faizi və infeksiya ağırlaşmalarına və orqanomeqaliya görə təhlillər aparılmışdır (cədv.2).

Ahıl yaşlı xəstələrdə müalicənin nəticələrinə nəzər yetirdikdə, «sadə» risk faktorları xəstələrin əksəriyyətində müşahidə olunmuşdur. Xüsusən də orqanomeqaliya və infeksiya ağırlaşmalar üstünlük təşkil edir.

Onu da qeyd etmək lazımdır ki, ahıl yaşlı xəstələrdə xəstəliklərin əlamətləri tədricən əmələ gəlmiş, diaqnozun qoyulması və müalicəsinin başlanmasına qədər xeyli vaxt keçmişdir. Bu vaxta qədər isə xəstələrə müxtəlif istiqamətli müalicələr, eləcə də hormonal terapiya aparılmışdır. Bu isə blast hüceyrələrin orqanizmdə daha çox artmasına və daxili orqanların fəaliyyətinin pozulmasına sə-

Cədvəl 2. Ahıl yaşlı xəstələrdə «sədə» risk faktorları və müalicənin nəticələri

Xəstələr qrupu	Leykositlərin sayı $>30 \times 10^9/l$	Trombositlərin sayı $>50 \times 10^9/l$	Blast hüceyrələrin sayı $>70\%$	İnfeksiyon ağırlaşmalar	Orqanomeqeliya
Remisiyaya çıxan xəstələr $n=7$	2	3	1	2	3
Rezistent xəstələr $n=26$	16	19	12	14	18
Vəfat edən xəstələr $n=32$	17	21	23	16	24

bəb olmuşdur.

Ahıl yaşlı xəstələrdə KT zamanı aqranulositoz vəziyyətinin uzun müddət (2 həftədən artıq) davam etməsi, kimyəvi preparatların təsirindən ürək-damar, tərənffüs və sidik ifrazı sistemi tərəfindən müxtəlif ağırlaşmaların əmələ gəlməsi də müəyyən edildi. Göstərilən halların aradan qaldırılması üçün lazım olan hemokomponent terapiyanın lazımı həcmdə aparılmaması, koloniyastimuləedici preparatların çox az istifadə olunması KT intervallarının dəyişdirilməsinə, bu isə sümük iliyyində blast hüceyrələrinin repopulyasiyasına səbəb olmuşdur və həmin xəstələrdə KT davamlılıq müşahidə olunmuşdur.

Beləliklə, apardığımız tədqiqatın nəticəsində oldu etdiyimiz faktları ümumiləşdirərək, ahıl yaşlı xəstələrdə müalicənin effektivliyini ilə əlaqədar aşağıdakı səbəbləri aşkar etdik: 1) sitostatik dərman preparatları yaşlı orqanizmin sümük iliyyində blast hüceyrələrinə təsir etmir və ya az təsir edir; 2) ahıl yaşlı xəstələrin sümük iliyyində KT təsirindən yaranmış hipoplaziya dövrü uzun davam edir və bu da əksər hallarda blast hüceyrələrinin repopulyasiyası ilə müşahidə olunur; 3) ahıl yaşlı xəstələrə dərman preparatlarının toksik təsiri və meydana çıxan ağırlaşmaların vaxtında korreksiya olunmaması; 4) KT təsiri ilə əlaqəsi olmayan əmələ gəlmiş ağırlaşmalar (infeksiyon, qanaxma, orqan çatışmazlığı); 5) xəstələrin uzun müddət hematoloji klinikalardan kənar saxlanması, diaqnozun vaxtında verifikasiya olunmaması və KT başlanılmaması; 6) xəstələrin müalicəsi üçün zəruri olan şəraitinin (qan komponentlərinin, koloniyastimuləedici faktorların azlığı, steril boksların, sanitariya gigiyenik vəziyyətinin) olmaması.

Bu göstərilən səbəblər bir daha təsdiq edir ki, ahıl yaşlı xəstələrin KL müalicəsi zamanı müşahidə olunan hər bir subyektiv və obyektiv dəyişikliklər, kompleks müalicənin nəticələrinə prinsipial təsir göstərərək, həkimdən böyük ixtisas bacarığı tələb edir. Sitostatik dərman preparatlarının ahıl yaşlı xəstələrin orqanizminə daha çox toksik təsir göstərməsini nəzərə alaraq, aşağıdakı ən vacib farmakokinetik faktorlara diqqətli olmaq lazımdır:

- yaşlı şəxslərdə mədənin evakuator funksiyasının pozulması və bağırsaqlarda qan təchizatının dəyişməsi sitostatik preparatların sorulmasında müxtəlifliyə səbəb olduğuna görə dərmanların per os qəbulu zamanı onun qan plazmasında miqdar səviyyəsini söyləmək çətin olur;
- dərman maddələrin plazma ilə birləşmə qabiliyyətinin azalması preparatın «sərbəst» miqdarının artmasına və toksikliyin yüksəlməsinə səbəb ola bilər;
- dərman maddələrinin metabolizminin və onların orqanizmdən xaric olması bilavasitə qaraciyər və böyrəklərin funksional aktivliyindən asılıdır və hər iki orqanın bu xəstələrdə zədələnmə ehtimalı böyükdür.

KL müalicəsində lazımi effektin alınmasında KT ilə birlikdə köməkəedici terapiyanın da rolu olması şübhəsizdir. Bunun effektivliyini təmin etmək üçün yaxşı məlumatlandırılmış, yüksək ixtisaslı həkim, orta tibb heyəti, mikrobioloji laboratoriyalarla sıx əlaqəli, geniş seçimli qan preparatlarının və xəstələrin aparılmasında ən mühüm punktları bilən həkim heyətinin olması zəruridir.

Beləliklə, apardığımız tədqiqatın nəticəsində məlum oldu ki, ahıl yaşda KML xəstələrə daha çox rast gəlinir. KT başlamamışdan əvvəl xəstələrin funksional vəziyyətini qiymətləndirmək və stabiləşdirmək lazımdır. KT ahıl yaşlı xəstələrdə standart proqramlarla aparılması hepatotoksik, kardiotoksik və nefrotoksik təsir ilə əlaqədar qəbul edilməzdir. Ona görə də KT sxemlərinin tətbiqində sitostatik dərmanların reduksion dozalarından istifadə olunmalıdır. Ahıl yaşlı xəstələrdə KT proqram-

larının seçilməsi prinsipləri mübahisəli məsələlərdən olduğu üçün alternativ müalicə sxemləri və yeni KT proqramlarının işlənməsi zəruridir.

ƏDƏBİYYAT

1. Karimov A.Ə., Əlimirzəyeva Z.X., Mahmudov M.S. - «Hematologiya və transfiziologiyanın aktual problemləri». İlk məsələ, Bakı, 1999, s.95-101; 2. Владимирская Е.Б., Кисляк Н.С., Румянцев А.Г. - Гематол. и трансфузиол., 1998, №6, с.3-7; 3. Денкэма Д.М., Чапарина И. - В кн.: Болезни крови у пожилых, М., 1989, с.240-249; 4. Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б., Кисляк Н.С. и др. - Педиатрия, 1997, №4, с.4-9; 5. Савченко В.Г., Пировичипцова Е.Н. - В кн.: Лечение острых лейкозов, М., 2004, с.14-16; 6. Хайдурова И.Л., Чагорова Т.В., Савченко Р.П. - Клинико-лабораторная диагностика, 2002, №10, с.15; 7. Baker S., Markowitz S. - Science, 1990, v.249, p.912-915; 8. Yapanum Y. - Blood, 1997, v.89, p.1845-1853; 9. Preisler N. - Blood Cells, 1982; v.8, №3, p.585-602.

Summary

REGARDING THE REASONS OF INEFFECTIVENESS OF TREATMENT OF AGED PATIENTS SUFFERING FROM LEUKEMIA

A. Karimov, M. Mahmudov

In 1996-2002 years 65 aged patients had taken inpatient treatment in the Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology. For 43 of them the chemotherapy programs in the form of standard schemes and monotherapy were carried out using the reduction doses of chemicals. The remission was observed in 7 patients of 43 ones who received chemotherapy, 26 patients were resistant, and 32 patients died against the background of chemotherapy. Some unwanted conditions that appeared during the treatment process: the lack of hemocomponent therapy and colony stimulator factors, no sterile conditions.

The necessity of alternative treatment and preparation of new programs was found to increase the effectiveness of treatment.

YENİYETMƏLƏRDƏ KƏSKİN LİMFİBLAST LEYKOZUN PROQRAMLİ TERAPİYASI

İ.Ə. Bağirov

B.Ə. Eyvazov ad. ET Hematologiya və Transfiziologiya İnstitutu, Bakı ş.

Kəskin limfoblast leykoz - uşaq və yeniyetmələr arasında ən çox yayılmış bədxassəli xəstəliklərdən biridir. Bu yaş dövründə leykozun limfoid variantı bütün şiş xəstəliklərinin 20%, bütün leykozların isə - 85% təşkil edir [25]. 15-19 yaşlılar arasında isə KLL ümumi onkoloji xəstəliklərin 6% təşkil edərək, 7-ci yeri tutur [3].

Linfoblast leykozun müalicəsinə ilk sayılır metatreksat (1948 ildə), sonra isə - qlükokortikoidlər, antipurinlər və vinkristin preparatlarının tətbiqi ilə başlandı. Bu isə xəstələrdə qısa müddətli remissiyanın əldə olunmasına gətirib çıxardı. Bu halda blast hüceyrələrinə qarşı rezistentliyin baş verməsi residivlər nəticəsində pasientlərin ümumi yaşama müddətini artırmamışdır [2].

1970-ci illərdə kombinasiyalı kimyoterapiyanın tətbiqi uşaqlarda 50%, yaşlılarda isə - 25-30% 3-illik residivsiz yaşamasına səbəb oldu [1,5]. XX əsrin sonunda isə dezintoksikasiya metodlarının, infeksiya ağırlaşmaların profilaktikası, yeni sintez olunmuş sitostatik preparatların kombinə şəkildə tətbiq edilməsinə və yeni proqramların işlənilib, praktikada geniş istifadə olunmasına imkan verdi.

KLL blast hüceyrələrinin heterogenliyinin molekulyar-genetik və immunoloji metodlarının istifadəsi isə bu xəstələrdə risk qruplarının müəyyənləşdirilməsinə və xəstəliyin subvariantlarının differensiasiyalı terapiyasını hazırlamağa imkan verdi [19,21].

BFM (Berlin-Frankfurt-Münster Group) və CCG (Children's Cancer Group) onkoloji qruplar 1970-ci ildə uşaqlarda kəskin LL müalicə effektivliyinin öyrənilməsi üzrə ilk multimərkəzli tədqiqatları aparmağa başladılar. 80-ci ilin ortalarında Almaniyada yaşlılar üçün kooperasiyalı işlərin aparılması təşkil olundu. Son 20 ildə isə Avropa, Amerika, Yaponiya, Skandinaviya ölkələri, Avstraliyada uşaqlar və böyüklərdə KLL terapiyasının effektivliyini öyrənmək üçün çoxsaylı tədqiqat mərkəzləri yarandı.

Əgər bu tədqiqatların aparılmasına qədər KLL pasientlərin orta yaşama müddəti sistemli PKT və neyroleykemiyanın profilaktikası hesabına 1,5-3 ilə bərabər idisə, 90-cı ildə 20 iri xarici mərkəzlərin məlumatına görə, bu bələdan tam sağalma 80% təşkil edir [7,20,23].

Cədvəl 1. Uşaqlarda KLL müalicəsinin nəticələri

Tədqiqat apararı qrup	Tədqiqat illəri	Xəstələrin sayı	Yaş	5 ildən çox Yaş 78±1,0ama
ALL-BFM-90	1990-1995	2178	0-18	78±1,0
CCG-1800	1989-1995	5121	0-21	75±1,0
CoALL-92	1992-1997	538	1-18	76,9±1,9
DFC protocol 91-01	1991-1995	377	0-18	83±2,0
NopHo ALL-92	1992-1998	1143	0-15	77,6±1,4
SSCRH XIII	1991-1998	412	0-18	79,4±2,3

Cədvəl 2. Yaşlılar arasında KLL müalicəsinin nəticələri

Müəllif	Ölkə, il	Xəstələrin sayı	Orta yaş	Tam remisssiya, %	Orta yaşama müddəti (aylar)
Hoelzer	Almaniya, 1988	368	25	74	28
Hussein	ABŞ, 1989	168	28	68	18
Linker	ABŞ, 1991	109	25	88	28
Mandelli	İtaliya, 1992	541	30	80	Məlumat yoxdur
Larson	ABŞ, 1995	197	32	85	36
Kantarjan	ABŞ, 1995	128	39	91	36
Fiere	Fransa, 1998	511	33	76	18

Tədqiqatlar göstərir ki, yaş qrupundan asılı olaraq, KLL müalicə nəticələri müxtəlifdir. Belə ki, 2 yaşına qədər olan müddət ən pis proqnozistik göstəricilərdəndir. Digər çoxsaylı məlumatlara görə, əgər 2-10 yaş arasında standart risk qrupunda xəstələrin yaşaması 91,6% təşkil edirsə, 10 yaşdan yuxarı bu göstərici əhəmiyyətli dərəcədə enmiş olub, 72% bərabərdir. Ən pis nəticələr 15-19 yaşlı yeniyetmələr arasında qeyd olunur. Bu şəxslərdə 5-illik yaşama müddəti 35% yuxarı olmur. SEER qrupunun məlumatlarına görə, 15-19 və 20-24 yaşlılar arasında müalicənin nəticəsi 5-9 yaşlılardan 2 dəfə, 10-14 yaşlılardan isə - 1,5 dəfə azdır [10,11,12].

Cədvəl 3. KLL xəstələrin yaşama müddəti

Yaş qrupu	5-illik yaşama
5-9	81%
10-14	68%
15-19	49%
20-24	44%
25-29	40%
30-34	23%

SEER-in məlumatları [15].

Cədvəldən görüldüyü kimi, yeniyetmələr arasındakı ümumi yaşama müddəti, 5-9 yaşlılara nisbətən, 2 dəfə azdır. Ümumiyyətlə, 16-21 yaş KLL xəstələnməmiş yeniyetmələrin müalicə nəticələri haqqında statistik məlumat çox azdır. Bunun səbəbi bu xəstələrin müəyyən hissəsinin yaşlı və ya uşaq kontingentlərinə daxil edilməsidir. Dərc edilmiş materiallara görə, uşaqlar üçün istifadə olunan proqramlı terapiya yaşlılar üçün tətbiq edilən müalicədən 2 dəfə effektivdir. Düzdür, bu nəticələr, müxtəlif tədqiqatçıların məlumatına görə, fərqlidir. Məsələn, CCG qrupunun 1989-1995-ci illərdə 16-21 yaşlı 196 xəstənin 6 ildən yuxarı yaşaması 64% bərabər olduğu halda, digər müəlliflərin məlumatına görə, 16-21 yaşlı 103 xəstəyə tətbiq edilən standart müalicə sxemləri nəticəsində 6 ildən yuxarı yaşama müddəti 38% təşkil edir. Ümumiyyətlə, yaşlılar arasında 25-35 yaş qrupunda ən yüksək terapevtik nəticə əldə edilmişdir. Prednizolon, Vinkristin, antrasiklinlər, L-asparaginaza və siklofos-

fən kombinasiyalı müasir aqressiv-induksion rejim yaşlılarda tam remissiyaya çıxmanı 60-90% yüksəltmişdir. Ancaq residivsiz 3-illik yaşama bu qrup xəstələrin 1/3 qeyd olunur [10,16,22].

1990-cı illərdə Rusiyada BMF proqramına edilmiş modifikasiya əsasında yaradılmış BMF 90 m-protokolunun tətbiqi uşaqlar arasında 5 ildən çox residivsiz yaşama 67,1% təşkil etmişdir (protokolda II doza metatreksatın dozası 5,0 q_r/m² 1 q_r/m² endirilmişdir). Sonrakı tədqiqat işləri göstərdi ki, yeni yaradılmış KLL MB-91 proqramı az toksiklikli, iqtisadi cəhətdən rentabelli, terapevtik effektivliyi yüksək olmaqla ambulator şəraitdə tətbiq edilməsi mümkündür.

Multimərkəzləşdirilmiş tədqiqatların üstünlüyü ondan ibarətdir ki, müayinələr aparılan zaman perspektiv və çətin çıxılmaz hallarda terapiyanı korreksiya etmək imkanı verir. Belə ki, 1980-84-cü illərdə MRC UKALL VIII (İngiltərə) qrupu induksiya terapiyasına 2 əlavə qanomisin əlavə etməklə, residiv riskini əhəmiyyətli dərəcədə azaltmağa nail olmuşdur [6,26]. Bu intensivləşmə induksiya fazasında yüksək hematoloji toksiklik və letallıqla (xəstələrin 5% dərin mielosupressiya fonunda müxtəlif lokalizasiyalı infeksiyon ağırlaşmadan vəfat etmişdir) xarakterizə olunmaqla, ümumi yaşama müddəti, digər nəticələrdən, 10% yüksək olmuşdur. Bu qrupun növbəti tədqiqat işləri (1985-89-cu illər) 2- və ya 3-illik saxlayıcı terapiyaya həsr olunmuşdur. Belə ki, 3-illik saxlayıcı terapiya residivlərin sayını azaltmaqla yanaşı, infeksiyon ağırlaşmalardan baş verən ölümün artmasına səbəb oldu. Ümumiyyətlə, protokollara daxil edilən infuzion terapiya induksiya dövründə letallığı 2% qədər azaldı [26].

Yeniyyətlərdə, uşaqlara nisbətən, KLL leykozun müalicə effektivliyi təkə terapevtik protokolların seçilməsində deyil, həmçinin bu yaş dövründə olan xəstələrdə leykozun formalaşması, bioloji xüsusiyyəti gedişindən çox asılıdır. Tədqiqatçıların fikrincə, yeniyyətə və yaşlıların leykozundan fərqli olaraq, uşaqlarda bu patologiyanın xüsusi etiopatogenetik inkişaf mexanizmi mövcuddur. Bildiyimiz kimi, etiopatogenetik meyarlar remissiyaya çıxma, rezistentlik, erkən və gecikmiş residivlər kimi bioloji proseslərdə əsas rol oynayır.

Cədvəl 4. Yaşlılarda KLL müalicəsinin nəticələri [5,9,13,14]

Tədqiqatçı qrup	İl	Xəstələrin sayı	Remissiya, (%)	3 il və daha çox residivsiz yaşama, (%)
Cənubi-qərb onkoloji qrup (SWOG 2)	1989	168	68	30
Amerika (MDACC 3)	1990	105	84	34
Argentina (GATLA 5)	1991	145	78	34
Yaponiya (JALSG 6)	1991	117	81	30
İsveç (Swedish ALL 7)	1991	113	77	-
Cancer and Leukemia GroupB	1991	277	64	29
CALGB 80118	1991	164	64	18
CALGB 85139	1995	197	85	30
CALGB 21				
Avropa (EORTC 10)	1992	106	74	40
İngiltərə+İtaliya (L+B+V 11)	1992	212	71	32
Fransa (FGTALL 13)	1993	573	76	32
Almaniya G MALL 0114	1993	3 68	74	35
Almaniya GMALL 0214	1993	562	75	39
İngiltərə UKALL 1x15	1993	266	68	22
Danimarka (HOVON 17)	1994	130	74	26
İtaliya (GIMEMA 22)	1996	358	79	25
İngiltərə (MRC-UKALLXA)	1997	618	82	28
Avropa (MRC/ECOG)	1999	920	89	-
Almaniya (GMALL 05193)	2001	1163	83	-
İtaliya (GIMEMA 0288)	2002	794	82	29

Uşaqlar arasında aparılan epidemioloji tədqiqatlar bu dövrdə KLL əmələ gəlməsində irsi genetik pozğunluqların (Daun sindromu), hamiləlik zamanı şüalanma, Somatotrop hormonun hamiləlik döv-

ründə ifrat olması rol oynayır, yeniyetmələr arasında ətraf mühitdə baş verən mutagen xarakterli radiasion fonda toksiki amillər mühüm rol oynayır. Bu amillər arasında ximikatlardan, müxtəlif dərman preparatlarının, neft və onun məhsullarının rolunu qeyd etmək lazımdır [4,17,18].

Son vaxtlar uşaqlar və yeniyetmələrin KLL terapevtik effektivliyi inisial amillərin rolu kimi işıqlandırılır. Belə ki, uşaqlara nisbətən, yeniyetmələrdə leykositoz ($L > 50,0 \cdot 10^9/l$), T-hüceyrəli immunofenotip, pH-pozitiv göstəricilərlə xarakterizə olunur. Yaşlılardan fərqli olaraq, TEL-AML-1 translokasiyası az, hiperdiploidlik isə - çox təsadüf edilir.

Tədqiqatlar göstərir ki, uşaqlara nisbətən, terapiyaya erkən cavab yeniyetmələr arasında az olur. Bu amilin səbəbi 10 yaşdan yuxarı uşaqlarda blastların sitostatiklərə qarşı yüksək davamlılığı ilə izah edilir.

Yeniyetmələr arasında KLL ümumi yaşamanın az olması səbəblərindən biri də bu xəstələr üçün bu günə qədər konkret müalicə protokollarının işlənib hazırlanmamasıdır. Baxmayaraq ki, 20 il bundan əvvəl yeniyetmə onkologiyası spesifik dissiplina kimi qəbul edilmişdir. Yeniyetmə və gənc yaşlı KLL xəstələr üçün hazırlanmış protokollar və müalicənin effektivliyi iki tədqiqat qrupun: BMF və CCG tərəfindən ətraflı tədqiq olunmuşdur. Təhlil nəticəsində müayinə olunan bu yaş qruplarında terapiyaya yanaşma metodları, müalicəyə cavab, xəstəliyin gediş xüsusiyyətləri öyrənilmiş, risk qrupları seçilmişdir.

CCG 105, 106 və 123 tədqiqatlarında 21 yaşa qədər KLL xəstələrin müxtəlif risk kriteriyaları ilə 3 protokolun terapevtik effektivliyi öyrənilmişdir.

1. standart sxemlərlə induksiya və konsolidasiyanın terapiyası;
2. BMF 76-79 rensiminin yüksək dozalı metatreksat (15 qr/m^2) və leykovorin istifadə etməklə;
3. New York (A-BFM) protokolu (burada reinduksiya) rekonsolidasiya tsiklini yüksək dozada vinkristin, L-aspariginaza, steroidlər, leykovorinsiz metatreksat terapiyanı 1-ci ilində.

Müalicə nəticəsində 16-21 yaşlı 143 xəstənin 95,1% tam kliniki-hematoloji remissiya, 59% - 10 ildən çox residivsiz yaşama əldə olunmuşdur. Bu tədqiqatlar kranial şüa terapiyanın istifadəsinin yaxşı proqnostik göstərici, SM-BFM və New-York protokolların intensivləşdirilməsinin üstün olmasını göstərdi. CCG 105 qrupunun apardığı analizlər digər neqativ əlamətlər olmadan, bu yaşlı yüksək risk qrupuna daxil edilməsini təklif edir [8,24]. Ümumiyyətlə, terapiyanın intensivləşdirilməsi yüksək risk qrupuna daxil olan müalicəyə xəstələrdə erkən (xüsusi 8-ci günü) cavab alınması ilə nəticələnmişdir.

Aparılan elmi tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, mülayim kimyaterapiya alan xəstələrin yaşama ehtimalı çox azdır, əksinə, terapiyanın intensivləşdirilməsi tam sağalmaq üçün yüksək şans verir.

Göründüyü kimi, yeniyetmələrdə KLL gedişinə, protokollu terapiya effektivliyinin öyrənilməsinə, neyrolykemiyanın profilaktikası və terapiyasına, rezistentliyin inkişafı və residivlərin baş verməsinə həsr edilmiş tədqiqatların az saylı, bəzi hallarda isə - zidd nəticəli olması bu problemin konkret öyrənilməsi zərurətini qoyur.

ƏDƏBİYYAT

1. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. М.: Медицина, 1990, 272с.; 2. Савченко В.Г., Паровиченкова Е.Н., Исачев В.Г. и др. - Тер. Архив, 2001, №7, с.6-15; 3. Bleyer A. - Pediatr Clin N. Am., 2002, v.49, p.1027-1042; 4. Borowitz M., Carroll A., Camitta B. - J Clin Oncol., 1998, v.16, №8, p.2854-2863; 5. Clarkson B., Gaynon J., Little C. et al. - Hematol. Blood Transfus., 1990, v.33, p.397; 6. Eden O., Lilleyman J., Richards S. et al. - Br. J Haematol., 1991, v.78, p.187-196; 7. Felix C., Lange B., Chessels J. - Education Program Book, 2000, p.285-302; 8. Gaynon P., Steinherz P., Bleyer W. et al. - J Clin. Oncol., 1993, №11, p.2234; 9. Hoelzer D. - Semin Haematol., 1999, v.31, p.1-15; 10. Hoelzer D., Thiel E., Löffler H. et al. - Blood, 1988, v.71, №1, p.123-131; 11. Hurwitz C., Silverman L., Schorin M. et al. - Cancer, 2000, v.88, p.1964-1969; 12. Kantarjian H., O'Brien S., Smith T. et al. - J. Clin. Oncol., 2000, v.18, p.547-561; 13. Larson R., Dodge R., Burns C. et al. - Blood, 1995, v.85, №8, p.2025-2037; 14. Lhessma-Gonalons M., Pavlovsky S., Santarelli M. et al. - Ann. Oncol., 1991, №2, p.33; 15. Nachman J. - Hematology, 1999, p.82-87; 16. Nachman F., Heim S. - Cancer, 1992, №5, p.57-66; 17. Pui Ch. - Curr Opin Hematol., 1996, v.3, №4, p.249-258; 18. Pui CH. - Curr Opin Oncol., 2000, v.12, №1, p.3-12; 19. Pui C-H., Evans W. - J Clin. Oncol., 1999, v.17, p.438-440; 20. Pui C-H., Evans W. - N. Engl. J Med., 1998, v.339, p.605-615; 21. Reaman G., Spoto R., Sensel M. et al. - J Clin. Oncol., 1999, v.17, p.445-455; 22. Rivera G., Pui C-H., Santana V. et al. - Cancer, 1993, v.71, p.3400-3405; 23. Schrappe M., Reiter A., Ludwig W. et al. - Blood, 2000, v.95, p.3310-3322; 24. Smith M., Arthur D., Camitta B. et al. - J Clin. Oncol., 1996, v.14, p.18-24; 25. Stiller C., Bunch K. - Br. J Cancer, 1990, v.62, p.806-815; 26. Stiller C., Eatock E. - Arch. Dis. Child., 1999, v.81, p.202-208.

**RESULTS OF NEUPOGEN APPLICATION PATIENT WITH LYMPHOMAS
TREATED WITH ANTITUMOUR CHEMOTHERAPY**

This paper presents the results obtained in 20 patients with Hodgkin's lymphoma and 15 patients with non-Hodgkin's lymphoma.

All patients took injection of neupogen (filgrastim, G-CSF) in doses 30 MU before beginig of treatment.

Leucocytes quantity calculation in the blood was performed with routine microscopic metod. Quantitation of this cells was made for 3 time: before taking G-CSF, a day after the last taking of G-CSF and a day after treatment.

Jadging by the difference between the first, the second and the third values of leucocyte amounts in patients who took and did not take G-CSF we had determined the ability of this drug positively influence on leucopenia induce of the myelodepressive action of the chemotherapy.

The comparative analysis of the leucocyte calculation results in patients who took G-CSF as the addition to the treatment and in patients who did not take one had demonstrated that G-CSF taking generally can arise the leucocyte amount in the blood.

These data we understood as the evidence of the real ability of G-CSF taking to prevent the leucocytopenia development after antitumour chemotherapy.

O.F.FARAJEV, A.Y.ALIYEV, R.A.HUSEINOVA
Oncological research center, Baku

RESULTS OF BACTERIOLOGICAL EXAMINATION OF ONCOLOGIC PATIENTS

The aim of this assay was determination of chartacter of pathogenic microflora of upper respiratory ways at patients with malignant tumors of jaw-facial localisation.

60 patients with malignant tumors staying at the departments Oncological research center underwent bacteriological examination. In all cases the examinations were initiated with increasing of body temperature or occuring of signs of bacterial intoxication (in some cases patients undergone surgical operation had suppuration in wounds). Mucous discharge from tracheostomic tubes, sputum and other contents of low respiratory tract had been used as a material for examination. Investigations were performed with usage of traditional bacteriological mediums. Pathogenity of isolated bacteria was determined with registration of hemolytic, fibrinolytic and lecithinase activities only.

Identification of isolated bacteria demonstrated following: materal from all patients contained Staphylococcus ssp. About 45% patients were infected by Stretococcus ssp, 25,0% - Pneumococcus, 20,0% - E.coli, 10,0% - Pseudomonas, 8,3% - Proteus and 25,0% - Candida ssp. It must be noted Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa и E.coli were isolated only at patients undergone surgical operations. Among 26 cultures of Staphylococcus 19 belonged Staph.aureus and 5 belong Staph. Epidermidis. 2 cultures were low pathogenic. All 11 culture of Streptococcus belonged Strep. hemolytic and had pathogenic activity.

Thus data obtained demonstrated that main part of bacteria isolated from above mentioned groupe of patients was presented with pathogenic coccus microflora.

V.T.MAMEDOV
Oncological research center, Baku

**SIDE-EFFECTS DURING AND AFTER THERAPY WITH ALPHA-INTERFERON
REGISTERED AT CHILDREN WITH LYMPHOMAS AND SUBCLINIC HEPATOPATIES**

The application of alpha-interferons (IFN) in any patients are usually accompanied with different side-effects.

We have registered and calculated percentage of some side-effects at children with lymphomas ($n=6$) who were under our observation. Half of children groupe had biochemical signs of subclinic hepatopasties (SHP): increasing activity of aminotransferases, gamma-glutamyltranspeptidase and alkaline phosphatase. All children underwent therapy with IFN alfa-2a (Roferon A) and IFN-2b (Intron A) 3 Mio 3 times per week for minimum 2 weeks.

The analysis of our results has shown, that by spectrum of the early side-signs during therapy with the Intron-A and Roferon-A had not essential differences among themselves. The most frequently in both cases was marked flu-like syndrome. Paracetamol administration more easier, more often and quick cured hypertermic reaction in case of Roferon-A introduction, than in Intron A administration.

Transient leukopenia occurred in about one third of the children. Thrombocytopenia and decreased hemoglobin was less frequently seen. Decreased hemoglobin and hematocrit occurred rarely. Recovery of severe hematological deviations to pretreatment levels usually occurred within 1 to 2 weeks after stopping treatment. Similar picture was marked during mialgia, chill which were marked rarely, and also were weak and disappeared quickly. And, at last, it is necessary to note, that expressivity of the flu-like syndrome and some of its symptoms was greatest after 1-st injection of the both drugs. In that time, in case of Intron A injection hypertermia was marked in several infants after 4th injection, but in case of Roferon-A injection only in little part of patients.

Compeareing the registration frequency of side-effects manifestation at children with biochemical signs of SHP and children without one demonstrated the absence of statistically substantivial difference between these two groupes children.

Stated above, in spite of small patients selection, allows to make the preliminary conclusion that in comparable efficiency of the Intron A and Roferon A, the last one differs by more rare and less expressive side-signs.

L.P.MAMEDOVA

Azerbaijan medical university, Baku

XRONIKA – CHRONICLE – ХРОНИКА

ПОЗДРАВЛЕНИЕ



Алиев Сабир Гашиам оглы родился 8 июля 1929 года в г.Туз Азербайджанской ССР.

После окончания в 1954 г. АМИ им.Н.Нариманова по 1956 г. работал врачом-педиатром, а с 1956 г. – врачом-рентгенологом в медсанчасти Нефтеперерабатывающего завода в г.Красноводск.

В 1959 г. поступил в клиническую ординатуру по специальности "рентгенология" в НИИ рентгено-радиологии. После окончания клинической ординатуры в 1961 г. был зачислен в аспирантуру по специальности "рентгенология" и откомандирован в Ленинградский институт онкологии, где в марте 1965 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию "Рентгенологическая и морфологическая характеристика опухолей и опухолеподобных процессов проксимальной трети плечевой кости".

С конца декабря 1964 г. был зачислен младшим научным сотрудником, а с декабря 1966 г. – старшим научным сотрудником НИИРРО.

В июне 1970 г. С.Г.Алиев избирается руководителем рентгено-диагностического отделения института, а с декабря 1986 г. по настоящее время – старшим научным сотрудником рентгено-диагностического (ныне лучевой диагностики) отделения.

Коллектив сотрудников Онкологического научного центра и научное общество рентгенологов и радиологов Азербайджана горячо поздравляет юбиляра и желает ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в его благородном труде.

ИНФОРМАЦИЯ

30 мая 2005 г. комиссия экспертов VIII Международного конгресса ЮНЕСКО по экологии и энергетике за цикл многолетних совместных научных исследований в области изучения патогенеза вирусного гепатита В приняла решение о присуждении Специальной премии и Золотой медали "For development of sciences" (За развитие науки) профессору М.К. Мамедову (Азербайджанская Республика) и профессору М.И. Михайлову (Российская Федерация).

MÜHAZİRƏLƏR – LECTURES – ЛЕКЦИИ

О ПРОБЛЕМЕ ИНФЕКЦИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

М.К. Мамедов

Онкологический научный центр, г. Баку

Для онколога инфекции представляют собой интерес с трех точек зрения: 1) как потенциальные факторы, играющие этиопатогенетическую роль в возникновении опухолей, 2) как причина патологических процессов, клинически имитирующих злокачественные опухоли (ЗО) и 3) как факторы, лежащие в основе возникновения интеркуррентных заболеваний, развивающихся у больных ЗО и лейкозами. И, если изучение инфекций, с позиций первой точки зрения, представляет собой весьма важную задачу, имеющую сегодня, в основном, теоретический интерес, а второй аспект имеет лишь диагностическое значение, то всестороннее изучение особенностей распространения и течения, а также разработка эффективных способов лечения и профилактики интеркуррентных заболеваний инфекционной этиологии является многогранной по содержанию клинической задачей, имеющей серьезное утилитарное научно-практическое значение. С учетом последнего обстоятельства, в настоящей лекции мы попытались рассмотреть лишь важнейшие вопросы, касающиеся инфекций в онкологической клинике.

Для того, чтобы продемонстрировать значение инфекционных заболеваний в онкологической клинике, достаточно отметить следующее.

Сегодня, благодаря большим успехам в диагностике и лечении многих онкологических заболеваний, удалось добиться ощутимого повышения числа ремиссий и медианы выживаемости больных, а в ряде случаев и даже полного излечения пациентов. Однако, дальнейшее увеличение эффективности лечения и, в итоге, выживаемости онкологических больных лимитируется 3 группами факторов: 1) резистентностью опухолей к лечебным факторам и, главное, к противоопухолевым препаратам, 2) ограниченностью диапазона переносимости пациентами воздействия противоопухолевых лечебных факторов и 3) возникновением интеркуррентных заболеваний.

Как известно, одним из факторов, оказывающих ощутимое влияние на течение и прогноз онкологических заболеваний, является пре- и нитраморбидное состояние организма больных, которое в немалой степени детерминируется наличием у больных хронической патологии, по времени непосредственно предшествовавшей ЗО, а также присоединившихся к ЗО заболеваний, выступающих в качестве их осложнений. Эти и, главным образом, последние заболевания, в той или иной степени, способны: во-первых, оказывать определенное неблагоприятное воздействие на деятельность отдельных функциональных систем жизнеобеспечения и на организм, в целом, снижая его адаптационно-защитный потенциал и, во-вторых, лимитировать не только объем адекватной противоопухолевой терапии, но и, нередко, самую возможность ее проведения, вообще. Это, в итоге, отрицательно, причем, порой, весьма заметно, сказывается не только на качестве жизни больных, но и на характере течения онкологического заболевания и ухудшает его отдаленный прогноз в форме сокращения продолжительности жизни указанных больных. Именно поэтому своевременное выявление, лечение и профилактика сопутствующих заболеваний на современном этапе рассматривается как важнейшая и неотъемлемая часть всего комплекса лечебно-профилактических мероприятий, проводимых в онкологической клинике.

В этом смысле весьма важное самостоятельное для клинической онкологии значение имеют интеркуррентные (вторичные) инфекционные заболевания, которые широко распространены среди онкологических больных и, будучи одними из наиболее тяжелых осложнений неопластических процессов, выступают в числе ведущих причин отягощения состояния больных, а, зачастую, в числе непосредственных причин их гибели.

Затрагивая вопрос об инфекционных осложнениях онкологических заболеваний, следует отметить, что всю патологию инфекционной природы, отмечаемую у больных ЗО, можно условно разделить на две основные группы.

Первую группу составляют заболевания, развившиеся в результате реактивации и клинической манифестации инфекций, возбудители которых латентно персистировали в организме больных еще до возникновения основного заболевания. К ним относятся инфекции, вызванные, в первую очередь, убиквитарными вирусами из семейства *Herpes viridae*, а также инфекции, вызванные условно-патогенными бактериями и грибами (оппортунистические инфекции).

Ко второй группе относятся инфекции, возбудители которых проникли в организм больных уже в период развития онкологического заболевания. Классическим примером этих инфекций могут стать трансфузионные вирусные гепатиты, а также пиогенные (хирургические) инфекции. К этой группе относятся, так называемые, возокомиальные, или внутрибольничные, инфекции.

Рассматривая эти две группы инфекций у онкологических больных, нетрудно увидеть, что важнейшим условием развития инфекций первой, а частично, и второй групп является депрессия иммунологической реактивности и, в первую очередь, иммунологически обусловленной противинфекционной резистентности организма (ПИР). В этой связи, несомненно, интерес представляет собой вопрос об иммунодепрессии как факторе, способствующем развитию инфекционных осложнений, возникающих у онкологических больных.

Это обстоятельство побуждает кратко остановиться на основных причинах развития депрессии ИР у больных ЗО, каковыми являются: 1) опухолевый процесс, как таковой; 2) некоторые виды сопутствующей патологии, часто отмечаемой у больных ЗО и 3) группа причин, связанная с лечебными воздействиями и, прежде всего, противоопухолевого цитостатического лечения (ятрогенные причины).

Одна из важнейших причин развития депрессии ПИР - следствие патогенного действия ЗО на организм, реализуемого посредством 2 механизмов: локального действия (ЛД) и системного действия (СД). ЛД обусловлено местным деструктивным и компрессионным воздействием растущей ЗО и ее метастазов на органы и ткани, в которых развивается ЗО или которые соседствуют с ЗО. Изменяя структуру этих органов и тканей, ЗО может вызвать серьезные нарушения их функций. Клинически ЛД проявляется в виде 2 типов синдромов: компрессионно-обтурационных и деструктивно-перфоративных. Развитие первых может вызывать нарушения циркуляции и микроциркуляции крови, лимфы и ликвора и приводить к локальной гипоксии и гипотрофии тканей и снижению их резистентности к инфекционным агентам, к obstructии путей естественного пассажа биомасс (химуса, фекалий), биожидкостей и экскретов (желчи, мочи и др) и их стазу, способствуя созданию условий для размножения инфекционных агентов. Второй тип синдромов сопровождается повреждением естественных анатомических барьеров, нарушением морфофункционального соотношения органов и тканей. На этом фоне могут развиваться метаболические, а затем и иммунологические нарушения, включая депрессию ПИР.

Еще более важную роль в развитии депрессии ПИР играет СД ЗО, реализуемого посредством 3 основных механизмов: метаболически-дезинтегративного, секреторно-экскреторного и аутоиммунногенного. Результатом СД являются: а) развитие каскадно прогрессирующей дезинтеграции метаболизма, б) появление в организме вырабатываемых клетками ЗО, оказывающих мультикомпонентное негативное воздействие на многие функциональные системы организма и в) формирование выраженной предрасположенности к иммунопатологическим процессам. Не удивительно, что одним из важных последствий СД ЗО является прогрессирующее и проявляющееся в виде сопряженных между собой в различных сочетаниях нарушений функциональной активности разных типов иммунцитов и биологической активности различных гуморальных факторов иммунной системы, которые в итоге приводят к развитию депрессии иммунной системы, формирующейся по типу "метаболической иммунодепрессии".

Второй причиной депрессии ПИР могут стать часто отмечаемые у онкологических больных сопутствующие, как правило, предшествовавшие появлению ЗО хронические соматические заболевания, регулярно сопровождающиеся формированием иммунных нарушений (ожирение, сахарный диабет и другие эндокринопатии, а также аутоиммунные расстройства). Сюда же можно отнести и некоторые хронические, субклинически протекающие инфекционные заболевания, вызванные, в основном, широко распространенными вирусами (вирусы герпеса, цитомегалии, гепатитов В и С) и регулярно сопровождающиеся компенсированными до определенного момента и остающимися латентными иммунологическими нарушениями.

И, наконец, применение абсолютного большинства лечебных воздействий, используемых в клинической онкологии (лучевая терапия, химиотерапия и гормонотерапия), неизбежно, так или иначе, сопровождается супрессивным воздействием на иммунную систему. Последнее действие приобретает важное клиническое значение у больных теми ЗО, при которых лекарственное лечение или лучевая терапия являются основными методами лечения. В этих случаях важнейшей причиной депрессии ПИР становится лейкопения, точнее нейтропения, обусловленная цитостатическими воздействиями, и потому, нередко, называемая "цитостатической нейтропенией".

Таким образом, выше мы перечислили факторы, депрессивное действие которых на иммунную систему может суммироваться или даже потенцироваться и вызвать довольно глубокие нарушения функций иммунной системы и, в том числе, угнетение ПИР, что делает организм онкологических больных весьма уязвимым в отношении патогенного воздействия инфекционных агентов.

Необходимо отметить, что, будучи важнейшей основой для развития инфекционных осложнений, вызванная СД самого заболевания иммунодепрессия более выражена у больных онкогематологическими заболеваниями (лейкозами, лимфомами и миеломной болезнью), нежели у несравненно более многочисленной и более гетерогенной группы больных солидными ЗО (СЗО).

Заметим, что у больных СЗО реже встречается и цитостатическая нейтропения, поскольку эти пациенты, обычно, получают менее интенсивные и менее продолжительные курсы химио- и лучевого лечения. В то же время, больные СЗО имеют более высокий риск развития вторичных инфекций из-за, главным образом, ЛД ЗО повреждения покровных тканей и разнообразных по форме проявлений описанных выше синдромов (включая компрессионное действие на ЦНС и нервные пути и, как следствие этого, нарушение функций тазовых органов и других рефлексов), с одной стороны, и большего объема проводимых им инвазивных лечебно-диагностических процедур (хирургические операции, катетеризация сосудов и др.), с другой стороны. Поэтому общий риск развития вторичных инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ) не намного превышает таковой у больных СЗО.

Вместе с тем, как показывает клинический опыт, несмотря на сходство факторов риска инфекционных осложнений и видового состава их возбудителей в группах больных ОГЗ и СЗО, спектр инфекций, клинические особенности, диагностика и тактика их лечения могут иметь определенные различия не только между этими группами больных ОГЗ и СЗО, но и внутри каждой из этих групп.

Для лучшего понимания разнообразия инфекций и рациональной разработки стратегии их лечения, специфичных для различных групп СЗО, их рассмотрение удобнее начать с факторов риска развития инфекционных осложнений у онкологических больных.

Важнейшими факторами риска развития инфекционных осложнений у больных как СЗО, так и ОГЗ принято считать: наличие нейтропении и нарушений клеточного и гуморального иммунитета; проявления ЛД заболевания, приводящие к обструктивно-ретенционным состояниям; связанные с опухолевым ростом дисфункции ЦНС; различные медицинские манипуляции (включая переливание крови и ее компонентов), изменения состава микрофлоры, вызванные нерациональным использованием антибиотиков, а также некоторые и другие факторы (возраст, плохой интраморбидный фон и т.д.). Ясно, что при наличии у пациента нескольких факторов риска одновременно повышает риск развития инфекционных осложнений. Среди перечисленных факторов риска только нарушения клеточного и гуморального иммунитета, связанные с патогенезом основного заболевания, как правило, имеют значимый характер только у больных ОГЗ.

Характеризуя эти факторы риска, отметим, что одним из наиболее важных из них является наличие у больного нейтропении, поскольку именно нейтрофилы, обладающие выраженной фагоцитарной и бактерицидной способностью, формируют "первую линию" защиты организма от инфекций и являются исключительно важным элементом ПИР.

Нейтропения наиболее часто является следствием цитостатической химиотерапии (и, в том числе, гормонотерапии кортикостероидами) и реже - лучевой терапии. Известно, что некоторые противоопухолевые препараты могут ингибировать фагоцитоз, а другие - подавлять бактерицидную активность нейтрофилов. Лучевая терапия даже в небольших дозах способна также вызывать снижение бактерицидной активности нейтрофилов.

В то же время, нейтропения может иметь место и при опухолевом (метастатическом) поражении костного мозга, при использовании некоторых миелодепрессантных препаратов, а также после трансплантации костного мозга (ТКМ), или в результате апластической анемии. Считается, что частота развития и тяжесть течения вторичных инфекций обратно пропорциональны абсолютному числу нейтрофилов. Большинство инфекций и, в первую очередь, все тяжелые инфекции при нейтропении возникают при менее, чем 500 нейтрофилов в микролитре крови.

В период нейтропении наиболее частыми "фокусами" первичного размножения бактерий становятся ротовая полость (периодонт), ротоглотка, легкие, дистальный отдел пищевода, толстая кишка, перианальная зона и кожа. Наиболее часто у больных с нейтропенией выявляются кокки (*Staph. epidermidis*, *Staph. aureus*, *Str. alpha-hemolyticus*), палочки (*E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Kl. Pneumoniae*) и грибы (*C. albicans*, *C. nonalbicans*, *Aspergillus flavus* и *A. fumigatus*). Вместе с тем, около половины случаев инфекций при нейтропении могут вызываться "внутригоспитальными" штаммами микроорганизмов, не являющимися представителями нормальной эндогенной микрофлоры больного и отличающимися большими вирулентностью и/или резистентностью к большинству антибиотиков.

Важно, что у больных ЗО, имеющих сниженную реактивность, отмечается патоморфоз клинических проявлений инфекций и смазанность обычной симптоматики - в этих случаях, практически, всегда наиболее ранним признаком инфекции является лихорадка, появление которой на фоне нейтропении прини-

мается за признак развития у больного состояния, именуемого "фебрильной нейтропенией" и требующего безотлагательного начала интенсивной антибактериальной терапии.

Особо отметим, что на фоне нейтропении резко возрастает значение других факторов риска развития инфекционных осложнений и, в первую очередь, повреждения анатомических барьеров и развитие обструктивно-ретенционных состояний. При сочетании этих процессов с нейтропенией инфекционные осложнения могут быть вызваны даже малопатогенными микроорганизмами, а сами инфекции обретают агрессивность течения и склонность к генерализации, что, нередко, способствует быстрому развитию сепсиса и последующей гибели больного.

Нарушение клеточного иммунитета и, в первую очередь, практически любой дефект Т-лимфоцитов или мононуклеарно-фагоцитарной системы способствует повышенной предрасположенности больного к инфекции. Такой дефицит может быть проявлением основного заболевания при ходжкинской лимфоме и ЗО у ВИЧ-инфицированных больных, а также, к примеру, при длительной ремиссии острого лимфолейкоза, после ТКМ или других органов) может отмечаться и у больных ОГЗ и реже - у больных СЗО, как правило, после лучевой терапии и лечения цитостатиками. При этом, интенсивность и длительность цитостатической терапии повышает частоту развития инфекционных осложнений, которые, как правило, вызываются условно-патогенными возбудителями оппортунистических инфекций и, в том числе, бактериями (*Listeria* spp., *Salmonella* spp., *Mycobacterium* spp., *Legionella* spp.), вирусами (вирусы простого и опоясывающего герпеса, цитомегалии и Эпштейна-Барр) и простейшими (*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*).

Нарушения гуморального иммунитета наиболее характерны для больных mielомной болезнью, при которой снижается уровень специфических антител, необходимых для защиты против инфекций, вызванных такими инкапсулированными бактериями, как *Dipl. pneumoniae* или *H. influenzae*. В результате у части этих больных развивается рецидивирующая пневмококковая инфекция. Нечто подобное, нередко, отмечается у больных хроническим лимфолейкозом, у которых часто выявляется гипогаммаглобулинемия, у пациентов лимфомами и другими ОГЗ, перенесшими спленэктомию (именно селезенка является наиболее важным органом в борьбе с инфекцией, вызванной пневмококками у иммунонеспособных лиц), а также у больных, подвергшихся аллогенной ТКМ, по-видимому, в связи с тем, что у них имеется комбинация пониженной продукции антител и гипоспленическое состояние, вызванное хронической реакцией "трансплантат против хозяина".

Комплекс естественных анатомических барьеров (ЕАБ), представляющих неповрежденными кожными покровами и слизистыми оболочками полых органов и путей, является важным компонентом ПИР организма, а нарушение их целостности создает угрозу проникновения в него возбудителей вторичных инфекций. Поэтому повреждение ЕАБ ведет к резкому возрастанию риска развития таких инфекций, возбудителями которых, как правило, становятся те микроорганизмы (бактерии, грибы), которые постоянно колонизируют соответствующие области организма. При этом, "воротами" инфекций и местом первичного размножения инфекционных агентов становятся кожа, а чаще всего - и слизистые оболочки и подслизистые лимфатические структуры носо-ротоглотки, респираторного, пищеварительного и мочеполового трактов.

Ниже мы коснемся инфекционных осложнений нарушений ЕАБ, происходящих при целом ряде инвазивных диагностических, терапевтических и хирургических манипуляций, а здесь отметим, что повреждение ЕАБ может быть и результатом как лучевой, так и цитостатической лекарственной терапии, при которых могут наблюдаться как повреждение кожи (дерматиты), так и слизистых оболочек (мукозиты). В этих случаях обычно возрастает риск развития локальных инфекционных осложнений (локальная пиодермия, инфицирование пролежней, фарингит и др.), хотя при более обширных поражениях повышаются шансы развития органических и диссеминированных инфекций (острые энтериты, пневмония, септицемия и др.), часто вызванных мультирезистентными микроорганизмами.

Обструктивные процессы ведут к ретенционным состояниям, которые, в свою очередь, создают условия для развития инфекций. Эти процессы у больных СЗО возникают в результате быстрого роста ЗО или ее метастазов. В частности, опухолевая обструкция дыхательных путей ведет к развитию обструктивной пневмонии, нередко, осложняющейся эмфиземой легкого. Если ЗО сдавливает желчевыводящие пути, может возникнуть восходящий холангит. Обструкция кишечника может привести к кишечной непроходимости, а затем - к перитониту, а обструкция мочевыводящих путей (при ЗО матки, простаты и др.) - к пиелонефриту, циститу и даже уросепсису. Ясно, что и во всех перечисленных случаях инфекционные осложнения обычно этиологически связаны с микроорганизмами, колонизирующими те области, которые находятся вблизи от очага обструкции.

Развитие инфекций у онкологических больных с дисфункцией ЦНС, чаще всего, связано с компрессией спинного мозга и утратой рефлексов. Так, при нарушениях глотательного и рвотного рефлексов может происходить аспирация воды и пищи, приводящая к развитию пневмонии, а при нарушении функции мочеиспускания - уроинфекция.

Как уже отмечалось, ряд медицинских манипуляций сопровождается нарушением ЕАБ и, в том числе, повреждением кожи (инъекции, пункции, скарификация) и слизистых оболочек (соскобы, эндоскопия и др.). К аналогичному результату могут приводить имплантационные процедуры и установка внутрипротоковых и внутрисосудистых катетеров, шунтов, стентов, протезов и др. Разумеется, что такие процедуры выступают в качестве факторов риска развития инфекционных осложнений. При этом, риск развития последних зависит не только от характера манипуляций, но и от частоты их применения. Хирургические вмешательства, особенно расширенные, нередко, сопровождаются образованием гематом, что, в свою очередь, создает благоприятную среду для роста микроорганизмов, способствуя развитию послеоперационной инфекции.

Наиболее типичными являются инфекционные осложнения от применения внутрисосудистых и мочевых катетеров. Это, так называемые, "катетер-ассоциированные инфекции". Возбудителями инфекций при наличии у больных внутрисосудистых катетеров, чаще всего, являются колонизирующие кожу *Staph. Epidermidis* и *Staph. Aureus*. Инфекционные осложнения могут быть вызваны не только обитающими на коже бактериями, но и условно-патогенной флорой толстого кишечника.

Переливание крови всегда таит в себе опасность инфицирования реципиентов возбудителями инфекций (и, главным образом, вирусной этиологии), передающихся трансфузионным путем: вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В и С, а также цитомегалии.

Изменение состава нормальной эндогенной микрофлоры организма может быть следствием основного заболевания, однако, наиболее важной его причиной, чаще всего, является нерациональное и некорректное использование антимикробных препаратов и, прежде всего, антибиотиков. Многие из антибиотиков широкого спектра действия могут, подавляя резидентную неинвазивную и непатогенную микрофлору (главным образом, анаэробы), обеспечивать защиту против колонизации и инфекций, вызываемых более патогенными микробами. Это снижает эффективность "колонизационной" резистентности, т. е. защиту покровных тканей, обусловленную их нормальной микрофлорой. Нарушение же последней ведет к вытеснению нормальной флоры резистентными бактериями или грибами из окружающей госпитальной среды.

Имеются сообщения о том, что значительная часть патогенных микробов "приобретается" больными после поступления в стационар.

Здесь же подчеркнем, что на фоне нарушения состава микрофлоры и повреждения ЕАБ и/или obstructивных состояний и, особенно, у иммунокомпрометированных пациентов риск развития инфекционных осложнений резко возрастает. Кроме того, некорректное применение антибиотиков и, в том числе, в профилактических целях может усилить процесс селекции антибиотикоустойчивых микроорганизмов, терапия которых сопряжена с большими сложностями.

Среди прочих факторов риска развития инфекционных осложнений следует отметить пожилой возраст большинства больных СЗО и наличие у них метаболических нарушений (гипотрофия и т.д.). Эти факторы также могут влиять на частоту развития и тяжесть инфекции, а также - на окончательные результаты лечения.

В борьбе с инфекционными осложнениями, развивающимися у онкологических больных, неосценимое значение приобретает рациональная и своевременная клинико-лабораторная диагностика. Клинические симптомы, встречающиеся при, тех или иных, инфекциях, зависят от очага и природы инфекции.

Локализация основных очагов инфекции у онкологических больных, главным образом, зависит от локализации и размера ЗО и/или ее метастазов, характера ее ЛД и СД, от типа лечения и спектра и особенностей проводимых лечебно-диагностических манипуляций.

Весьма важными могут стать данные анамнеза и, в том числе, сведения о ранее перенесенных заболеваниях и пребывании больного в очагах инфекции и эндемических зонах, тех или иных, бактериальных или грибковых и паразитарных заболеваний. Полезными могут оказаться и данные об иммунизации против, тех или иных, инфекций.

Сведения о ранее проведенных манипуляциях и хирургических вмешательствах и установке медицинских устройств (протезов, пейсмейкеров и др.) также могут помочь в выявлении специфического фокуса инфекции. Не менее важной может стать и информация об использовании ранее большого количества различных антибиотиков и других лекарственных средств.

При проведении бактериологического обследования больных с инфекционными осложнениями или имеющих высокий риск их развития следует, по возможности, использовать методы, направленные на выявление определенных групп возбудителей, по имеющимся ныне данным, "привязанных" к, тем или иным, типам этих осложнений, характерных для онкологических заболеваний.

Так, инфекции респираторного тракта, чаще всего, вызываются резидентной микрофлорой ротоглотки (*Dipl. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella ssp.*, *Staphylococcus ssp.*, анаэробы полости рта типа пептококков, пептострептококков, фузобактерии и т.д.).

Среди возбудителей инфекций брюшной полости и малого таза, чаще всего, встречаются представители *Enterobacteriaceae* (в основном, *E. coli*, *Proteus ssp.*), энтерококки и кишечные анаэробы (бактерии-

ды, клостридии), реже - *P.aeruginosa*, кандиды. При диареях, в первую очередь, необходимы исследования испражнений на *Aeromonas*, *Campylobacter*, *Plesiomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Mycobacterium avium*, а также на клостридии.

Инфекции кожи и ее дериватов этиологически связаны с *Staph. aureus*, *Staphylococcus ssp.*, *P.aeruginosa*, *E.coli* и анаэробы. Эти же возбудители характерны и для хирургической раневой инфекции. Катетер-ассоциированные инфекции обычно вызываются *Staph. aureus*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium ssp.*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *E.coli*, микобактерии и кандиды. Эти инфекции могут иметь и полимикробную этиологию.

Нередко бактериальные и грибковые инфекции сосуществуют одновременно. Значение инфекционных осложнений, вызванных у онкологических больных различными и, в том числе, оппортунистическими, грибами, за последние двадцать лет значительно возросло, а частота их регистрации у данного контингента больных, по данным разных авторов, увеличилась в 4-8 раз. При этом, наиболее широко распространенными среди онкологических больных являются инфекции, вызванные дрожжеподобными грибами рода *Candida*. По данным G.Bodey (1997), грибковые инфекции отмечаются у 5% больных СЗО, а у больных ОГЗ частота их выявления достигает 25%.

Кандиды часто колонизируют слизистые оболочки тяжело больных пациентов в стационаре, особенно получавших многократные и длительные курсы антибиотиков широкого спектра действия. Это может проявляться в виде кандидемии и кандидурии, хотя диссеминированный кандидоз при СЗО встречается довольно редко: наиболее серьезными инфекционными осложнениями, вызываемыми *Candida ssp.*, являются кандидозные пневмонии, перитонит, конечно, кандидемия и др.

Поэтому признаки колонизации кандидами у этих больных не должны рассматриваться как прямое показание для назначения антифунгальной терапии. В то же время, колонизация нескольких областей у одного больного увеличивает вероятность диссеминации процесса, и больным с массивной колонизацией кандидами может быть показана упреждающая терапия.

Инфекции, вызванные плесневыми грибами рода *Aspergillus*, могут наблюдаться у больных ОГЗ, и, практически, не встречаются у больных СЗО, хотя известно, что эти или другие плесневые грибы могут становиться причиной легочной инфекции и у больных СЗО.

Что же касается паразитарных инфекций (токсоплазмоз, стонгилоидоз и др.), то надо отметить, что они как причина осложнений основного заболевания у онкологических больных достаточно редки и существенного клинического значения не имеют. Исключение в этом отношении может составить более частое выявление оппортунистических инфекций, вызванных простейшими у больных СЗО, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией. Вместе с тем, лишь один возбудитель - *Pneumocystis carinii*, нередко, вызывает пневмонии верхних дыхательных путей, в первую очередь, у больных СЗО.

Базируясь на современных концепциях лечения инфекционных осложнений у онкологических больных, можно выделить два тактических подхода к их терапии: эмпирический и целенаправленно-этиологический.

Первый подход используется в ситуациях, когда по каким-либо причинам этиология инфекций точно не установлена (такая ситуация может возникнуть при появлении у больных с высоким риском инфекций признаков острого развития таких осложнений в условиях отсутствия времени для проведения детального лабораторного исследования). Подобная ситуация, чаще всего, возникает при появлении у пациентов требующей лечения лихорадки неясного генеза.

В этом случае эмпирическая терапия основывается на парентеральном введении антибиотиков широкого спектра действия и может проводиться в форме монотерапии или терапии комбинацией двух или трех препаратов. При этом, выбор этих препаратов осуществляется в прямой зависимости от предполагаемого возбудителя.

При обнаружении признаков недостаточной эффективности лечения (прогрессирование инфекции, развитие новых клинических признаков) или при получении результатов лабораторного исследования и информации о чувствительности микроорганизмов первоначальный режим лечения должен быть модифицирован или изменен на другой. Модификация может сводиться к добавлению еще одного антибиотика широкого спектра действия или антибиотика с активностью, узконаправленной на конкретных возбудителей, к дополнительному назначению антианаэробных и противогрибковых препаратов. Отметим, что вопрос о выборе антибиотиков при нейтропении решается в зависимости от степени нейтропении (оцениваемой по количеству этих клеток в крови) и ее предполагаемой длительности, а также от типа заболевания (ОГЗ или СЗО). Разумеется, что во внимание должна приниматься информация о возбудителе (при ее наличии) или о видовой структуре возбудителей, преобладающей в данной клинике. При этом, для лечения больных ОГЗ наиболее часто используется комбинация цефалоспоринов 3-го или 4-го поколения с аминогликозидами, либо препараты из группы карбапенемов в режиме монотерапии или в комбинации с аминогликозидами. У больных СЗО, у которых функция нейтрофилов, как правило, не нарушена, лечение предпочтительно начать с использования комбинации пероральных антибиотиков, либо с комбинации

рованной терапии цефалоспорином 3 поколения цефтриаксоном в режиме монотерапии или в комбинации с аминогликозидами.

При этом, эмпирическая антибактериальная терапия фебрильной нейтропении у больных СЗО отличается от таковой у больных ОГЗ более короткой продолжительностью (из-за более короткого периода риска) и возможностью использования пероральных режимов, которые допускают раннюю выписку больного из стационара, или проведение амбулаторной терапии (эти меры позволяют ощутимо снизить частоту развития госпитальных инфекций, многие из которых вызываются полирезистентными возбудителями).

Второй, наиболее действенный, подход состоит в конструировании программы лечения в прямой зависимости от этиологии инфекционного осложнения.

При лечении инфекций, вызванных грамположительными возбудителями, препаратами выбора являются препараты, не относящиеся к гликопептидам: полусинтетические пенициллины, другие бета-лактамы антибиотиков, тетрациклины и современные сульфаниламиды. Могут использоваться макролиды и некоторые новые фторхинолоны.

Антибиотики из группы гликопептидов показаны в случаях, если выделенный возбудитель резистентен к другим антибиотикам, а также для лечения больных с аллергией на бета-лактамы или другие препараты. Успешно используются и комбинации аминогликозида и бета-лактама или ванкомицина и аминогликозида.

При лечении грамотрицательных инфекций могут использоваться многочисленные препараты, обладающие потенциальной активностью в отношении обычно выделяемых грамотрицательных возбудителей. Наиболее часто используются цефалоспорины 3-4 поколений, антисевдомонадные пенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз, карбапенемы и др. Аминогликозиды используются только в комбинации с другими классами препаратов при условии синергидности их действия. Не простой задачей является лечение инфекций, вызванных синегнойной палочкой, тактика которой до сих пор является предметом дискуссий. Поскольку *P. aeruginosa* является весьма агрессивным возбудителем, а вызываемые ею инфекции сопряжены с развитием тяжелых и трудно поддающихся медикаментозной терапии заболеваний, во всех случаях целесообразно проведение комбинированной терапии, включающей аминогликозидные препараты, причем, согласно мнению ряда исследователей, решающими факторами, определяющими эффективность лечения, является своевременность начала лечения, так как любая отсрочка терапии сопряжена с утратой возбудителя к неаминогликозидному компоненту программы.

Лечение анаэробных инфекций может осуществляться программами антибиотикотерапии, включающими комбинации цефалоспоринов 3-4 поколений с аминогликозидами (не обладающих антианаэробным действием) и препараты типа метронидазола и клиндамицина. Кроме того, с этой целью могут с успехом использоваться комбинации карбапенемов, пиперациллинов и тазобактама, эффективных в отношении анаэробных возбудителей.

Лечение микобактериальных инфекций у онкологических больных является самостоятельной задачей, поскольку известно, что среди онкологических больных микобактериальные инфекции и, в том числе вызванные микобактериями туберкулеза, регистрируются чаще, чем в общей популяции населения соответствующих регионов. При этом, среди больных СЗО, чаще всего, возбудитель туберкулеза обнаруживается у больных раком легкого.

Больным с положительной туберкулиновой пробой и отсутствием признаков активного туберкулеза проводят превентивное лечение современными профилактическими программами, включающими рифампицин и пизарнаmid. Пациенты с бактериологически подтвержденным активным процессом подлежат такой же терапии, которая применяется при активном туберкулезе легких. Онкологическим больным, у которых выявлены инфекционные осложнения, вызванные "быстрорастущими" микобактериями, и, как правило, резистентные к традиционным противотуберкулезным препаратам, рекомендуется проводить лечение по комбинированным программам, включающим триметоприм, сульфаметоксазол, фторхинолоны и макролиды.

Тактика лечения грибковых инфекций у онкологических больных не имеет существенных отличий от таковой в других случаях. Одним из основных препаратов для лечения инфекций, вызванных *Candida*, является флуконазол. Амфотерицин В также эффективен в лечении инвазивного кандидоза, однако, его использование ограничивается токсичностью препарата. Все чаще с этой целью успешно используются и новые препараты вориконазол, равиконазол и др.

Рассмотрев важнейшие сведения об особенностях распространения среди онкологических больных осложнений, вызванных бактериальными и грибковыми инфекциями, можно кратко остановиться на некоторых аспектах вирусных инфекций как этиологических факторов осложнений у онкологических больных.

В первую очередь, необходимо подчеркнуть, что у онкологических больных выявляются различные вирусы и, в том числе, герпетические, вирусы гепатитов В и С, а также респираторные. Вместе с тем, клиническая манифестация характерна, в основном, для герпетических инфекций и инфекций, этиологи-

чески связанных с трансфузионными вирусными гепатитами. И, поскольку вопросы, касающиеся особенностей распространения и клинического значения инфекций, связанных с вирусами гепатитов В и С, нами ранее неоднократно обсуждались, здесь мы остановимся на наиболее часто встречающихся у онкологических больных осложнениях, этиологически связанных с вирусами из семейства *Herpes viridae*.

Не вдаваясь в детали таксономической классификации членов этого семейства, отметим, что к нему ныне причисляют 8 видов вирусов: вирусы простого герпеса (ВПГ), которые представлены двумя типами (ВПГ-1 и ВПГ-2), вирус опоясывающего герпеса (ВОГ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирус цитомегалии (ЦМВ), а также вирусы человеческого герпеса 6, 7 и 8 типов.

В зависимости от особенностей вызываемых ими инфекционных процессов герпетические вирусы условно подразделяют на "быстрые" (ВПГ-1, ВПГ-2 и ВОГ), "медленные" (ВЭБ и вирусы герпеса человека 6, 7 и 8 типов), а также "промежуточные" (ЦМВ).

ВПГ убиквитарны и имеют повсеместное распространение - эти вирусы обнаруживаются, практически, у всего взрослого населения планеты. Инфекции, вызванные ВПГ, характеризуются множественностью путей распространения (воздушно-капельный, контактно-бытовой, половой, алиментарный и, по-видимому, трансплацентарный).

После первого инфицирования ВПГ пожизненно персистируют в периферических нервных ганглиях и лишь периодически под воздействием факторов, модулирующих иммунную систему (перегревание, переохлаждение, инсоляция, физические нагрузки, стрессы), реактивируются, клинически манифестируются и вызывают поражения кожи и слизистых оболочек, а порой, в первую очередь, у иммунокомпрометированных лиц - и генерализованные инфекционные процессы. При этом, ВПГ-1 поражает, преимущественно, верхнюю половину туловища - кожу, слизистые оболочки и намного реже - головной мозг, легкие, печень. ВПГ-2 вызывает поражение слизистых оболочек мочеполовых путей, ампулы прямой кишки, слизистой мочевого пузыря, простаты.

Очевидно, что развитие большинства герпетических поражений у онкологических больных является прямым результатом реактивации вирусов, причем, провоцирующими последнюю могут быть: нейтропения, иммунодепрессия, вызванная ятрогенными факторами (лучевая и цитостатическая терапия, хирургические операции, нарушение целостности слизистых оболочек и др.). При этом, основным фактором риска реактивации вирусов герпеса является иммунодепрессия.

При реактивации ВПГ-инфекции могут поражаться, практически, все органы и системы человека, но, чаще всего, у онкологических больных отмечаются поражения слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, а также пищевода.

Клинической картиной, наиболее типичной для реактивации инфекции, является поражение лица и ротоглотки. На губах и коже лица возникают мелкие пузырьки с тенденцией к быстрому сливанию и формированию крупного влажного пузыря. Эти высыпания у онкологических больных вторично поражаются бактериями и грибами.

В то же время, может отмечаться и поражение слизистых оболочек полых органов. Одним из самых опасных проявлений инфекции является поражение пищевода в форме среднего и дистального эзофагита, протекающих с весьма характерными симптомами - больные жалуются на ощущение "кома" за грудиной, сильное жжение и боли, которые усиливаются при глотании и рвоте.

Герпетические бронхиты и пневмонии развиваются обычно только у иммунокомпрометированных больных, которые интубированы и длительное время находятся на искусственной вентиляции легких. У больных глубокой иммунодепрессией отмечались диффузные интерстициальные пневмонии с развитием дыхательной недостаточности. Поражение ЦНС в форме герпетического энцефалита является весьма редким проявлением активации герпетической инфекции у онкологических больных.

Серьезные осложнения, вызываемые ВПГ, и их влияние на эффективность противоопухолевого лечения требуют своевременной диагностики и лечения. Для диагностики используется выявление антител к ВПГ, относящихся к классу IgM, однако, наиболее надежным является выявление в тканях вирусной ДНК, осуществляемое с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Несмотря на это, на практике противогерпетическую терапию обычно назначают на основании лишь клинических данных (в большинстве случаев герпетические поражения с достаточной степенью уверенности диагностируются по Клиническим проявлениям) или для предотвращения генерализации инфекции, представляющей собой весьма тяжелое осложнение.

Основным препаратом для лечения герпетических инфекций считается ацикловир, являющийся антиметаболитом гуанозина.

При обычных проявлениях герпетической инфекции ацикловир назначают по 200 мг 5 раз в сутки. При тяжелых поражениях его можно вводить парентерально из расчета по 250 мг на кв. м. трижды в сутки, а при герпетическом энцефалите - в том же режиме, но в дозе 500 мг на кв.м. С этой же целью может использоваться и фамцикловир. Есть также наблюдения, в которых получение хорошего терапевтического эффекта обеспечило применение препаратов альфа-интерферона. При лечении висцеральных

герпетических поражений, особенно у больных с нейтропенией одновременно с противовирусной терапией всегда следует назначать антибактериальные и противогрибковые препараты.

При наличии у онкологических больных высокого риска реактивации ВПГ необходимо проведение профилактики. Единственным реально действенным средством для профилактики, при этом, является применение ацикловира, или фамцикловира.

Здесь же необходимо отметить имеющиеся в литературе данные о том, что наличие вызванных ВПГ-инфекций у больных некоторыми СЗО и ОГЗ способно оказывать неблагоприятное влияние на течение и даже прогноз основного заболевания. Вероятнее всего, в основе этих наблюдений лежит сопровождающее эти инфекции угнетение иммунологической реактивности и, в том числе, естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР).

При этом, осуществление отчетливо выраженного иммунодепрессивного действия ВПГ может реализоваться посредством, по меньшей мере, двух механизмов. В основе первого может лежать способность ВПГ непосредственно инфицировать иммунциты и репродуцировать в них, вызывая их дисфункцию. Второй механизм может быть связан с происходящим на фоне инфекции активированием иммунопатологических реакций: персистенция ВПГ на фоне высокого уровня гуморального иммунитета создает предпосылки для образования циркулирующих иммунных комплексов, которые, как известно, могут становиться не только причиной иммунопатологической альтерации иммунокомпетентных и других клеток, но и угнетения продукции иммунocyтaми эндогенных интерферонов.

Инфекцию, вызванную ВОГ, абсолютное большинство здоровых лиц переносит в детстве в форме ветряной оспы. После заболевания ВОГ персистирует в организме неопределенно долго, а клиническая манифестация наступает только в случае развития выраженной иммунодепрессии (опоясывающий герпес наиболее часто встречается у пожилых людей и пациентов со сниженным иммунитетом). И, поскольку доминирующим механизмом иммунологического контроля латентной фазы ВОГ является достаточная функция специфических цитотоксических эффекторов иммунной системы, риску реактивации ВОГ в наибольшей степени подвержены пациенты с дефицитом Т-клеточного звена иммунитета, обусловленным основным заболеванием (Ходжкинская лимфома, миеломная болезнь, хронический лимфолейкоз), а также больные СЗО, имеющие нейтропению, связанную с цитостатической химиотерапией. Высыпания при ВОГ-инфекции по форме аналогичны таковым при инфекциях, вызванных ВПГ, и их появлению обычно предшествует развитие бокового синдрома (за 1-5 дней) в области вовлеченного в процесс дерматома. Это может послужить причиной ошибочного диагноза плеврита, панкреатита, инфаркта миокарда и т.д.

Самой частой локализацией опоясывающего герпеса являются торакальные дерматомы, составляющие, примерно, половину всех случаев поражения. Реже высыпания отмечаются в области крестцового дерматома, еще реже - в области шейного и краниального дерматомов. Самым тяжелым осложнением опоясывающего герпеса является висцеральная диссеминация и поражение легких, печени и головного мозга, которая сопровождается высокой смертностью больных.

У онкологических больных частота висцеральной диссеминации весьма высока - до применения специфической противовирусной терапии у трети больных с опоясывающим герпесом развивались тяжелые висцеральные формы болезни с указанными выше поражениями внутренних органов. Частота развития висцеральных поражений возрастает при лимфопении. Описаны случаи поражения печени, выявляемые у иммунокомпетентных пациентов. У больных с тяжелой иммуносупрессией поражение печени сопряжено с риском развития фульминантного гепатита.

Как показывает опыт, наилучшим препаратом для лечения ВОГ-инфекции пока остается ацикловир, к которому, однако, ВОГ значительно менее чувствителен, нежели ВПГ. Поэтому его вводят только внутривенно в дозе 1,5 г на кв. м. трижды в сутки. Показано, что введение ацикловира сокращает длительность периода высыпания, снижает их интенсивность и ускоряет заживление элементов, а также надежно предупреждает висцеральную диссеминацию вируса при условии своевременного начала лечения. ЦМВ не может считаться убиквитарным, хотя обусловленная им инфекция также имеет весьма широкое распространение, о чем свидетельствует наличие, примерно, у половины взрослого населения многих регионов мира специфических антител. За последние 30 лет отмечается отчетливый рост числа заболеваний, вызванных ЦМВ, причем, все чаще регистрируются тяжелые формы генерализованной инфекции с высокими показателями смертности.

Важнейшими эпидемиологическими особенностями ЦМВ-инфекции являются: 1) необычайно высокий удельный вес латентных форм течения, 2) множественность путей передачи возбудителя, включая искусственные пути и, в том числе, при переливании крови, трансплантации органов и тканей и 3) клиническая манифестация инфекционного процесса только у иммунокомпрометированных пациентов, в числе которых одно из ведущих мест принадлежит онкологическим больным и, прежде всего, больным ОГЗ.

Как и все вирусы герпетической группы, ЦМВ после перенесенной острой инфекции переходит в латентное состояние, в котором он удерживается сформированным иммунитетом, обеспечиваемым цито-

токсическими лимфоцитами, при участии антигел. ЦМВ латентно персистирует в клетках почек, печени, костного мозга, кишечника.

Клинические проявления ЦМВ-инфекции весьма разнообразны, поскольку ее возбудитель может поражать почти все органы, причем, эти поражения могут сочетаться друг с другом в различных комбинациях. Еще более разнообразит клинику ЦМВ-инфекции ее течение на фоне депрессии реактивности, как это имеет место у больных ОГЗ.

Развитие клинически значимых симптомов ЦМВ-инфекции, чаще всего, отмечается у лиц, перенесших аллогенную ТКМ, однако, оно может иметь место и у больных, у которых наблюдается резкое снижение иммунитета, обусловленное самим заболеванием (миеломная болезнь, хронический лимфолейкоз и др.) и проведенной высокодозной противоопухолевой химиотерапией.

Самым грозным осложнением ЦМВ-инфекции является ЦМВ-пневмония, которая наиболее часто наблюдается после алло-ТКМ. ЦМВ-пневмония дебютирует повышением температуры тела, сухим навязчивым кашлем, одышкой и прогрессирующей гипоксемией. Летальность при ЦМВ-пневмонии может достигать 100%.

Менее опасны поражения органов желудочно-кишечного тракта и, в частности, желудка, тонкой и, реже – толстой кишки. В этих случаях заболевание характеризуется тошнотой, рвотой, болями в животе, жидким стулом, нарушением эвакуации пищи из желудка. При эндоскопическом исследовании обнаруживаются язвенные или эрозивные изменения слизистой оболочки пораженного отдела.

Нередко отмечается и поражение печени, однако, цитомегаловирусный гепатит очень редко бывает тяжелым; он характеризуется лихорадкой, незначительной гепатомегалией и умеренным повышением активности аминотрансфераз, чаще всего, без гипербилирубинемии и желтухи.

Поскольку сходные симптомы наблюдаются при разнообразных инфекциях (от вирусов до простейших и грибов), надежно установить диагноз на основании только клинической картины невозможно. Вирусологическая диагностика осложняется тем, что даже длительное выделение вируса с внешними секретами (моча, слюва) ассоциировано с диссеминированной ЦМВ-инфекцией лишь в относительно небольшом проценте случаев. Обнаружение вируса любым методом в слюне или моче не является надежным признаком для постановки диагноза системной ЦМВ-инфекции. Основным методом ее диагностики остается обнаружение вирусной ДНК в исследуемом материале методом ПЦР, приобретающим все более широкое распространение.

Больным, получающим химиопрепараты, специфическое лечение ЦМВ-инфекции проводят только при установленном или вероятном висцеральном поражении. Применяют, в основном, только 2 препарата, эффективных при лечении ЦМВ-инфекции - ганцикловир и фоскарнет.

Ганцикловир, ингибирующий ДНК-полимеразу ЦМВ, проявляет достаточно высокую противовирусную активность и назначается в форме внутривенных инъекций в дозе 300-400 мг дважды в сутки, на протяжении 10-20 дней. При этом, длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально. Фоскарнет, также будучи ингибитором ДНК-полимеразы, может быть эффективен при резистентности ЦМВ к ганцикловиру. Назначается в разовой дозе 90 мг/кг и вводится дважды в сутки на протяжении 14 дней, после чего проводит поддерживающую терапию в половинной дозе.

И, наконец, инфекции, вызванные вирусами гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальным и другими респираторными вирусами, у больных СЗО отмечаются также ощутимо реже, чем у больных ОГЗ, у которых, как и у реципиентов костного мозга, эти "амбулаторные" вирусные инфекции могут становиться важными причинами заболеваемости и смертности. Поэтому, если вскоре после начала фебрильной нейтропении у онкологического больного выявлена некая вирусная инфекция респираторного тракта, вполне оправданным является использование соответствующих противовирусных препаратов (ремантадина, рибавирина и др.).

Завершая рассмотрение проблемы вирусных инфекций в онкологической клинике, надо отметить, что риск развития генерализованных инфекций, вызванных вирусами, наиболее высок у больных ОГЗ, у которых чаще имеют место иммунологические нарушения. Величина этого риска у больных СЗО существенно ниже: инфекции, вызванные ЦМВ и ВЭБ, у этого контингента больных встречаются очень редко. Вместе с тем, даже у больных ОГЗ с фебрильной нейтропенией при отсутствии признаков вирусной инфекции эмпирическое назначение противовирусных препаратов в профилактических целях не оправдано. Такое лечение имеет реальный смысл проводить только в случаях, если у пациентов выявляются признаки угрозы диссеминации инфекций и развития висцеральных поражений (например, отмечаются кожные эфлоресценции, ассоциированные с вирусами простого или опоясывающего герпеса, даже если они не являются причиной лихорадки).

Таким образом, подводя итоги, следует вновь подчеркнуть, что в онкологической клинике инфекции и связанные с ними осложнения основных заболеваний представляют собой весьма важную проблему, дальнейшее изучение которой может привести нас к решению ряда важных клинических задач и, в первую очередь, к снижению их неблагоприятного влияния не только на возможности современной терапии СЗО и ОГЗ, но и к повышению ее эффективности и качества жизни онкологических больных.

"AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA VƏ HEMATOLOGIYA JURNALI"NA QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR

"Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı"nda kliniki, eksperimental, nəzəri onkologiya-
nın, tibbi radiologiya və hematologiya aktual məsələlərinə həsr olunmuş azərbaycan, rus və
ingilis dillərində orijinal məqalələr, qısa məlumatlar və redaktora məktublar dərc olunur. Bundan
başqa, jurnalda onkologiya və hematologiya məsələlərinə aid elmi icmallar (redaksiya heyətinin si-
fərişi ilə) dərc olunur. Redaktora məktublar ancaq ingilis dilində qəbul edilir və resenziya olunur;
onların məzmununa məs'ulyyəti bütövlükdə müəllif özü daşıyır.

1. Məqalələrin və qısa məlumatların əlyazmaları A4 formatlı kağızda 2 nüsxədə aşağıdakı şərt-
ləri nəzərə alaraq çap olunmalıdır: interval -1,0; vərəqin sol tərəfində -3,2 sm, sağ tərəfində -1,8 sm,
aşağı tərəfində -2,8 sm, yuxarı tərəfində -2,3 sm boş sahə saxlanılır. Hər səhifədə sətirlərin sayı
55-dən artıq olmamalıdır. Əlyazmaların həcmi ədəbiyyat siyahısı ilə birgə orijinal məqalələr üçün 8
səh., qısa məlumatlar üçün - 3 səh., redaktora məktub üçün isə - 40 sətirdən artıq olmamalıdır.

Məqalənin birinci səhifəsində məqalənin adı (böyük hərflərlə), müəlliflərin inisialı və soyadı,
müəssisə və nazirliyin adı, şəhər göstərilir.

2. İfadə dəqiq, uzun girişlərsiz və təkrarlarsız olmalıdır. Mətni giriş və işin məqsədi, material və
metodlar, nəticələr və müzakirə, xülasə və ədəbiyyat siyahısı rubrikalarına bölmək məsləhətdir.
Ədəbiyyata istinadlar 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, diaq-
ramma, 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
haldə onlar "və b." ya "et al." işarələri ilə əvəz olunur). Jurnalda dərc olunan məqalələrin adı tam
göstərilir. Sonra mənbələrin adı (jurnal, monoqrafiya, topla və s.), onların buraxılış məlumatları,
birinci və sonuncu səhifələri göstərilir. Dissertasiyalara istinadlar gətirmək düzgün deyil. Redaktora
məktubda ədəbiyyata istinad 2 dənədən artıq olmamalıdır.

4. Redaksiya heyətinə əlyazmanın 2 nüsxəsi, kompyuter disketi (material Windows operasion
sistemində Times New Roman şrifti ilə - rus və ingilis və Times Latin - azərbaycan variantları üçün;
şriftin ölçüləri: mətn üçün 11, ədəbiyyat üçün - 9) və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. Ayrı
vərəqdə azərbaycan və ya rus dilində yazılmış iş üçün - ingilis dilində qısa xülasə və ingilis dilində
yazılmış iş üçün - azərbaycan və rus dillərində işin adı və müəlliflərin soyadı göstərilir. Redaksiya
heyətinə göndərilən əlyazma bütün müəlliflər tərəfindən imzalanmalıdır.

5. Ayrı vərəqdə verilən bütün müəlliflərin adı, atasının adı və soyadı, elmi dərəcələri və elmi ad-
ları, vəzifələri barədə məlumat redaksiyaya təqdim edilən məqaləyə əlavə olunmalıdır. Burada də-
qiq ünvan və müəlliflərin biri ilə əlaqə saxlamaq üçün onun telefon nömrəsi də göstərilməlidir.

6. Redaksiya heyətinin çap olunan materialı, onun həcmindən asılı olmayaraq, qısaltmağa və
onun üzərində düzəlişlər aparmağa səlahiyyəti var. Jurnalda qəbul olunmayan əlyazmalar müəllifə
ancaq onun xahişi ilə qaytarıla bilər.

Əlyazma AZ 1012, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş. Şərif-zadə küçəsi, 10, Onkoloji elmi
mərkəz, "Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı"nın məs'ul katibi Baxşəliyeva Nəzifə Ağaalı
qızına göndərilməlidir.

Jurnalın əldə edilməsi məsələləri barədə göstərilən ünvana müraciət və (99412) 4345032
telefonu zəng etmək olar.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В "АЗЕРБАЙДЖАНСКОМ ЖУРНАЛЕ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ"

В "Азербайджанском журнале онкологии и гематологии" на азербайджанском, русском или английском языках публикуются оригинальные статьи, краткие сообщения, письма редактору, а также научные обзоры (по заказу редакционной коллегии), посвященные актуальным вопросам клинической, экспериментальной, теоретической онкологии и медицинской радиологии, а также гематологии. Письма редактору принимаются только на английском языке и не рецензируются: ответственность за их содержание всецело лежит на авторах.

1. Рукописи статей и кратких сообщений должны быть напечатаны в 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 страницу. Объем рукописей, включающий указатель литературы, не должен превышать: для оригинальных статей - 8 стр., для кратких сообщений - 3 стр., для писем редактору - 40 строк.

На первой странице статьи пишутся: 1) название работы (печается прописными буквами); 2) инициалы и фамилии авторов; 3) название учреждения и ведомства, город.

2. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных введений и 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 160х160 мм.

3. Указатель литературы печатается сразу после текста статьи. Источники приводятся в алфавитном порядке по фамилии первого автора: сначала на азербайджанском и русском, затем - на западно-европейских языках. Указываются фамилии и инициалы только первых трех авторов (если авторов более трех, то остальные авторы заменяются обозначением «и др.» или «et. al.»). Название журнальных статей приводится полностью. Далее указываются названия источника (журнал, монография, сборник и т.д.) и его выходные данные, а также номера первой и последней страниц. Ссылки на диссертации не допускаются. Письма редактору могут иметь до 2-х ссылок на литературу.

4. В адрес редколлегии высылаются экземпляры рукописей, компьютерные дискеты с материалами (набранными в операционной системе Windows, шрифт Times New Roman - для русского и английского и Times Latin - 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 фамилии 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: AZ 1012, Азербайджанская Республика, г.Баку, ул. Шарифзаде, 10, Онкологический научный центр, ответственному секретарю редколлегии "Азербайджанского журнала онкологии и гематологии" Бахшалиевой Назифе Агаали кызы.

По вопросу приобретения журнала можно обращаться по указанному адресу и звонить по телефону (99412) 4345032.

MÜNDƏRİCAT - CONTENTS - ОГЛАВЛЕНИЕ

İSMALLAR - REVIEWS - ОБЗОРЫ

Бисфосфонаты в лечении костных метастазов злокачественных опухолей и опухольиндуцированной гиперкальциемии <i>Д.А.Алиев, Р.С.Зейналов</i>	5
Трансфузионные вирусные гепатиты в онкологической клинике: эпидемиологические аспекты и клиническое значение <i>М.К.Мамедов</i>	16
Талассемия в мире и в Азербайджане <i>А.Б.Гаджиев</i>	24

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR-ORIGINAL ARTICLES-ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Этиопатогенез и клиническое значение субклинических гепатопатий у больных распространенными формами рака молочной железы, легкого и желудка <i>Д.А.Алиев, С.Р.Гиясбейли, В.А.Горбунова</i>	29
Острое желудочное кровотечение после различных видов хирургических вмешательств и методика его устранения <i>А.Х.Керимов, Ф.А.Зейналов, Э.И.Ибрагимов, А.Р.Алиев</i>	33
Эффективность схем химиотерапии, включающих кселоду, в лечении диссеминированного колоректального рака <i>Р.С.Зейналов, И.Н.Мусаев, Д.А.Гасанзаде, Н.А.Ахадова</i>	37
Пластика в хирургии рака верхней трети желудка <i>А.А.Абдуллаев</i>	41
Böyrəyin birincili bədxassəli şişlərinin metastazvermə xüsusiyyətləri, diaqnostika və müalicə taktikası <i>S.V.İmamverdiyev, R.T.Hüseynzadə</i>	49
Комбинированное лечение больных местно-распространенным раком прямой кишки с применением радиомодификации <i>Н.Г.Кулиева</i>	52
Основные этапы развития службы крови Азербайджана <i>А.Т.Гасанова, А.А.Керимов, Ч.Д.Асадов</i>	58
Диагностика метастазов костных сарком <i>Ф.А.Аббасов</i>	65
Ультразвуковой метод исследования новообразований легких и плевры <i>Д.В.Гулизаде, Г.А.Али-заде</i>	67
Оценка чувствительности рака слизистой оболочки полости рта к эстрогенам <i>А.Д.Алиев, Л.Т.Лякина, А.В.Михайловский</i>	70
Смертность от СПИДа в Азербайджане <i>Г.А.Эмамъяри</i>	73

Патогенетические аспекты талассемий <i>А.Б.Гаджиев</i>	78
Sümük və yumşaq toxuma bədxassəli şişlərinin kompleks və kombinə olunmuş müalicəsində ətraflarda aparılan şikəstedici əməliyyatların əhəmiyyətinin bəyənilməsi <i>Ə.T.Əmiraslanov, N.V.Qasimov, E.E.İbrahimov, H.Q.Vəliyeva</i>	85
Homoziqot β-talassemiyalı xəstələrə aparılan transfuziya terapiyası zamanı alloimmunizasiyanın profilaktikası <i>R.K.Tağızadə, L.Y.Novruzova, A.Ə.Kərimov, A.R.Həsənov</i>	89
QISA MƏ'LUMATLAR – BRIEF COMMUNICATIONS – КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ	
К вопросу рентгенодифференциальной диагностики различных патологических процессов пищевода <i>Р.Н.Рагимов, Т.Т.Асланов, С.Г.Алиев, С.С.Ватамха, З.Г.Гаджиева</i>	93
Результаты серозидемиологического обследования населения Нахчыванской Автономной Республики на вирусные гепатиты <i>З.Н.Ибрагимов, Р.И.Тагизаде, А.А.Керимов, М.К.Мамедов</i>	94
Побочные токсические проявления химиотерапии детей с солидными злокачественными опухолями, имеющими субклиническую гепатопатию <i>А.Т.Амирасланов, Л.П.Мамедова</i>	96
Токсические эффекты программ полихимиотерапии с цисплатином и карбоплатином при лечении больных неходжкинскими лимфомами <i>В.С.Ватамха, О.Ф.Фараджев</i>	98
Субклинические гепатопатии и серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у больных злокачественными опухолями органов головы и шеи <i>А.А.Рагимов, М.К.Мамедов, Н.А.Гулиев, Т.К.Мамедова, Э.Р.Искендеров</i>	100
Ahıl yaşlı kəskin leykoz xəstələrdə müalicənin effektivsizliyin səbəblərinə dair <i>A.Ə.Kərimov, M.S.Mahmudov</i>	101
Yeniyyətmələrdə kəskin limfoblast leykozun programlı terapiyası <i>İ.Ə.Vağirov</i>	104
REDAKTORA MƏKTÜBLAR – LETTERS TO EDITOR – ПИСЬМА РЕДАКТОРУ	
Results of neupogen application patient with lymphomas treated with antitumour chemotherapy <i>O.F.Farajev, A.Y.Aliyev, R.A.Huseinova</i>	108
Results of bacteriological examination of oncologic patients <i>V.T.Mamedov</i>	108
Side-effects during and after therapy with alpha-interferon registered at children with lymphomas and subclinic hepatopaties <i>L.P.Mamedova</i>	108
XRONİKA – CHRONICLE – ХРОНИКА	
Поздравление	109

Информация 110

MŪHAZIRƏLƏR – LECTURES – ЛЕКЦИИ

О проблеме инфекций в клинической онкологии
М.К. Мамедов 110

Правила оформления рукописей 120

Подписано в печать 03.07.05. Формат 60 x 88 1/8. Тираж 500.