

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДСПОЗИЦИЯ К ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ОПУХОЛЯМ

Д.А.Алиев, М.К.Мамедов
Национальный центр онкологии, г.Баку

Представление о существовании наследственной предрасположенности к злокачественным опухолям (ЗО) начали формироваться на основе наблюдений, в которых документировались случаи, так называемого, "семейного рака", когда в нескольких поколениях или при жизни одного поколения ЗО (зачастую в одном и том же органе) возникают у членов одной семьи и их близких родственников, как по материнской, так и по отцовской линии. К середине первой половины XX в были накоплены десятки подобных наблюдений [7].

Так, стало классическим наблюдение Пьера Брока (1869), описавшего семью, в которой от рака погибла мать, ее 4 дочери и 8 их детей. Выдающийся французский хирург Рене Лериш, уже в XX в обнаружил документы с описанием семейного рака желудка среди близких родственников Наполеона. Все эти данные с определенностью наводили на мысль о важной роли наследственности в возникновении ЗО [10].

Однако в не раз предпринимавшихся исследованиях, посвященных выявлению случаев возникновения ЗО среди предков заболевших выявить такие случаи, как правило, не удавалось (многие пациенты, попросту, не знали своих прямых предков по восходящей линии). Это не позволяло при анализе возможных этиологических факторов ЗО во главу угла ставить наследственность. И хотя многие онкологи говорили о вероятной связи ЗО с какими-то "раковыми" мутациями, роль наследственного фактора среди причин возникновения ЗО оставалась неизвестной [4].

Ясность в эту проблему была внесена лишь в последней четверти XX в, благодаря внедрению в клиническую онкологию генеалогического метода анализа, основанного на ретроспективном прослеживании большого числа поколений в пределах изолированных групп лиц и, главное, методов молекулярной генетики, применение которых позволило выяснить истинные причины развития не только "семейных" ЗО, но и характер генетической детерминации других онкологических заболеваний (ОЗ) [1, 8].

Сегодня твердо установлено, что несмотря на генетическую природу канцерогенеза, большинство ЗО не являются "истинно" наследственными заболеваниями ибо, ЗО в абсолютном большинстве случаев связаны с индуцированными и, значительно реже, со спонтанными мутациями (причем, только несколькими) в соматических клетках, которые по наследству не передаются [9].

В то же время, в формировании групповой заболеваемости онкологической патологией в пределах отдельных семей определенная роль принадлежит именно наследственной предрасположенности. Иначе говоря, по наследству передается предрасположенность к ЗО, называемая "наследственной предрасположенностью" [3, 7].

Подобная предрасположенность к ЗО выражается в повышении вероятности появления ЗО среди членов этих семей по сравнению с остальными жителями в соответствующих возрастно-половых группах. При этом, однако, точно и количественно оценить риск возникновения ЗО удастся далеко не во всех случаях, поскольку, все еще не совсем ясно, в какой взаимосвязи с возникновением опухоли находятся генетическая предрасположенность с одной стороны, и канцерогены и модификаторы канцерогенеза, с другой стороны [6].

Анализ результатов многолетних наблюдений позволил установить, что в зависимости от роли наследственного фактора, сегодня можно говорить о двух группах ЗО.

Первая группа ЗО представлена, так называемыми, "семейными" формами ЗО, к которым относятся эмбриональные ЗО детей и некоторые формы других ЗО, возникающие у взрослых лиц с наследственными "онкоопасными" синдромами. Эта группа ЗО, доля которых составляет лишь около 1% от всего числа регистрируемых ОЗ, характеризуется тем, что в большинстве они имеют отчетливую семейную "привязанность" - значительная часть таких ЗО регулярно регистрируется у представителей разных поколений в одних и тех же семьях.

Вторая группа ЗО не имеет семейной "привязанности", а роль наследственного фактора в формировании предрасположенности к ним незначительна. Эта группа ЗО несравненно больше первой группы и представлена многими широко распространенными ЗО (рак толстой кишки, молочной железы, легкого и др.). Считается, что возникновение ЗО этой группы является интегральным результатом сочетанного действия на организм как генетических, так и негенетических эндогенных, а также и экзогенных факторов (в том числе, канцерогенов и мутагенов внешней среды). В силу последнего эту группу ЗО называют "мультифакториальными ЗО". В то же время, в небольшой части случаев возникновения этих ЗО (в среднем, около 5%) все же обнаруживается "семейная" привязанность.

Эти особенности позволили нам условно, в дидактических целях, назвать ЗО, относящиеся к этим двум группам "наследственными" и "ненаследственными" ЗО, соответственно.

"НАСЛЕДСТВЕННЫЕ" ЗО. К "наследственным" ЗО относятся 2 группы заболеваний: 1) эмбриональные ЗО, развивающиеся у детей, рожденных от родителей, у родственников которых по прямой линии возникали такие опухоли и 2) ЗО взрослых, у предков которых по прямой линии отмечалось возникновение этих же, а реже и других ЗО.

Первая группа "наследственных" ЗО - "детские ЗО" - представлена, в основном, ретинобластомой, нейробластомой и нефробластомой, чаще всего, возникающими у детей раннего возраста.

Характеризуя роль наследственного фактора в возникновении этих ЗО, надо отметить, что наряду с их наследственными вариантами, составляющими около 40% таких ЗО, существуют и "ненаследственные" варианты этих ЗО. Первые отличаются более ранним возрастом появления ЗО и высокой частотой появления в отдельных семьях, а последние - спорадически регистрируются без обнаруживаемой связи с наследственным фактором.

Первая гипотеза, объясняющая существование наследственных и ненаследственных форм ретинобластомы (РБ) была разработана американским исследователем А.Кнудсеном еще в 1971 г на основе анализа родословных больных РБ. Заметим, что в дальнейшем эта гипотеза получила подтверждение и сегодня вошла в науку под названием теории "двойного удара" или "двухмутационной" теории [2, 5].

Проанализировав взаимоотношение трех признаков: время возникновения ЗО, частоту поражения парных органов (глаз) и частоту семейных случаев этих ЗО, Кнудсен пришел к выводу, что причиной появления этой ЗО является мутация какого-то гена.

При этом он допускал, что мутация могла произойти в соматических клетках, но в этом случае, такая мутация не передалась бы по наследству. Значит, мутация должна была произойти только в гаметной (половой) клетке - в этом случае мутация могла быть унаследована ребенком от родителя и присутствует во всех клетках организма ребенка.

Однако проявление (или не проявление) в фенотипе любого генетического признака требует наличия функционирующих (или нефункционирующих) генов в обеих гомологичных хромосомах. Иначе говоря, условием реализации (или нереализации) гена в онтогенезе является гомозиготность организма, т.е. идентичность обеих аллелей этого гена. Учитывая это, ученый пришел к заключению о том, что для появления ЗО у ребенка одной мутации в гамете родителя недостаточно - для этого необходима вторая мутация, точнее мутация второго аллельного гена, но уже в соматической клетке ребенка; в противном случае, изменение лишь одного из аллельных генов не приведет к фенотипическому изменению признака и он "останется" рецессивным.

Но мутация обоих генов имеет место довольно редко. Лишь одновременное или, намного чаще, последовательное повреждение обоих генов (но не в гаметных, а в соматических клетках) ребенка приведет к развитию РБ у детей, не имеющих к ней наследственной предрасположенности, т.е. у тех из них, у которых первая мутация не передана по наследству.

Таким образом, был сделан вывод о том, что наследственные варианты РБ возникают у детей, которые получили мутацию одного из генов по наследству, а "ненаследственные" варианты РБ - у детей, соматические клетки которых имели два изначально неизмененных гена.

Заметим, что эта теория легла в основу исследований, в которых уже в 1985 г было установлено, что locus, отвечающей за развитие РБ расположен в 13-й хромосоме - он был признан первым геном наследственной ЗО - РБ и был обозначен символом Rb-1.

Вскоре было доказано, что Rb-1 является одним из генов-супрессоров, а утрата (делеция) обеих аллелей этого гена в гомологичных хромосомах ведет к развитию не только РБ, но и саркомы костей.

В случаях же, когда мутация одного из аллельных генов Rb в гаметной (но не соматической) клетке, ранее имевшая место у какого-то предка больного, наследственно закреплена (т.е. передается половыми клетками из поколения в поколение и присутствует во всех соматических клетках), вероятность повреждения второго гена несравненно выше. Иными словами, в основе наследственной предрасположенности к РБ лежит гетерозиготность по дефектности гена Rb-1 или утрата (делеция) оставшейся неповрежденной аллели гена Rb.

В настоящее время справедливость этой теории подтверждена, однако, сегодня она трактуется с позиции признания существования генов-супрессоров (антионкогенов), к числу которых относится и упоминавшийся выше ген, детерминирующий развитие РБ - Rb-1.

Члены семей с высокой частотой возникновения РБ имеют наследственный дефект одного из аллельных генов Rb-1 - именно это и определяет их предрасположенность к РБ. В этом случае "генный надзор" осуществляется лишь вторым геном Rb-1, что снижает эффективность такого надзора и, соответственно, повышает риск развития повреждения единственного функционирующего гена Rb-1 - его "поломка" приводит к возникновению РБ. Значит, в основе наследственно обусловленного "носительства" повышенного риска возникновения РБ лежит врожденный дефект одной из аллелей гена Rb-1.

Эта же ЗО, не имея наследственной основы, возникает намного реже. У детей, гомозиготных по гену Rb-1 (имеющих две полноценные аллели этого гена) также может возникнуть РБ, но только в случае, если в обоих генах одновременно или последовательно произойдут мутации. Это становится возможным в случае если происходят два независимых события, например, наследственная делеция одной аллели (как правило, делеция длинного плеча 13-й хромосомы) и мутация во второй.

Теория "двойного удара" в современной интерпретации вполне применима и к другим эмбриональным ЗО. Так, делеция в коротком плече 11-й хромосомы регулярно выявляется у детей с семейной нефробластомой, а делеция в коротком плече 1-й хромосомы - при семейной нейробластоме.

Это позволяет говорить о 2-х важнейших особенностях этих ЗО: 1) Эмбриональные ЗО детей представляют гетерогенную группу ОЗ; примерно в 40% случаев развитие заболевания связано с мутацией в половых клетках, которая или передается по наследству или возникает у самого ребенка, а 60% случаев развитие ЗО обусловлено мутацией в соматических клетках и потомкам не передается и 2) Первоначально возникшая мутация в терминальных или соматических клетках недостаточна для возникновения ЗО - она лишь повышает уязвимость клеток к воздействию мутагенных факторов, под действием которых возникает вторая мутация, приводящая клетку к перерождению. Иными словами, критическим моментом для возникновения ЗО является утрата оставшейся неповрежденной аллели Rb-1.

Надо особо отметить и то, что генетические повреждения, обуславливающие возникновение "детских" ЗО, характеризуются высокой пенетрантностью (патологические последствия этих повреждений проявляются почти у всех их носителей), а широкое распространение лиц с наследственной предрасположенностью в популяции ограничивается лишь тем, что абсолютное большинство носителей этих повреждений заболевает в детском возрасте - не доживая до репродуктивного возраста, они не становятся дальнейшими "распространителями" соответствующей мутации.

Вторая группа "наследственных" ОЗ представлена теми ЗО, которые возникают у лиц с, так называемыми "онкоопасными" наследственными (семейными) синдромами.

К настоящему времени описано более 200 таких синдромов, характеризующихся, более или менее выраженной, наследственной предрасположенностью к ЗО, которая при некоторых из них реализуется в форме возникновения ЗО почти во всех случаях.

В их числе наиболее известны семейный полипоз кишечника, синдром Гарднера, наследуемые по аутосомно-доминантному типу и характеризующийся высоким риском развития рака прямой кишки, пигментная ксеродерма, часто заканчивающаяся раком кожи или меланомой кожи, анемии Фанкони и синдром Блума, сопровождаемые острым лейкозом.

Поскольку 85-100% лиц, имеющих такую предрасположенность, лишь до определенного момента остаются здоровыми, такие синдромы рассматриваются как наследственные облигатные предопухолевые состояния, на которых мы остановимся ниже.

За минувшие 20 лет были не только установлены общие принципы передачи таких предопухолевых синдромов из поколения в поколение, но и идентифицированы мутации тех специфических генов, которые отвечают за возникновение десятков разновидностей таких синдромов.

Моделью наследуемых ЗО может послужить и "семейный" синдром Ли-Фраумени, проявляющийся в форме выраженной наследственной предрасположенности к ЗО различной локализации (саркомы, рак молочной железы, толстой кишки, гортани, легких, лимфомы, лейкозы и др.).

В начале 90-х гг было установлено, что развитие синдрома Ли-Фраумени является прямым результатом двух мутаций в двух аллелях гена-супрессора p53, расположенного в 17-й хромосоме - мутация (или делеция) одной аллели наследственно закреплена, а мутация второй аллели может приводить к появлению опухолей. Хотя риск появления этих ЗО велик на любом этапе онтогенеза, чаще всего, они появляются уже во взрослом возрасте.

Именно поэтому, несмотря на то, что указанная мутация не отличается полной пенетрантностью (т.е. ее последствия проявляются не у всех ее носителей) и риск передачи раковой мутации от родителя к детям составляет лишь 50%, значительная часть лиц с такой мутацией успевает реализовать свою репродуктивную функцию, передавая свой генетический дефект по наследству. Вот почему описанная генетическая патология имеет большее распространение, нежели "детские" наследственные ЗО.

Общим для двух приведенных выше примеров является то, что в обоих случаях возникновение ЗО, как правило, связано с повреждением генов-супрессоров, которые в норме осуществляют негативный контроль деления клеток и "включают" апоптоз в генетически дефектных клетках. Инактивация этих генов ведет к обретению соответствующим клоном клеток потенциалов, способствующих их перерождению в клетки ЗО.

Поскольку в этих, а также в ряде других, случаев наследственная предрасположенность к ЗО связана с дефектом генов-супрессоров, отметим некоторые особенности их наследования.

Во-первых, наследственно закреплённый дефект одной из аллели этих генов приводит к наследственной передаче предрасположенности к ЗО по доминантному типу - риск возникновения ЗО повышен только у лиц с врожденным поражением лишь одной из двух аллелей гена-супрессора, т.е. у лиц, гетерозиготных в отношении этих мутаций.

Во-вторых, такая предрасположенность к ЗО недостаточна для возникновения ЗО; они лишь определяют наличие у ее носителей высокого онкологического риска. Для реализации последнего необходимо еще одно генетическое событие (мутация, делеция, транслокация, потеря хромосомы и др.), а именно, в гомологичной хромосоме, что приведет к гомозиготности по дефектности антионкогена.

В-третьих, каждый из них обладает тканеспецифичностью и в норме участвует в контроле пролиферации определенных клеток организма, хотя, как упоминалось, дефект одного и того же гена-супрессора может приводить к возникновению ЗО разного гистогенеза, как например дефект гена Rb-1 при ретинобластоме и остеосаркоме.

Не следует упускать из виду, что "семейные" ЗО могут быть обусловлены не только повреждением генов-супрессоров - известны ЗО, связанные с мутациями онкогенов. Таковым, к примеру, является один из вариантов "синдром множественных эндокринных неоплазий", при котором выявляются сочетающиеся опухоли щитовидной железы, надпочечников и других эндокринных органов. Эта патология обусловлена мутацией онкогена Ret, расположенного в 10-й хромосоме и кодирующего тирозинкиназу. В отличие от предыдущих случаев, для развития этого синдрома оказывается достаточным мутационное повреждение одной из аллелей этого онкогена.

Завершая общую краткую характеристику "наследственных" предопухолевых синдромов, нельзя не отметить, что они могут быть моногенными (изолированное наследование или генетически фиксированная утрата гена, приводящие к возникновению ЗО) или полигенными (комбинированный генетический дефект, сопровождающийся выраженной предрасположенностью к

ЗО и какими-либо другими нарушениями). Последняя группа несравненно больше первой как по численности, так и по спектру возникающих ЗО.

И, наконец, в зависимости от основного эффекторного механизма реализации наследственной предрасположенности к ЗО можно выделить несколько групп "семейных" синдромов. Так, часть из них обусловлена описанным выше повреждением генов-супрессоров. Другая группа синдромов обусловлена генетическими дефектами, приводящими к нарушению биохимических механизмов репарации ДНК - пигментная ксеродерма, анемия Фанкони, синдром Луи-Бар, "прогерия" или синдром "преждевременного старения") и др. Третья группа синдромов связана с развитием наследственных иммунодефицитов - синдром Ди Джорджа, синдром Чедиака-Хагаша и ряд других; некоторые из таких синдромов врожденной иммунологической недостаточности рассматриваются, как "онкоопасные" иммунодефициты.

Кроме перечисленных выше описаны менее известные и относительно редкие синдромы эндокринных нарушений, синдромы метаболических нарушений и синдромы первично-множественных ЗО. Последние проявляются в форме нескольких независимо возникших ЗО у одного и того же пациента.

"НЕНАСЛЕДСТВЕННЫЕ" ОПУХОЛИ. Как уже отмечалось, при таких ЗО роль наследственного фактора четко не прослеживается - риск их возникновения у конкретных лиц прямо связывают с интенсивностью и длительностью воздействия на их организм потенциально канцерогенных или модифицирующих факторов среды.

В то же время, определенная роль наследственного фактора в возникновении некоторых и, в том числе, широко распространенных, из ЗО не отрицается. Так, при наличии в семье одного онкологического больного, в среднем, онкологический риск (вероятность возникновения ЗО) у других членов семьи, примерно, в 3-4 раза выше, чем у членов семей, где таких больных нет. При наличии же в семье большего числа больных он резко увеличивается.

В ходе генетико-эпидемиологических наблюдений удалось идентифицировать некоторые ЗО, которые не относятся к "наследственным" ОЗ, но тем не менее, в части случаев обусловлены наследственной предрасположенностью, передаваемой по наследству по типу "семейных" ОЗ. Эти данные позволили прийти к заключению о том, что среди, по меньшей мере, некоторых "ненаследственных" ЗО целесообразно выделить особую группу "семейных" вариантов этих ЗО.

Сегодня есть веские основания полагать, что к "семейным" можно отнести, в среднем, от 4% до 8% рака молочной железы, толстой кишки и предстательной железы, а также еще меньшую часть рака легкого, рак почки и некоторых других органов.

К настоящему моменту многие типы "семейных" раков и соответствующие им генетические нарушения уже идентифицированы. Ниже мы коснемся лишь наиболее изученных из них.

В частности, в 1994 г было установлено, что "семейный" рак молочной железы (РМЖ), в основном, обусловлен мутациями в 3 генах: 1) в гене BRCA-1, расположенном в 17-м хромосоме; 2) в гене BRCA-2, находящемся в 13-м хромосоме и 3) в гене p53.

У "носительниц" мутации в гене BRCA-1 РМЖ чаще возникает в возрасте до 40 лет (риск развития РМЖ у носительницы мутации этого гена достигает 85%) и нередко сочетается с раком яичника. У женщин с мутацией в гене BRCA-2 РМЖ возникает в более позднем возрасте. Мутация в последнем гене у мужчин может детерминировать появление рака грудных желез и простаты.

В 1994 г в коротком плече 9-й хромосомы идентифицирован ген p16, ответственный за развитие некоторых форм меланомы кожи.

"Семейный" рак толстой кишки (РТК), возникающий на основе наследственного полипоза толстой кишки, обычно связан с изменениями в гене APC, локализованном в 5-й хромосоме, а РТК, не связанный с предшествующим полипозом может быть обусловлен дефектами в нескольких генах: в гене MSH-2, расположенном во 2-й хромосоме, в гене MLH-1, расположенном в 3-й хромосоме и в гене PMS-2, расположенном в 7-й хромосоме. Эти гены играют ключевую роль в процессах репарации ДНК и их дисфункция приводит к "накоплению" различных генетических повреждений и возрастанию риска возникновения множественных ЗО толстой кишки.

Хотя существование "семейного" варианта рака легких пока не доказано, известно, что наследственная предрасположенность к этому заболеванию может быть связана с рядом генетических "событий" и, в том числе, отвечающих за наследственное пристрастие к курению.

Здесь же отметим, что генетическими "событиями", способными приводить к формированию наследственной предрасположенности к ЗО, помимо мутаций, затрагивающих гены-супрессоры и онкогены, могут оказаться и другие процессы и, в частности, нестабильность генома и, даже, происходящими в пределах нормы вариациями в нуклеотидных последовательностях в определенных локусах - это, так называемые, генные (или аллельные) полиморфизмы.

Но поскольку геном человека сформирован из тысяч взаимодействующих полиморфных аллелей, оценка вклада каждого из полиморфизмов весьма затруднительна. Тем не менее, поскольку уже известны локусы, полиморфизм которых может иметь значение в формировании генетически детерминированной предрасположенности к ЗО, исследования в этой области считаются весьма перспективными.

Что же касается несравненно большей части остальных "ненаследственных" ЗО, то риск их возникновения у конкретных лиц прямо связывают лишь с интенсивностью и длительностью воздействия на их организм потенциально канцерогенных и/или модифицирующих факторов внешней среды. С этих позиций появление ЗО считается результатом взаимодействия сложной комбинации наследственно обусловленных особенностей организма, с одной стороны, и факторов внешней среды, таких как особенности питания, курение, алкоголь, подверженность профессиональным вредностям и др.

Отсюда следует, что вероятность возникновения ЗО у лиц этой группы зависит как от степени их наследственной предрасположенности, так и характера (интенсивности и длительности) воздействия неблагоприятных факторов среды. Это означает что, чем выше наследственно обусловленная предрасположенность к ЗО, тем скорее средовое воздействие даже незначительной выраженности приведет к их развитию.

Таким образом, изложенное выше позволяет определить существование условно разделяемых "наследственных" и "ненаследственных" ЗО. "Наследственные" ЗО, при которых генетический дефект является основной их причиной и предрасположенность к которым может передаваться потомкам как любой другой наследуемый признак. "Ненаследственные" или мультифакторные ЗО, возникновение которых не имеет прямой связи с наследственным дефектом и является суммарным результатом совместного сочетанного влияния как эндогенных (и, в том числе, наследственных), так и экзогенных факторов (модифицирующих факторов внешней среды).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Современные аспекты изучения онкологических заболеваний - на пути раскрытия молекулярных механизмов. // Азерб. Ж. онкологии, 2009, N.1, с.3-8;
2. Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты). СПб.- М.: Прайм – Евроникс / Олма-ПРЕСС, 2004;
3. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т.Э., Асеев М. В. Геном человека и гены "предрасположенности" (Введение в предиктивную медицину). СПб.: Интермедика, 2000;
4. Введение в молекулярную медицину. Под ред. М.А.Пальцева. М.: Медицина, 2004;
5. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2007;
6. Мамедов М.К. О современных взглядах на молекулярно-генетические и молекулярно-клеточные механизмы канцерогенеза. // Азерб. Ж.онкологии, 2001, N.1, с.58-69;
7. Мамедов М.К. О предрасположенности к опухолям. //Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.2, с.99-108;
8. Предраковые состояния. Под ред.Р.Картера М.:Медицина,1987;
9. Aliyev J., Mamedov M., Mardany F. Modern views to risk factor of occurrence of oncological diseases.// 6-th Int. Congress: Energy, ecology, economy. Baku, 2002, p.370-372;
10. Cambridge illustrated history of medicine. Ed. R.Parker. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.

Summary

INHERITED PREDISPOSITION TO MALIGNANT TUMORS

J. Aliyev, M. Mamedov

The authors presented information reflected modern views to role of inherited predisposition to malignant tumors in development of human oncological diseases and reviewed main type of genetic disorders can play real role in malignant tumors appearance at children and adults.

* * *

ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Р.С.Зейналов, И.Н.Мусаев

Национальный центр онкологии, г.Баку

Молекулярно-биологические исследования последних лет позволили получить ряд новых данных, важных для раскрытия сущности опухолевого роста и осуществления качественного прорыва в диагностике опухолей и лечении больных со злокачественными опухолями. Расшифровка генома человека, результаты которой были приведены в журнале «Nature» в феврале 2001 г., позволила многим ученым высказать мысль о том, что проблема возникновения и лечения онкологических заболеваний, будет решена в ближайшее время.

Современные представления о канцерогенезе и передовые технологии сделали возможным в последнее десятилетие создать новые поколения противоопухолевых препаратов, в частности высокоселективные ингибиторы сигнальной трансдукции и ангиогенеза, что, несомненно, должно было бы увеличить продолжительность жизни онкологических больных. К сожалению, этого не происходит, а если и наблюдается, то в незначительной степени.

По данным литературы, медиана выживаемости нелеченых больных раком молочной железы III-IV стадии составляет 2,7 года [3], диссеминированным колоректальным раком - 5-6 месяцев [1], раком желудка - 3-5 месяцев [24], немелкоклеточным раком легкого - 3,9 месяцев [17]. Применение стандартных режимов первой линии химиотерапии у больных с этими локализациями позволяет увеличить общую выживаемость для рака молочной железы до 33-35 месяцев [3]; для колоректального рака - до 19-21,5 месяцев [24]; для рака желудка - до 10-12 месяцев [6]; для немелкоклеточного рака легкого - до 7,2-10,1 месяцев [10]. Статистические цифры 5-летней выживаемости для различных локализаций диссеминированных солидных опухолей остаются на прежнем уровне от 0 до 20% [2].

Определенный прогресс в настоящее время достигнут в связи с разработкой моноклональных антител (бевацизумаб, цетуксимаб, трастузумаб и др.), которые в сочетании с химиотерапией продлевают жизнь пациентов диссеминированным колоректальным раком до 24 месяцев и увеличивают общую выживаемость больных метастатическим раком молочной железы (Her2/neu-положительный) с 20,3 до 25,1 месяцев [4,23]. Кроме того, на сегодняшний день, активно изучаются ингибиторы сигнальной трансдукции (гефитиниб, эрлотиниб, иматиниб мезилат, сорафениб, сунитиниб и др.), новые режимы введения цитостатиков (метрономная терапия, dose-dense терапия), что, вероятно, позволит увеличить показатели общей выживаемости больных распространенным раком.

Причины неэффективности химиотерапии Одна из причин неэффективности химиотерапии базируется на результатах исследований, в которых было установлено, что один и тот же ген может кодировать определенную версию белка в головном мозге и совершенно иную — в мышечной ткани. Возможна ситуация, при которой препарат, нацеленный на этот ген, изменив его функцию, окажет позитивный эффект на функцию головного мозга и побочный на работу сердца.

Другая причина состоит в том, что большинство открытий в области молекулярной биологии были сделаны в экспериментах *in vitro* с культурами клеток, подчас искусственно

модифицированных. Последнее характерно и для многих исследований, выполненных на лабораторных животных. Небольшая, но весьма значимая редакционная статья в журнале «Nature», опубликованная сразу же после расшифровки последовательности генома человека, заострила внимание исследователей на одном из аспектов упомянутой проблемы методологии молекулярно-биологических исследований.

Использование современных технологий, позволяющих изучать интегрированное функционирование сотен и тысяч генов и белков, с неизбежностью подводит исследователей к вопросу о том, достаточно ли изучения одного или нескольких генов либо белков для того, чтобы понять суть жизнедеятельности клетки и всего организма. Традиционная биология и ее подходы продолжают оставаться важными, но для более глубокого понимания биологических процессов необходимо усилить количественную сторону молекулярной биологии с акцентированием внимания на поведении различных систем организма и особенностях взаимоотношений между ними, что позволит понять основы функционирования целостного организма.

Среди причин низкой эффективности лекарственного лечения диссеминированных солидных опухолей можно выделить: 1) особенности кинетики опухолевого роста; 2) существующую и приобретенную лекарственную резистентность клеток; 3) свойства физиологического микроокружения опухолевых клеток; 4) репопуляцию новообразования.

Кинетика опухолевого роста. Наиболее известными концепциями кинетики роста злокачественных опухолей являются модели экспоненциального роста, Гомпертца, Speer-Retsky [3]. Они позволяют представить наиболее вероятную последовательность событий в развитии опухолевого процесса и таким образом открывают реальные возможности для повышения эффективности лекарственного лечения. Впервые Skipper-Schabel-Wilcox сформулировали гипотезу, согласно которой при назначении определенного цитостатического режима фракция клеточной гибели (cell-kill) экспоненциально растущих опухолей, характеризующихся однородной чувствительностью к цитостатикам, всегда постоянна (log-kill), независимо от первоначального объема клеточной популяции. Таким образом, для многих препаратов эффект (число погибших клеток) зависит от дозы. Однако в клинической практике лечения диссеминированных солидных опухолей эта гипотеза выглядит не столь оптимистичной, так как нередко встречаются рецидивы заболевания. Вероятно, это связано с допущением экспоненциального роста всех злокачественных опухолей, а также гомогенной чувствительности к цитостатикам опухолевых клеток и признанием абсолютной лекарственной резистентности [3].

В конце 70-х годов J. Goldie и A. Coldman предположили, что опухоль, растущая из одной раковой клетки, имеет, примерно, 90% шансов быть излеченной при размере менее 1 мм, и не имеет такой возможности, когда ее диаметр более 1 мм. В этом случае опухоль будет всегда неизлечима при проведении терапии одним цитостатиком. Эта гипотеза была математически обоснована расчетом частоты развития спонтанных мутаций в злокачественных клетках, вызывающих появление резистентных клонов. По мнению авторов, наилучший результат лечения возможен при минимальном размере опухоли (до приобретения способности к метастазированию) и использовании максимального количества эффективных препаратов [3].

С другой стороны, в настоящее время остается популярной модель Norton-Simon, основанная на кинетике Гомпертца. Основываясь на клинических и лабораторных данных, авторы усовершенствовали модель Skipper-Schabel. Они предположили, что фракция погибших клеток при введении препарата непостоянна (non-log-kill) и зависит от фазы клеточного цикла. Эффективность многих препаратов зависит от темпов скорости роста опухоли, т.е. циторедукция тем выше, чем больше скорость роста клеток, и наоборот. Кинетика Гомпертца лежит в основе развития злокачественного процесса: при размере опухоли в фазе плато рост замедляется, и опухоль становится резистентной к цитостатикам, при уменьшении размера рост возобновляется, и она быстро достигает прежнего объема [19]. Следовательно, при использовании стандартного подхода излечить больного от злокачественной опухоли, изменяющей свой объем согласно кинетике Гомпертца, практически невозможно.

Существующая и приобретенная лекарственная резистентность клеток. По данным литературы, в 99% низкая эффективность химиотерапии является результатом существующей или приобретенной лекарственной резистентности опухолевых клеток, в основе которой лежит

нестабильность генома и гетерогенность опухолевых клеток, наличие генов лекарственной резистентности (MDR-гены) и определенных защитных молекул (белки-переносчики препаратов, ферменты) [8].

Физиологическое микроокружение опухолевых клеток. Изучая природу злокачественного роста, следует четко осознавать, что опухоль представляет собой сложную физико-химическую систему, тесно связанную с организмом, в котором она возникла и развивается. Принципиально важно также учитывать, что опухоль состоит из опухолевых клеток и элементов стромы, представляющей собой своеобразную среду обитания клеток новообразования. Строму составляют структурные компоненты, в частности сосуды, нервы, клетки различной, но не опухолевой природы, соединительнотканые волокна, а также физико-химическая микросреда, являющаяся производной функционирования перечисленных элементов стромы, среди составляющих которой кровоток, оксигенация, кислотность, внутриопухолевое давление. Совокупность стромальных характеристик объединяется в понятие опухолевого микроокружения или, что более правильно, микроокружения опухолевых клеток.

Микроокружение опухоли формируют факторы различной природы. Многие исследователи считают целесообразным выделить два типа микроокружения опухолевых клеток, характеризующихся различными, но тесно связанными друг с другом показателями.

1. **Метаболическое микроокружение** (метаболическая микросреда, метаболическая микроэкология) опухолевых клеток или микрофизиология солидной опухоли. Этот тип микроокружения характеризуется следующими основными физико-химическими параметрами: 1) перфузия (внутриопухолевый кровоток); 2) проницаемость (сосудистая); 3) pO_2 (парциальное напряжение кислорода в опухоли); 4) внеклеточный pH; 5) внутриопухолевое давление (осмотическое и онкотическое).

2. **Клеточно-молекулярное микроокружение** опухолевых клеток, описывающее взаимодействие между клетками опухоли и неопухолевыми клетками и факторами стромального компартмента. Эта микросреда играет важную роль во взаимодействии между опухолевыми клетками и тканями организма.

Такой тип микроокружения формируют:

1) неопухолевые (инфильтрирующие опухоль) клетки или клетки стромы, в частности эндотелиальные клетки и их предшественники, перициты, гладкомышечные клетки, фибробласты, миофибробласты, нейтрофилы и другие гранулоциты (эозинофилы и базофилы), тучные клетки, Т- и В-лимфоциты, естественные клетки-киллеры, антиген-презентирующие клетки, такие, как макрофаги и дендритные клетки;

2) молекулы, являющиеся продуктами клеток, инфильтрирующих опухоль, и продуцируемые самими опухолевыми клетками, в частности компоненты внеклеточного (экстраклеточного) матрикса, факторы роста, цитокины, хемокины, медиаторы воспаления, антитела, протеазы и другие типы ферментов, различные метаболиты (в частности, такие важные, как глюкоза, лактат, фосфорсодержащие вещества).

Концепция, основанная на том, что факторы микроокружения играют важную роль в возникновении и развитии опухоли, в частности в образовании метастазов, существует давно. В 1990г. на 15-м Международном противораковом конгрессе в Гамбурге практически впервые был поднят вопрос о необходимости учитывать влияние, которое оказывает микроокружение злокачественно трансформированных клеток, как на биологические свойства опухолей, так и на их реакцию на противоопухолевые воздействия.

Сегодня имеются убедительные данные экспериментальных и клинических исследований о том, что непосредственный эффект воздействия на опухоль облучения, противоопухолевых препаратов, локальной гипертермии, фотодинамической терапии, иммунотерапевтических средств, а также отдаленные результаты лечения и экспрессия различных опухолевых маркеров, имеющих диагностическое значение, существенно зависят от состояния внутриопухолевого кровотока и других параметров микрофизиологии новообразования.

Значительный интерес представляют также сведения, позволяющие утверждать, что первичная дисфункция клеток опухолевого микроокружения, иными словами клеток стромы, в дополнение к дисфункции эпителия может быть критической точкой для инициации канцерогенеза в том или ином органе. На основании регистрации генетических изменений,

возникающих в стромальных клетках на ранних стадиях канцерогенеза, можно констатировать, что генетически нестабильная строма может усиливать генетическую нестабильность эпителия.

Метаболическое микроокружение опухолевых клеток отличается от такового нормальных по ряду показателей, что в значительной степени детерминировано аномальной внутриопухолевой микроциркуляцией.

Если принять во внимание постоянное и беспорядочное образование сосудов в растущей опухоли, можно рассмотреть пять различных патогенетических механизмов формирования ее сосудистой сети: 1) ангиогенез посредством образования сосудов из эндотелиальных клеток предсуществовавших венул; 2) кооптирование существующих сосудов; 3) сосудогенез (образование сосудов *de novo* путем привлечения циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников); 4) инвагинация (разделение просвета сосуда на два); 5) образование псевдососудистых каналов, выложенных опухолевыми клетками чаще, чем эндотелиальными (сосудистая мимикрия — *vascular mimicry*).

Сосудистая сеть опухоли характеризуется мощной пролиферацией эндотелиальных клеток, что ведет к недоразвитию, дефектам структуры и с точки зрения функциональности кровотока появлению неэффективных микрососудов. В результате всего этого внутриопухолевый кровоток хаотичен и гетерогенен [22].

Центральным стимулятором роста новых кровеносных сосудов является VEGF (первоначально идентифицированный как сосудистый фактор проницаемости, VPF). Экспрессия VEGF регулируется гипоксией, гипогликемией, ацидозом, активацией онкогенов или делецией генов, супрессоров опухолевого роста, которые контролируют продукцию регуляторов ангиогенеза, а также цитокинами и гормонами [20,21].

Процесс ангиогенеза чрезвычайно сложен и требует гармоничного взаимодействия с биологической избыточностью. Главными ступенями «ангиогенного каскада» являются: дилатация существующих сосудов, активация эндотелиальных клеток, гиперпроницаемость посткапиллярных венул и дестабилизация сосудов, локальная деградация базальной мембраны, ремоделирование матрикса (деградация внеклеточного матрикса в ответ на активацию матриксных металлопротеиназ, образование нового временного внесосудистого матрикса за счет «вытекших» белков плазмы), миграция эндотелиальных клеток, межклеточные контакты, образование отростков, удлинение их за счет пролиферации эндотелиальных клеток, образование трубок, слияние с образованием сосудистых петель, рекрутирование перicyтов и гладкомышечных клеток (необязательно) и созревание сосудов (неправильное).

Репопуляция новообразования. В настоящее время, в основе лечения больных диссеминированными злокачественными опухолями лежит эмпирический выбор лекарственного средства и титрование общей дозы препарата, т.е. назначение цитостатика через определенные промежутки времени в зависимости от его гематологической токсичности. В среднем это интервал составляет 3-4 недели. При этом не учитываются свойства опухолевых клеток, которые в интервале между циклами химиотерапии способны восстанавливать свой объем, т.е. регенерировать (репопулировать). В экспериментальных исследованиях отмечено увеличение пролиферативной активности опухолевых клеток после введения химиопрепаратов по сравнению с контрольной группой [11].

В настоящее время известны следующие механизмы, лежащие в основе увеличения пролиферативной активности: 1) физиологическая модификация опухолевых клеток; 2) достижение скорости деления соответствующего интактного объема опухолевых клеток; 3) повышенное питание выживших клоногенных клеток за счет перераспределения кровотока в опухоли; 4) стимуляция резидуальных опухолевых клеток циркулирующими ростовыми факторами; 5) модификация «дремлющих» опухолевых клеток в клоногенные; 6) наличие потенциально летального повреждения (*potentially lethal damage*) (Hanh, 1973).

Если предположить, что увеличение скорости репопуляции опухоли после введения цитостатиков отсутствует, то, лечение продолжалось максимально длительный срок без прогрессирования болезни и гибели пациента от злокачественной опухоли.

Пути преодоления резистентности Из изложенного очевидно, что для увеличения показателей выживаемости больных необходим пересмотр общепринятой стратегии лечения диссеминированных солидных опухолей. Это означает целенаправленное воздействие на:

- I Процессы пролиферации и дифференцировки в опухолевых клетках
 - ингибиторы тирозинкиназ;
 - dose-dense терапия;
- II Микроокружение опухоли
 - ингибиторы ангиогенеза;
 - метрономная терапия;
 - препараты, воздействующие на строму опухоли;
- III Комбинированное воздействие на опухоль и ее микроокружение
 - “Chemo-Switch” режим, включающий последовательное назначение химиопрепаратов в максимально переносимых дозах с последующей метрономной терапией в сочетании с ингибиторами сигнальной трансдукции и ангиогенеза.

Таргетные препараты Передача сигнала в эукариотических клетках осуществляется за счет специальных белков (киназ). На сегодняшний день известно более 90 генов, кодирующих эти молекулы. При этом 58 из них отвечают за 20 семейств трансмембранных киназ, а 32 – за 10 семейств нерецепторных цитоплазматических белков. В нормальных клетках их активность очень четко регулируется. Опухолевая трансформация приводит к нарушению киназных сигналов из-за различных генетических повреждений, определяя неконтролируемую пролиферацию и дедифференцировку [12].

Успехи молекулярной биологии, позволившие установить закономерности клеточного деления и смерти, понять механизм их контроля, поддержания генетической стабильности и путей передачи сигнала от рецепторов в ядро, открыли перспективы создания противоопухолевых препаратов молекулярно нацеленного действия, получивших название таргетных препаратов (target – мишень, цель).

В принципе, первыми препаратами нацеленного действия были, созданные в 80-90 гг. XX в., блокаторы рецепторов стероидных гормонов (антиэстрогены и антиандрогены), традиционно рассматриваемые в классе гормональных препаратов.

С развитием биотехнологий появились реальные возможности создания препаратов направленно действующих на белки, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию.

Конкретными мишенями этих препаратов являются рецепторы факторов роста, тирозинкиназы и фарнезилтрансферазы, обеспечивающие передачу сигнала, белки семейства Ras, белки семейства Bcl-2, протеосомы, циклинзависимые киназы, стимуляторы ангиогенеза.

Объединяемые общим принципом молекулярно нацеленного действия таргетные препараты по своему строению относятся к различным классам: это моноклональные антитела и их конъюгаты (ритуксимаб, трастузумаб, цетуксимаб, бевацизумаб и др.), малые синтетические молекулы (иматиниб мезилат, gefitinib, эрлотиниб), короткие синтетические отрезки ДНК, связывающиеся с мРНК – антисмысловые нуклеотиды (Генасенс), природные соединения (Неовастат, ингибиторы матриксных металлопротеаз, флавопиридол), вирусы (AdP53, ONIX-015).

Фармакологическое воздействие на измененные сигнальные пути приводит в ряде случаев к восстановлению регуляции деления в клетке. При этом препараты могут воздействовать как на один сигнальный путь, так и на несколько.

Таргетные препараты оказывают в основном цитостатическое, а не цитотоксическое действие, поэтому основным критерием их эффективности должны быть время до прогрессирования и выживаемость больных. Токсичность таргетных препаратов своеобразна и отличается от токсичности большинства классических цитостатиков. При меньшем угнетении гемопоэза они чаще вызывают кожные сыпи, аллергические реакции, нарушения общего состояния [15,16,18].

В настоящее время более 300 таргетных препаратов изучается с точки зрения возможности их использования в клинике, однако практическое применение пока получили лишь немногие из них – иматиниб мезилат (Гливек), трастузумаб (Герцептин), ритуксимаб (Мабтера), gefitinib (Иресса), бевацизумаб (Авастин) и др.

В таблице 1 приведены сведения о некоторых таргетных препаратах, разрешенных для клинического применения, либо еще проходящих клинические испытания на уровне II-III фазы.

Основные таргетные препараты

Таблица 1

Препарат	Строение	Мишень	Клинические данные
I Блокаторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR)			
Трастузумаб (Герцептин)	Моноклональное антитело к HER2/neu	HER2/neu (EGFR-2)	Применяется при HER2/neu +++ раке молочной железы
Лапатиниб (W572016, Тайверб)	Синтетическая малая молекула	HER2/neu (EGFR-1)	Применяется при HER2/neu +++ раке молочной железы
Цетуксимаб (C225, Эрбитукс)	Моноклональное антитело к HER1	HER1 (EGFR-1)	Применяется при раке головы и шеи, НМРЛ, колоректальном раке
Эрлотиниб (OSI-774, Тарцева)	Синтетическая малая молекула	Тирозинкиназа HER1	Вторая линия химиотерапии при метастатическом НМРЛ
Гефитиниб, (ZD1839, Иресса)	Синтетическая малая молекула	Тирозинкиназа HER1	Вторая линия химиотерапии при метастатическом НМРЛ
II Блокаторы протеинкиназных рецепторов			
Иматиниб мезилат (ST1571, Гливек)	Синтетическая малая молекула	Рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), ABL –киназы, c-kit тирозинкиназа	Применяется при хр. миелолейкозе, гастроинтестинальных стромальных опухолях (GIST)
III Селективные модуляторы белков Bcl-2, регулирующих апоптоз			
Генасенс (G3139, облимерсен)	Антисмысловый олигонуклеотид, комплементарный к mRNA Bcl-2	Белки семейства Bcl-2	III фаза при раке простаты, НМРЛ, меланоме, лимфомах
IV Ингибиторы неоангиогенеза			
Бевацизумаб (Авастин)	Моноклональное антитело к VEGF	Рецептор сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF)	Колоректальный рак (в комбинациях), III фаза при раке молочной железы, НМРЛ
Неовастат (АЕ-941)	Препарат природного происхождения	VEGF-2, матриксные металлопротеиназы	Применяется при раке почки, III фаза НМРЛ
V Мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ			
Сунитиниб (SU11248, Сутент)	Синтетическая малая молекула	Рецепторы VEGFR1, VEGFR2, PDGFR, c-KIT, FLT3, CSF-1R, RET,	Применяется при раке почки
Сорафениб (BAУ43-9006, Нексавар)	Синтетическая малая молекула	Рецепторы VEGFR2, VEGFR3, FLT3, PDGFR-b, FGFR1, KIT, RET, B-raf, Raf-1/C-raf	Применяется при раке почки и печени

Препараты, активированные гипоксией. Такой подход терапии основан на способности некоторых препаратов превращаться в активные формы в условиях гипоксии. К ним относятся – Митомицин С, E09, SR 4233. В клинике используется лишь митомицин С [5].

Dose-dense терапия. Идея назначения химиопрепаратов через короткие промежутки времени заключается в попытке замедления репопуляции опухолевых клеток между циклами терапии. Таким образом, увеличивается кумулятивный cell-kill и, соответственно, лечебный эффект [13]. Эффективность dose-dense терапии показана в исследовании CALGB 9741, в котором, независимо от последовательного или параллельного использования химиопрепаратов, отмечена статистически значимая эффективность 2-недельного режима терапии по сравнению со стандартным 3-недельным интервалом: безрецидивная выживаемость составила 85% и 81% ($p=0,01$), а общая 92% и 90% ($p=0,013$), соответственно. При этом, более короткие перерывы между циклами терапии не увеличивают токсичность проводимого лечения [13]. На сегодняшний день в отдельных рандомизированных исследованиях показано преимущество dose-dense режима в виде увеличения безрецидивной и общей выживаемости при мелкоклеточном раке легкого (объективный ответ составил 63%), распространенном раке толстой кишки, уротелиальном раке (объективный ответ 56%, общая выживаемость 15 месяцев), раке яичников (объективный ответ 65,5%, время до прогрессирования 9 месяцев, общая выживаемость 18 месяцев).

Метрономная терапия. Dose-dense концепция включает в себя метрономную терапию, которая представляет собой назначение химиопрепаратов ежедневно либо несколько раз в неделю, либо еженедельно в низких дозах в течение длительного времени. При этом реализуется прежде всего антиангиогенный, а не цитотоксический эффект лекарственных средств. В настоящее время из известных препаратов в метрономном режиме используются: капецитабин, S-1, UFT, темозоламид, вепезид, циклофосфамид, метотрексат, интерферон-альфа, митомицин С, 5-фторурацил, винкристин, винбластин, доксорубин, митоксантрон, паклитаксел, тегафур, топотекан, 6-метилмеркаптопурин, 9-амино-20(С)-камптотецин [7,9].

Антиангиогенный эффект обусловлен прямым и косвенным действием используемых цитостатиков.

1. Прямое действие:

- супрессия циркулирующих эндотелиальных стволовых клеток;
- антипролиферативный эффект на эндотелиальные клетки.

2. Косвенное действие:

- повышение уровня эндогенного тромбоспондина 1, что приводит к апоптозу CD36-позитивных эндотелиальных клеток, а также уменьшает мобилизацию стволовых эндотелиальных клеток [14].

Эффективность метрономного режима химиотерапии была продемонстрирована во многих преклинических исследованиях, что способствовало проведению I и II фазы клинических исследований лечения диссеминированного немелкоклеточного рака легкого, рака яичников, рака молочной железы, рака предстательной железы.

“Chemo-switch” режим. Одним из способов преодоления лекарственной резистентности является “chemo-switch” режим терапии. Суть его заключается в сочетании стандартного назначения цитостатиков в максимально переносимых дозах с последующим поддерживающим режимом, который включает использование ингибиторов PDGFR для разрушения перicyтов, метрономную терапию и ингибиторов VEGFR.

Таким образом, происходит блокирование основных путей развития опухолевых клеток – пролиферации и неоангиогенеза. К сожалению, на сегодняшний день результатов клинических исследований этого метода терапии нет.

Заключение. На сегодняшний день с целью преодоления резистентности и повышения эффективности лекарственного лечения разрабатываются новые таргетные препараты, которые целенаправленно воздействуют как на процессы пролиферации и дифференцировки в опухолевых клетках, так и на их микроокружение. Кроме того, предпринимаются попытки изменить режим введения цитостатиков. В проведенных клинических исследованиях продемонстрирована эффективность новых подходов к терапии злокачественных опухолей. Однако полученные данные требуют дальнейшего изучения подобных стратегий лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М. Вклад лекарственной терапии в повышение общей выживаемости онкологических больных. IX Российский онкологический конгресс. – 2005.
2. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. – 2006.
3. Моисеенко В.М. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. – Санкт-Петербург: Грифон. – 1997.
4. Adamo V. et al. Safety and activity of trastuzumab-containing therapies for the treatment of metastatic breast cancer: our long-term clinical experience (GOIM study) // *Ann. Oncol.* 2007, V.18, P.11-15.
5. Adrian L. Breast cancer angiogenesis new approaches to therapy via antiangiogenesis, hypoxic activated drugs, and vascular targeting // *Breast Cancer Research and Treatment.* 1996, V.38, P.97-108.
6. Ajani J. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer // *Oncologist.* 2005, V.10, P.49-58.
7. Bertolini F. et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells // *Cancer Research.* 2003, V.63, P.4342-4346.
8. Borst P. et al. What Makes Tumors Multidrug Resistant? // *Cell Cycle.* 2007, V.6.
9. Burstein H. et al. Metronomic chemotherapy with and without bevacizumab for advanced breast cancer: a randomized phase II study // *Breast Cancer Res Treat.* 2005, V.94, as 6.
10. Cardenal F. et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 1999, V.17, P.12-18.
11. Davis A. Repopulation of tumour cells between cycles of chemotherapy: a neglected factor // *Lancet Oncol.* 2000, V.1, P.86-93.
12. de Jonge M. Multiple targeted tyrosine kinase inhibition in the clinic: all for one or one for all? // *European Journal of Cancer.* 2006, V.42, P.1351-1355.
13. Hudis C. Dose-dense chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2005, V.5, P.8-13.
14. Kerbel S. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy // *Nature Reviews Cancer.* 2004, V.4, P.423-436.
15. Le Tourneau C. FSRE. New developments in multitargeted therapy for patients with solid tumours // *Cancer Treatment Reviews.* 2007, P.1-12.
16. Lee S.Rosen. VEGF-targeted therapy:therapeutic potential and recent advances // *The Oncologist.* 2005, V.10, P.382-391.
17. Marino P. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature // *Chest.* 1994, V.106, P.861-865.
18. Miller K. et al. Phase II study of SU11248, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients (pts) with previously treated metastatic breast cancer (MBC) // *J. Clin. Oncol.* 2005, V.2, 16s.
19. Norton L. Conceptual and Practical Implications of Breast Tissue Geometry: Toward a More Effective, Less Toxic Therapy // *Oncologist.* 2005, V.10, P.370-381.
20. Soria J. Molecular targeting: targeting angiogenesis in solid tumours // *Ann. Oncol.* 2004, V.15. P.223-227.
21. Tanigawa N., Amaya H., Matsumura M. et all. Correlation Between Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Tumor Vascularity, and Patient Outcome in Human Gastric Carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 199, V.15, P.826-832.
22. Tannock I. Drug penetration in solid tumours // *Nature Reviews Cancer,* 2006, V.6, P.583-592.
23. Tappenden P. et al. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales // *Eur. J. Cancer,* 2007, 24. Wils J. The treatment of advanced gastric cancer // *Semin. Oncol.* 1996, V.23, P. 397-406.

Summary

THE REASONS OF CHEMOTHERAPY INEFFICIENCY OF MALIGNANT TUMORS AND THE MEANS OF OVERCOMING IT

R.Zeynalov, I.Musayev

Nowadays for the purpose of overcoming resistance and increasing the drug therapy efficiency new target medicines are developing. They purposefully affect both the proliferation and differentiation process in tumor cells, and also their microenvironment. In addition, the attempts are being made for changing the dosing regimen of cytostatics. In our clinic investigation the efficiency of new approach for the drug therapy of malignant tumors are shown. Nevertheless, a finding demands the further studying of such treatment strategy.

СКРИНИНГ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД И СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Ф.А Гулиев., А.М. Али-заде., Т.Н. Мусаев
Национальный центр онкологии, г.Баку

Несмотря на проводимые социальные и экономические реформы, в современных условиях развития нашей страны, проблема поздней обращаемости больных за медицинской помощью в структуре всеобщей онкологической заболеваемости остается весьма актуальной. Начиная с 2005 года, благодаря более активному внедрению просветительных работ о мужском здоровье и более активному внедрению в клиническую практику простатического специфического антигена (ПСА), число пациентов с первично выявленными опухолями увеличилось. Этому также способствует открытие новых диагностических центров в регионах, внедрение новых методов диагностики, усовершенствование поликлинических урологов, а также повышение квалификации онкологов межрегиональных онкологических диспансеров.

Диагностика РПЖ и оценка степени распространенности опухолевого процесса основывается на результатах клинических, биохимических, радиологических и морфологических методов исследования. Ранняя диагностика РПЖ затруднена в связи с мало или бессимптомным течением начальных стадий опухолевого процесса, а также частыми сопутствующими заболеваниями предстательной железы (ПЖ).

Основным биохимическим маркером является простатический специфический антиген (ПСА), изолированный из простатической ткани в 1979 году [20]. К концу 80-х годов этот маркер получил клиническую значимость и был признан первым потенциальным маркером для диагностики РПЖ [16]. Исследования, выполненные на обширном клиническом материале, показали большой интервал чувствительности и специфичности данного теста, что ограничивает его применение в изолированном виде для дифференциальной диагностики РПЖ. Тем не менее, факт широкого использования этого маркера значительно повлиял на количество диагностированных больных на ранних стадиях. В свою очередь, это привело к увеличению количества больных с латентными формами РПЖ, что по мнению некоторых специалистов не требует радикальных вмешательств. Эти доводы являются основными и наиболее часто приводимыми, свидетельствующими о недостатках скрининговых программ.

Скрининговая программа рассчитана на улучшения статистических данных связанных с ранней диагностикой и лечением РПЖ. Стоит заметить, что основными методами ранней диагностики являются пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение уровня ПСА и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). Специфичность методов ограничена большим числом заболеваний, симулирующих изменения характерные для РПЖ. Исследование выявили широкий диапазон чувствительности и специфичности при различных порогах ПСА. Так например, чувствительность и специфичность при ПСА 1.1, 2.1, 3.1 и 4.1 нг/мл составляют 83% и 39%, 53% и 73%, 32% и 87%, и 21% и 94%, соответственно [17]. Стоит добавить, что при ПСА 0.5 нг/мл вероятность РПЖ достигает 7%, при уровне ПСА между 0.6 и 1.0 нг/мл этот показатель составляет 10% [18]. Применение ТРУЗИ привело к более раннему выявлению опухолей, многие из которых не диагностируются при ПРИ. На сегодняшний день основным диагностическим методом в выявлении РПЖ является мультифокальная биопсия под контролем ТРУЗИ.

До настоящего времени, этиология и патогенез заболевания остаются полностью не изученными. У большинства мужчин с возрастом развиваются микроскопические очаги с неопластическими изменениями, биологическая значимость которых не ясна. Более того, исследования, проведенные на результатах аутопсий мужчин умерших по другим причинам, показали большое наличие гистологически подтвержденных, но при этом клинически латентных форм РПЖ [7, 15]. В последнее время количество больных, с выявленными

латентными формами заболевания значительно увеличилось. Этому послужило постоянное изменение порога ПСА, что и привело к понятию “гипердиагностика” и “гиперлечение”. Вследствие гипердиагностики выявляются опухоли в латентной форме, наличие которых не влияет на продолжительность жизни, так как прогрессирование этих новообразований считается медленным и не является основной причиной смерти больного.

Исследования, основанные на статистических данных за 1973 – 1994 гг. (US Surveillance, Epidemiology, and End Results), отметили заметное увеличение количества больных с локализованными формами РПЖ после внедрения ПСА в клиническую практику, что указывает на эффективность теста в определении заболевания на ранних стадиях [9]. Collin et al, в свою очередь, сравнили данные смертности от РПЖ в Соединенных Штатах Америки (США) и Великобритании между 1975 и 2004 годами. Надо отметить, что скрининг ПСА в США широко распространен в отличие от Великобритании. Авторы отметили 4-х кратное уменьшение в смертности от РПЖ в США (4.17% ежегодного уменьшения [95% интервал достоверности {CI}, 3.99-4.34]) по сравнению с Великобританией (1.14% ежегодного уменьшения [95% CI, 0.84-1.44]) после 1994 года [8]. Однако, изменения в стратегии лечения за эти годы могут быть важными факторами затрудняющими интерпретацию статистических данных. Тем не менее, некоторые наблюдения не показали эффективности ПСА скрининга в уменьшении смертности от РПЖ [10, 12].

Многие наблюдения, основанные на предварительных результатах рандомизированных исследований, были направлены на решение вопроса о целесообразности использования ПСА. В 2009 г. были опубликованы долгожданные результаты 2 проспективных рандомизированных исследований: скрининговое исследование предстательной железы, легкого, яичников и колоректального рака (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian - PLCO) и Европейское рандомизированное скрининговое исследование РПЖ (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer - ERSPC). Североамериканское исследование включило 76 693 мужчин в возрасте от 55 до 74 лет из 10 исследовательских центров США. Больные были рандомизированы в группу прохождения ежегодного ПСА скрининга и ПРИ или в группу обычного лечения (в качестве контрольной). Исследовательская группа проекта (PLCO) обнародовала результаты 7 - и 10 - летнего наблюдения и пришла к выводу, что смертность от РПЖ очень низка и лишь незначительно различается между 2 группами (1.22, 95% CI, 1.16-1.29) [3]. Европейское исследование РПЖ (ERSPC) включило 162 243 мужчин из 7 стран в возрасте от 55 до 69 лет. Мужчин рандомизировано распределяли в группу для прохождения ПСА скрининга (в среднем 1 раз в 4 года) или в контрольную группу, не подвергавшуюся скринингу. Соотношение уровней смертности в экспериментальной группе по сравнению с контрольной составило 0.8. Исследователи пришли к выводу, что ПСА скрининг снизил уровень смертности на 20%, но имел высокий показатель гипердиагностики [14]. В европейском исследовании наблюдались различия между центрами в порогах ПСА и в схемах проведения биопсий. Так же, больные после диагностирования заболевания получали лечение в центрах с разными подходами в разрешении данной проблемы [5, 21]. Результаты обоих исследований привлекли большое внимание, хотя не смогли пролить свет на целесообразность использования ПСА как скринингового теста [4].

Как свидетельствуют данные, полученные из исследований, эффективность ПСА скрининга в уменьшении смертности от РПЖ статистически не существенна, или же минимальна в большей степени за счет гипердиагностики. Приемлемость и использование ПСА как скринингового теста для уменьшения смертности от РПЖ остается основной темой для дискуссий, начиная с момента его введения. Ряд проведенных исследований показали, что общественность в целом не ощущает важности аспектов и последствий скрининга. Отсутствуют глубокие знания о РПЖ у населения в целом, что главным образом является следствием неполной, а иногда, и неточной информации предоставленной средствами массовой информации. Пациенты с отрицательными результатами скрининга получают эмоциональное успокоение и облегчение, тогда как выявленная опухоль на ранней стадии, приносит профессиональное удовлетворение клиницисту [19]. Будет интересным заметить, что Ричард Албин, ученый первым изолировавший ПСА, в своей последней статье отметил, что широкое использование скрининга мужчин старше 50 лет в будущем обернется катастрофой для системы здравоохранения [1].

Значительные различия в скрининговой политике наблюдаются в ряде стран, где распространенность заболевания высока. Многие страны проводят ряд мероприятий по усовершенствованию методов ранней диагностики, некоторые возмещают стоимость тестов ПСА, хотя мнения и подходы к решению этой проблемы различны. Нерешенными остаются и вопросы о возрасте первичного обращения и интервале между обследованиями. Предлагается проводить исходное определение уровня ПСА в возрасте 40 лет, на основе которого можно установить частоту обследований. Для мужчин с начальным уровнем ПСА ≤ 1 нг/мл представляется достаточным 8-летний интервал между обследованиями [13]. Мужчин старше 70 лет с исходным уровнем ПСА ≤ 3 нг/мл нет необходимости проходить дальнейшее ПСА-тестирование, поскольку риск смерти от РПЖ у этой группы очень низкий [6]. Основываясь на клинических рекомендациях Европейского общества урологов (European Association of Urology) мужчинам старше 50 лет рекомендуется проходить ежегодное обследование с измерением уровня ПСА. Американское онкологическое общество (American Cancer Society) и Американская урологическая ассоциация (American Urological Association) рекомендуют проводить скрининг для всех мужчин в возрасте 50 лет и старше [2, 11]. В Великобритании мнения различны. Некоторые клиницисты и значительная часть общественности, поддерживаемая средствами массовой информации, защищают программу по скринингу РПЖ и считают ее частью политики здравоохранения. Стоит заметить, что понижение уровня ПСА до 2 нг/мл приводит к заметному увеличению количества неоправданных биопсий. Поэтому, дополнительные меры необходимы, для увеличения специфичности и чувствительности диагностических тестов для определения локализованного РПЖ. На сегодняшний день весь исследовательский потенциал направлен на поиски новых маркеров, диагностическое значение которых изучается в отдельности.

Диагностикой и лечением больных злокачественными новообразованиями мочевыделительных органов в нашей стране занимаются урологи и онкологи. Последние, опираясь на систему онкологических диспансеров, имеют налаженную систему учета и диспансеризации больных с возможностью широко применять комбинированную и комплексную терапию. К сожалению, в силу специфики организации онкологической помощи в Азербайджане, обращаемость больных на первичном этапе к онкологам очень низкая. Таким образом, основное бремя диагностики и лечения рака предстательной железы ложится на плечи урологов. Последние же часто не обладают возможностью применения адекватной комплексной и комбинированной терапии, имеют разное оснащение и возможности в проведении лечебно-диагностического процесса на современном уровне. Не мало важной проблемой на сегодняшний день остается кадровый состав и квалификация специалистов. Отсутствие стандартизации в лечебно-диагностическом процессе приводит к затягиванию диагностики, позднему началу и погрешностям в терапии, а также снижению отдаленных результатов лечения. Этому свидетельствует опрос проведенный на онкоурологическом симпозиуме в декабре 2010 года в г. Баку.

Проблема скрининга привлекает большое общественное и научное внимание, и приводит к напряженным дебатам о его роли в улучшении мужского здоровья. Несмотря на постоянное давление со стороны сторонников скрининга, результаты большинства исследований не предоставили достаточных научных доказательств об улучшении выживаемости и качества жизни мужчин. На сегодняшний день, попытки использования ранней диагностики в сочетании с информированием мужского населения являются более целесообразными. Эффективность стратегии ранней диагностики заключается в увеличении больных с ранними стадиями за определенный промежуток времени. В странах с отсутствием государственной программы скрининга возникает необходимость восстановления принципов диспансеризации (селективный скрининг). Обследование пациентов диспансерной группы с использованием единых критериев, даст надежды на раннее выявление заболеваний ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albin R. The great prostate mistake. //New York Times. March 10, 2010
2. American Urological Association. Early detection of prostate cancer use of transrectal ultrasound. / AUA, ed. American Urological Association 1992 Policy Statement Book. Baltimore: American Urological Association, 1992:4–20.
3. Andriole G, Crawford E, Grubb R, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial//N Engl J Med. 2009, v. 360, p.1310-9.

4. Barry M. Screening for prostate cancer: the controversy that refuses to die. // *N Engl J Med*, 2009, v.360, p.1351-4.
5. Boevee S, Venderbos L, Tammela T, et al. Change of tumour characteristics and treatment over time in both arms of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. // *Eur J Cancer*, v.46, p.3082-9.
6. Carter H, Kettermann A, Ferrucci L et al. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? // *Urol* 2008, v. 174(2) Suppl. 1751
7. Coley C, Barry M, Fleming C, et al. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. // *Ann Intern Med*. 1997, v.126, p.394-406.
8. Collin S, Martin R, Metcalfe C, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. // *Lancet Oncol*. 2008, v. 9, p.445-52.
9. Farkas A, Schneider D, Perrotti M, et al. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. // *Urology*. 1998, v.52: p. 444-8, discussion 8-9.
10. Marcella S, Rhoads G, Carson J, et al. Prostate-specific antigen screening and mortality from prostate cancer. // *Gen Intern Med*. 2008, v.23, p.248-53.
11. Mettlin C, Jones G, Avettett H, et al. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related check-up: prostate and endometrial cancers. // *Cancer J Clin* 1993, v.43, p.42-46.
12. Perron L, Moore L, Bairati I, et al. PSA screening and prostate cancer mortality. // *CMAJ*. 2002, v.166, p.586-91.
13. Roobol M, Roobol D, Schroder F. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/ml or less in a population-based screening setting? // *Urology* 2005, v. 65(2), p.343-6.
14. Schroder F, Hugosson J, Roobol M, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. // *Engl J Med*. 2009, v.360, p.1320-8.
15. Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E, et al. Sofras F. Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. // *Prostate*. 2006, v.66, p.1319-28.
16. Stamey T, Yang N, Hay A, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. // *Engl J Med* 1987, v.317, p.909-916.
17. Thompson I, Ankerst D, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. // *JAMA*. 2005, v.29466-70.
18. Thompson I, Pauler D, Goodman P, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. // *Engl J Med*. 2004, v.350, p.2239-46.
19. Thornton H, Dixon-Woods M. Prostate specific antigen testing for prostate cancer. // *BMJ* 2002, v.325, p.725-726.
20. Wang M, Valenzuela L, Murphy G, et al. Purification of a human prostate specific antigen. // *Invest Urol* 1979, v.17, p.159-163.
21. Wolters T, Roobol M, Steyerberg E, et al. The effect of study arm on prostate cancer treatment in the large screening trial ERSPC. // *Int J Cancer*, v.126, p.2387-93.

S u m m a r y

SCREENING OF PROSTATE CANCER: A MODERN VIEW AND CORRENT STATUS IN AZERBAIJAN

F. Guliyev, A. Alizada, T. Musayev

The decision to screen for prostate cancer with serum prostate specific antigen (PSA) testing is an uncertain one for patients and health care providers. The availability of PSA assay for reducing prostate cancer mortality has been an area of intense controversy since its introduction. Reasons for the controversy relate to PSA being less than an ideal marker in detecting early prostate cancer, the possibility that screening for prostate cancer may result in the over-detection and thus over-treatment of indolent disease. Thus, prior to undergoing screening for prostate cancer, men should be informed of the risks and benefits of early detection. The interim results of several randomized clinical trials specifically designed to evaluate the impact of PSA testing on prostate cancer mortality have recently become available, but their incongruent results seem to have added fuel to the debate. This article presents a review of the literature on screening for prostate cancer with PSA testing; we include a detailed discussion of the two largest randomized trials as well as reflections on the future of prostate cancer screening.

* * *

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI VƏ ŞİMAL – ŞƏRQ REGIONU RAYONLARINDA QIDA BORUSU XƏRÇƏNGİ İLƏ XƏSTƏLƏNMƏNİN BƏZİ STATİSTİK GÖSTƏRİCİLƏRİ

A.R.Əbdürrəhimov

Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

Qida borusu xərcəngi (QBX) ilə xəstələnmə son vaxtlar bir çox dünya ölkələrində azalmağa meyilli olmasına baxmayaraq müasir onkologiyanın mühüm problemlərindən biri olaraq qalır. Belə ki, mürəkkəb anatomik nahiyədə yerləşməsi və bir çox hallarda gecikmiş mərhələlərdə ağır, yaşlı xəstələrdə qoyulan QBX diaqnozu effektiv müalicə aparılmasını və qənaətbəxş nəticələr alınmasını əngəlləyir. Odur ki, xəstəliyin yayılmasının öyrənilməsi və alınan nəticələrə uyğun effektiv erkən diaqnostika yolları araşdırılması zəruri tədbirləndəndir.

Beləliklə QBX bütün dünya ölkələrində cəm şəkildə bəd xassəli şişlər içərisində 9 – cu yerdə durur və mədə, düz bağırsağ xərcənglərindən sonra mədə- bağırsağ bəd xassəli şişlər irərisində 3 – cü yeri tutur (9). Ən çox xəstələnmə halları Çin, İran, Mərkəzi və orta Asiya dövlətlərində, ən az isə İsrail və Vyetnamda rast gəlinir (10). Rusiya Federasiyasında (RF) 2001 – ci ildə 7478 xəstə, 2005 – ci ildə 7084 xəstə aşkar olunub. Bu azalma həm kişilər, həm də qadınlar arasında olub (7). RF – da 1996 – 2004 cü illərdə xəstələrin təxminən 1/5 – də I-II mərhələ qalanlarında isə III-IV mərhələlər təyin olub, və bu müddətdə də xəstələrin ümumi sayı azalıb (2). Özbəkistan və Qazaxstanda isə kişi əhalisi irərisində QBX ilə xəstələnmənin göstəriciləri yüksək olaraq bütün bəd xassəli şişlər arasında 5,7% - dir (4). Lakin 2003 – 2007 ci illərdə Özbəkistan Respublikasında QBX ilə xəstələninə hər 100.000 nəfər əhali arasında 5,3- dən 3,9 qədər azalıb (3). ABŞ – da 2006 cı ildə 14550 nəfər birinci dəfə xəstələnen və 13770 nəfər ölüm təyin olunub (6). RF – da isə 2004 ildə QBX – dən ölənlərin mütləq sayı 6888 olub. Bütün bəd xassəli şişlərdən ölənlər arasında QBX –də olan xəstə kişilər 3,4%, qadınlar isə 1,2% olub. Özbəkistan Respublikasında bu göstəricilər müvafiq olaraq 9050, 10,7% və 9,2% olub (5). Azərbaycan Respublikasında (AR) QBX – ilə xəstələnmə göstəricisi kişilərdə 6,57, qadınlarda isə 4,78 olub mədə, ağ ciyər və dəri xərcəngindən sonra 4 – cü yerdə durur və xəstələrin 80,0% - i klinikaya III – IV mərhələlərdə müraciət edirlər(1).

Bakı şəhərində QBX – nin intensiv göstəricilərin təhlili göstərir ki, hər 100.000 əhaliyə kişilər arasında 12,0 qadınlar arasında isə 10,8 xəstə düşür (8).

Azərbaycan Respublikasında (AR) 2007 – 2010 cu illərdə ilk dəfə aşkar olunan QBX – lə xəstələrin sayı müvafiq olaraq 344, 356, 332, 361 və qeydiyyatda olan bütün xəstələrin sayı isə müvafiq olaraq 458, 502, 533 və 596 olmuşdur. Qeyd edək ki, ilk dəfə aşkar olunan QBX – li xəstələr bütün bəd xassəli şişlər içərisində 2007 – ci ildə 5 –ci yerdə, 2008 -2010 cu illərdə isə 4 –cü yerdə olub. İlk dəfə aşkar olunan xəstələrin mərhələlər üzrə bölünməsi Cədvəl 1 –də göstərilib:

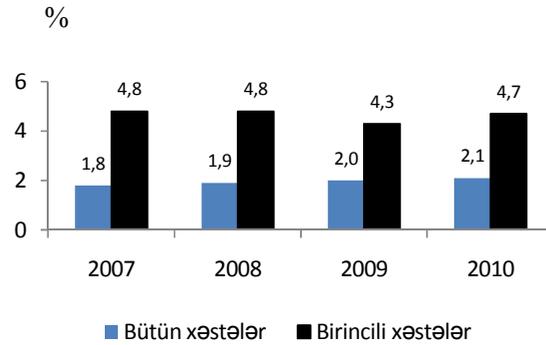
Cədvəl 1. Azərbaycan Respublikasında 2007 - 2010 cu illərdə ilk dəfə aşkar olunan QBX olan xəstələrin mərhələlər üzrə bölünməsi.

İllər	Mərhələlər							
	I - II		III		IV		Cəmi	
	müt.	%	müt.	%	müt.	%	müt.	%
2007	123	35,8	111	32,2	110	32,0	344	100
2008	114	32,0	111	31,2	131	36,8	356	100
2009	121	36,4	105	31,6	106	32,0	332	100
2010	104	28,8	145	40,2	112	31,0	361	100

Cədvəldən göründüyü kimi hər 3 xəstədən 2 –sində xəstəliyin gecikmiş III – IV cü mərhələləri təyin olunub.

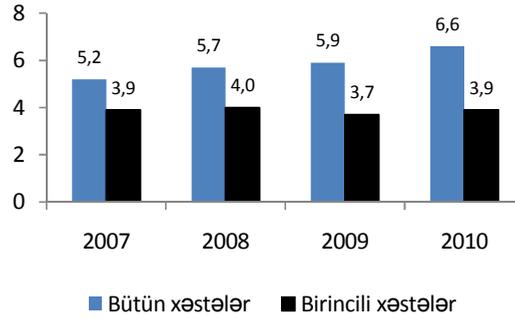
Şəkil 1 və 2 – də Azərbaycan Respublikasında 2007 – 2010-cü illərdə qeydiyyatda olan birincili və bütün QBX – nin ekstensiv və intensiv göstəriciləri verilib.

Şəkil 1. Azərbaycan Respublikasında 2007 – 2010-cu illərdə geydiyyatda olan QBX –li xəstələrin ekstensiv göstəriciləri (% - lə)



Şəkil 2. Azərbaycan Respublikasında 2007 – 2010-cu illərdə geydiyyatda olan QBX –li xəstələrin intensiv göstəriciləri (hər 100.000 nəfərə)

hər 100.000 nəfərə



Şəkillərdən görüldüyü kimi, 2007 – 2010 cu illərdə birincili QBX – lə xəstələnmənin həm intensiv (hər 100.000 nəfərə 4,8; 4,8; 4,3; 4,7) həm də ekstensiv (3,9%; 4,0%; 3,7%; 3,9%) göstəriciləri demək olar ki, stabil qalıb. Bütün xəstələr içərisində isə bu göstəricilərdə artım geyd olunur: intensiv göstəricilər hər 100.000 nəfərə 1,8; 1,9; 2,0; 2,1 və ekstensiv göstərici 5,2%; 5,7%; 5,9% və 6,6% olub.

Azərbaycan Respublikası Şimal – Şərq regionunda Balakən, Zaqatala, Şəki, Qax, Oğuz, Qəbələ rayonlarında QBX – nin bəzi statistik göstəriciləri də öyrənilib.

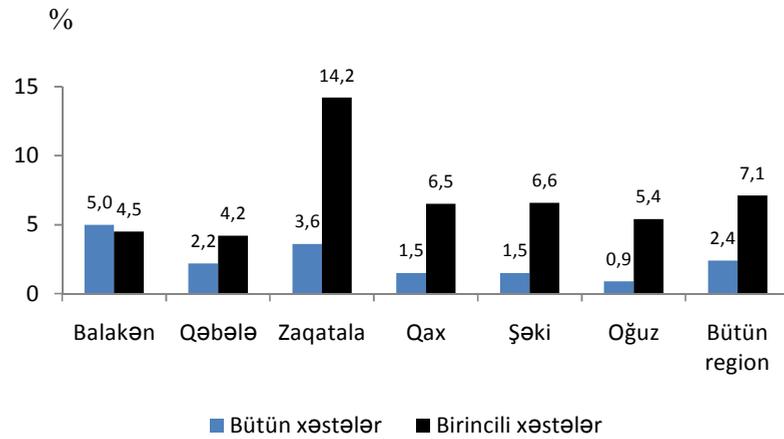
2010 ildə ilk dəfə aşkar olunan xəstələrin mərhələlər üzrə bölünməsi Cədvəl 2 – də göstərilib.

Cədvəl 2. Şimal – Şərq regionu rayonlarında 2010-cu ildə aşkar olunan xəstələrin mərhələlər üzrə bölünməsi

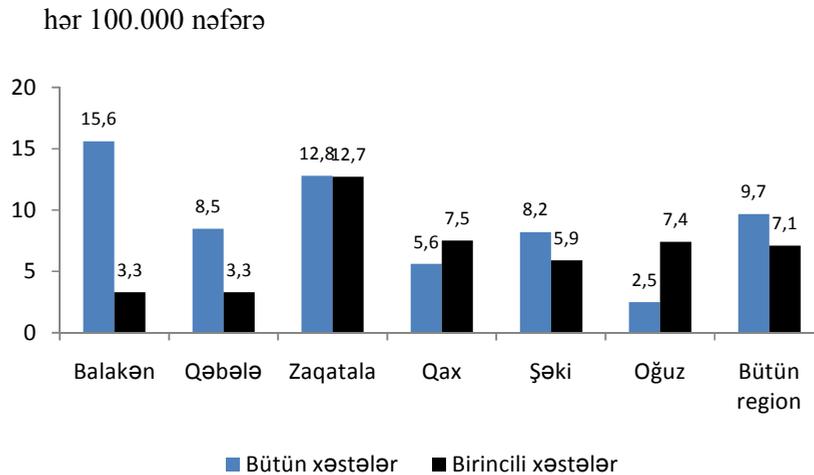
Rayonlar	M ə r h ə l ə l ə r % ilə		
	I - II	III	IV
Balakən	-	33,3	66,7
Qəbələ	10,0	40,0	40,0
Zaqatala	13,3	13,3	73,4
Qax	25,0	25,0	50,0
Şəki	40,0	-	60,0
Oğuz	66,7	33,3	-
Bütün regionda	25,0	17,5	57,5

Qeyd olunan rayonlarda birinci dəfə aşkar olunan QBX – nin ekstensiv və intensiv göstəriciləri Şəkil 3 və Şəkil 4 – də verilib.

Şəkil 3. Şimal – Şərqi regionu rayonlarında 2010 ildə qeydiyyatda olan QBX – li xəstələrin ekstensiv göstəriciləri (% ilə).



Şəkil 4. Şimal – Şərqi regionunda 2010 ildə qeydiyyatda olan QBX – li xəstələrin intensiv göstəriciləri (hər 100.000 nəfərə).



Şəkillərdən görüldüyü kimi birincili xəstələr içərisində ən yüksək ekstensiv göstərici Zaqatala rayonunda olub (14,2%). Ən aşağı göstərici isə Qəbələ rayonunda olub (4,2%). Region üzrə bu göstərici 7,1% olub. Bütün xəstələr içərisində isə ən yüksək ekstensiv göstərici Balakən (5,0%), ən aşağı göstərici isə Oğuz rayonunda olub (2,5%). Region üzrə bu göstərici 2,4% olub. Birincili xəstələrin içərisində ən yüksək intensiv göstərici yenə də Zaqatala rayonunda olub (hər 100.000 nəfərə 12,7 xəstə). Ən aşağı göstərici Balakən rayonunda olub (hər 100.000 nəfərə 3,3 xəstə). Region üzrə bu göstərici 7,1 olub. Bütün xəstələr içərisində ən yüksək intensiv göstərici Balakən rayonunda (hər 100.000 nəfərə 15,6 xəstə), ən aşağı göstərici isə Oğuz rayonunda olub (hər 100.000 nəfərə 2,5 xəstə). Region üzrə bu göstərici 9,7 olub. Beləliklə tək Zaqatala rayonu üzrə yuxarıda qeyd edilən bütün göstəricilər region üzrə müvafiq göstəricilərin hamısından yüksəkdir. Bunun səbəbini aydınlaşdırılması gələcək tədqiqatların mövzudur. Cədvəl 3 –də Şimal – Şərqi regionunda 2010 ildə qeydiyyatda olan QBX – li xəstələrin ümumi ölüm əmsalı (ÜÖƏ) və letallıq əmsalı (LƏ) göstərilib.

Сәдвәл 3. Şимал – Şәрқ regionunda 2010-cu ildә geydiyyatda olan QBX – li хәстәләрин үмүми өлүм әмсалı və letallıq әмсалı.

Rayonlar	Ümumi ölüm әмсалı (100.000 nəfәрә)	Letallıq әмсалı (% - lә)
Balakән	3,3	95,0
Qәbәlә	4,2	60,0
Zaqatala	9,2	73,3
Qax	5,6	75,0
Şәki	20,0	10,0
Oğuz	7,4	95,0
Bütün regionda	4,6	60,0

Cәdvәлдән görüdüyü kimi әn yüksәk ÜÖӨ Şәki rayonunda olub ki, (hәр 100.000 nəfәрә 20), bu müvafıq reğıon göstәricisindән (hәр 100.000 nəfәрә 4,6) 4,5 dәfә çoxdur. Әn ашаğı ÜÖӨ Balakән rayonunda olub (hәр 100.000 nəfәрә 3,3).

Letallıq әмсалının (LӘ) tәhlili göstәrir ki, bu göstәrici әn yüksәk Balakән və Oğuz rayonlarında (hәр biri 95,0%), әn ашаğı isә Şәki rayonunda (10,0%) olub. Region üzrә LӘ 60,0% olub.

Nәticәlər

1.AR –da ilk dәfә ашқар olunan QBX bütün bәd хassәli şişlər іçәrisindә 2007 – ci ildә 5 – ci yeri, 2008 – 2010 illәrdә 4 – cü yeri tutub.

2.2007 – 2010 cu illәrdә AR – da ilk dәfә ашқар olunan QBX – nin tәхminән 2/3 хәстәliyin III – IV cü mәрhәlәsindә olub və bu хәstәlәр іçәrisindә hәм ekstensiv göstәricilәр, hәм dә intensiv göstәricilәр nisbi sabit qalıb. Bütün хәstәlәр іçәrisindә bu göstәricilәр artıb.

3.Şimal – Şәрқ regionunda 2010 – cu ildә geydiyyatda olan QBX – li birincili хәstәlәрин әn yüksәk ekstensiv və intensiv göstәricilәri Zaqatala rayonunda olub. Bu rayonda birincili və bütün хәstәlәрин хәstәlәнмәsinin ekstensiv vəintensiv göstәricilәrin bütün region göstәricilәrindән yüksәkdir.

4.Zaqatala rayonunda digәр rayonlara nisbәtән artım daha çox rast gәlmәsi sәbәbinin аydınlaşdırılması zәruridir.

5.Ümumi ölüm әмсалı (ÜÖӨ) әn yüksәk Şәki rayonunda, әn ашаğı isә Balakән rayonundadır. Letallıq әмсалı (LӘ) әn yüksәk Oğuz və Balakәndә, әn ашаğı isә Şәki rayonundadır.

ӘDӘBİYYAT

1.Нәсәнов N.X. Qida borusu хәрçәnginin şüa mәәlicәsi zamanı baş verән immunoloji və metabolik dәyişikliklәр. //Azәрbaycan oncologiya və hematologiya jurnalı, 2006, №1 s.114-117.

2.Аксель Е. М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2004 г. //Вестник. Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. Т-17, №3 (прил.1) 2006. с.11-44.

3.Ассесорова Ю.Ю. Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями органов пищеварения в Республике Узбекистан. //Российский онкологический журнал 2010 . №3. с.33-35

4.Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2004 г. //Вестник. Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. Т-17, №3 (прил.1) 2006. с.45-77.

5.Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2004 г.// Вестник. Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. Т-17, №3 (прил.1) 2006, с.78-101.

6.Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний./ под.ред. М.М. Боядзиса, П.Ф. Лебоуица, Дж.Н. Фрейма, Т.Фоджо; пер. с англ. под. ред. С. А. Тюляндина, И.В. Поддубной. М /Практическая медицина, 2009. с 984.

7.Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний./ Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 3-е изд., доп. и пер. – М./Практическая медицина, 2011, с. 512.

8.Халилов З.Х., Марданлы Ф.А., Бейбутов Ш.А.. Некоторые онкоэпидемиологические аспекты рака пищевода в г. Баку /Здоровье , Баку 1998 г. № 9, с. 42-44.

9.Corley D., Buffler P. / Int. J.Epidemiol., 2001, v.30, p.1415-1425.

10.Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. – JARC Cancer Base №5, version 2.0. Lyon, France: JAR – Cpress; 2004.

Summary

SEVERAL STATISTIC PARAMETRES OF EOSOPHAGEAL CANCER MORBIDITY IN NORTHERN-WEST REGIONS OF AZERBAIJAN REPUBLIC

Abdurrahimov A.

In Azerbaijan Republic the esophageal carcinoma meets and is on the 4-5 th place of all tumors. In 2010 in north-west regions – most in Zaqatala region in the first discovered patients exstensiv index was 14,2%, intensiv index was 12,7 on 100.000 people.

* * *

ПРОФИЛАКТИКА И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.С.Ватанха

Национальный центр онкологии, г.Баку

Рак молочной железы (РМЖ), оставаясь одной из первостепенных задач для современной медицины и онкологии в частности, является важнейшей социальной проблемой во многих странах мира (1). Причиной тому являются высокие показатели заболеваемости, смертности и летальности, чему свидетельствуют приводимые ВОЗ данные (16) .

Высокая дооперационная точность диагностики ранних форм заболеваний позволяет использовать высокоэффективный лечебный комплекс мероприятий, выполнять органосохраняющие и функционально шадящие операции в сочетании с современными оптимизированными программами лучевой и химиотерапии.

Диагностика РМЖ состоит из 2-х этапов: первичная и уточненная. К первичной относится самоосмотр пациенток и осмотр врачами других специальностей. Первым этапом является детальный сбор анамнеза жизни и заболевания, осмотр и пальпация.

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на: 1) Перенесенные и сопутствующие заболевания печени, щитовидной железы, половых и других органов и систем, которые могут вызвать ряд гормональных нарушений в организме и обусловить возникновение опухолевого процесса в молочных железах; 2) Гинекологический и репродуктивный анамнез; 3) Сексуальную функцию; 4) Социально-бытовую характеристику и профессиональные факторы; 5) Наследственность.

Клиническое обследование остается одним из основных и высокоинформативных (91,8 %) методов выявления рака молочной железы.

Осмотр и пальпация выполняются врачом в вертикальном положении женщины (с опущенными, а затем поднятыми вверх руками) и горизонтальном положении. При осмотре молочной железы учитываются аномалии (добавочные молочные железы, полителия), изменение формы и объема, изменение цвета кожных покровов (наличие и степень выраженности венозного рисунка, кожные симптомы). Пальпаторно обследуют всю железу последовательно по квадрантам и область субмаммарной складки. При пальпации молочных желез определяются участки болезненных уплотнений без четких границ в виде тяжей, а также грубые железистые дольки в виде «булыжной мостовой». Довольно часто встречается локальная болезненность. Указанные изменения наиболее выражены в верхне-наружных квадрантах, которые в функциональном отношении являются наиболее активными.

При обнаружении патологического образования (опухоль, уплотнение) уточняют его локализацию, размеры, форму, консистенцию, границы, подвижность. Любые выделения из сосков подлежат цитологическому исследованию.

Врач обращает внимание на размеры и симметричность молочных желез, утолщение сосков (симптом Краузе) и их втяжение при сдавливании двумя пальцами (симптом Бензадона), наличие выбухания или втяжения кожи (симптом Янишевского) на ограниченном участке, наличие симптома "площадки", симптома "лимонной корки", изъязвления околососкового кружка. Для рака характерны отсутствие четких границ, постепенный переход в окружающие

ткани, хрящевая плотность, нарастающая от периферии к центру, положительный симптом Кенига (при прижатии уплотнения ладонью к грудной стенке в положении лежа оно по-прежнему определяется). При потягивании за сосок раковая опухоль смещается вслед за ним (симптом Прибрама). При пальпации можно определить участки уплотнения в ткани железы, связь с кожей и грудной стенкой, наличие выделений из соска, состояние регионарных лимфатических узлов (лимфоузлы Зоргиуса у наружного края большой грудной мышцы, лимфоузлы Труазье в медиальном отделе надключичного треугольника). Наибольшей частотой метастазирования отличаются опухоли ареолярной зоны, где сеть лимфатических сосудов особенно развита. Опухоли, расположенные во внутренних квадрантах, часто метастазируют в парастернальный лимфатический коллектор, причем этот коллектор может быть единственным. Опухоли, расположенные в нижне-наружном квадранте в области переходной складки нередко метастазируют в печень (лимфатический путь Герота).

Таким образом, первичная диагностика клинических форм РМЖ во время внимательной и тщательной трактовки выявленных изменений, позволяет многим больным с распространенными формами заболевания поставить правильный диагноз. Но при начальных формах заболевания, клиническая оценка характера патологического процесса в молочной железе бывает затруднительной. В этом случае на помощь врачу приходят инструментальные и лабораторные исследовательские приемы, т.е. уточняется диагноз.

Для окончательного подтверждения клинического диагноза и уточнения степени распространенности процесса в молочной железе применяются дополнительные методы исследования.

Одним из ведущих методов диагностики разных форм РМЖ является рентгенологическое (маммография) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Маммография - рентгенологическое исследование молочных желез. (6,7,8). Это наиболее эффективный метод ранней диагностики патологии МЖ, который дает возможность выявить очаг опухоли от 0,3 см и косвенные признаки начинающегося патологического процесса, а также дифференцировать злокачественные и доброкачественные новообразования. С помощью данного метода можно своевременно распознать патологические изменения в молочных железах в 95-97% случаев. Особую актуальность метод маммографии приобретает при использовании стереотаксических приставок, которые дают возможность проводить пункционную биопсию в случае опухолей *in situ* (т.е. при скоплении микрокальцинатов и наличии косвенных признаков злокачественного роста), в то время когда все другие методы не могут проявить патологии и уточнить природу изменений в молочной железе.

В то же время, применение маммографии у женщин с плотной железистой тканью (моложе 40 лет), обследование на фоне выраженной мастопатии, при внутрипротоковых образованиях и с выраженными воспалительными изменениями в молочной железе нередко приводит к диагностическим ошибкам и снижает эффективность маммографии. Именно поэтому ложноположительные результаты составляют 9-17%, а ложноотрицательные 12-24% (Линденбратен Л. Д., 1975; Харченко В. П., 1995). Появление в клиниках современных рентгеновских аппаратов позволяет надеяться на улучшение результатов диагностики.

В настоящее время общепризнанно, что у пожилых женщин, при непальпируемых образованиях, при локализации опухоли непосредственно за соском, при развитой премаммарной жировой ткани следует отдавать предпочтение маммографии перед УЗИ. Маммография показана всем больным, которым планируется органосохраняющая операция на молочной железе (для исключения мультицентрического рака), при отечно-инфильтративной форме рака, при подозрении на поражение подмышечных лимфоузлов. По мнению большинства авторов, в возрасте после 40 лет маммография является наиболее информативным методом диагностики заболеваний молочной железы (9,10).

После обзорной и прицельной маммографии при необходимости (наличии патологической секреции из соска) проводится дуктография - рентгенологическое исследование контрастированных молочных протоков. Кровянистый и серозный характер выделений является абсолютным показанием к дуктографии. При помощи методики можно выявить пристеночные разрастания в протоках (рак или папилломатоз), уточнить локализацию очага, оценить распространение процесса. Наиболее современное исследование состояния молочных

протоков - микроэндоскопическое, которое дает возможность выявить узелки до 0,1 мм. У женщин младше 35 лет при скрининге чаще применяется УЗИ молочных желез.

Комплексное ультразвуковое исследование молочной железы в современной онкологической практике относится к основным методам скрининговой диагностики. Информативность ультразвукового метода составляет 85-95% (2,3,4,5). Особенно ценен он в сочетании с пункционной биопсией, позволяющей с большой вероятностью верифицировать опухоль. Этот метод, который включает традиционное исследование в В-режиме, а также цветное доплеровское картирование, разрешает не только оценить структуру новообразования, но и его отношение к окружающим анатомическим структурам, а также особенности внутриопухолевой васкуляризации. Информативность, безвредность, возможность многократного применения определяют лидерство данного метода в скрининговой диагностике. Допплерография, дающая возможность визуализировать кровотоки в мелких сосудах и даже перфузию в ткани молочной железы, несомненно, вскоре займет одно из ведущих мест в диагностике рака молочной железы. Уже сегодня с помощью доплеросонографии можно оценить состояние кровотока в узловом образовании и сделать вывод о степени пролиферативного процесса.

В маммологии УЗИ метод является незаменимым для: 1) Исследования «рентгенологически плотных» молочных желез у молодых женщин; 2) Дифференциальной диагностики кистозных и солидных образований; 3) Изучения структуры и васкуляризации внутриполостных вегетаций; 4) Выявления степени распространения процесса на лимфатические узлы; 5) Исследования локализации опухолевого очага в недоступных для рентгеновской маммографии участках молочной железы.

Однако УЗИ не обладает достаточной разрешающей способностью при опухолях менее 1 см (Caducei G., 1983). Так, С. Colin et al. (1980) сообщают, что наиболее часто (30%) ошибки допускаются при обследовании больных раком молочной железы, размеры новообразований у которых менее 2 см, и лишь 3,5 % ошибок допущено при исследовании новообразований размерами более 3 см. С. Cole-Benglet et al., (1981) считают, что образования размером менее 2 см в поперечнике распознаются с большим трудом из-за структурной полиморфности (плотности) ткани молочной железы, особенно у женщин в репродуктивном возрасте.

Весьма перспективным и высокоинформативным методом диагностики является магнитно-резонансная томография (МРТ) (8). Она высокочувствительна при множественных и контралатеральных узлах и применима при плотных молочных железах. Динамическое контрастирование в сочетании с подавлением сигнала от жировой ткани обеспечивает высокую специфичность метода. Однако из-за дороговизны у нас в стране она не получила широкого применения при первичной диагностике, а в основном применяется для оценки степени распространенности заболевания в целом.

Одно из важных мест занимает иммунорадиоферментная диагностика - выявление опухолевых маркеров. Изменение их концентрации зависит от возникновения и роста злокачественной опухоли. К ним относятся белки группы СА (*Carbohydrate Antigen*) СА 15-3; РЕА (раково-эмбриональный антиген); МРА (муциноподобный раково-ассоциированный антиген) и др.

Завершающим этапом диагностики является цитологическое и морфологическое (гистологическое) исследование. Морфологическая верификация необходима при любом подозрении на злокачественный процесс в молочной железе. Сегодня наиболее информативным является выполнение трепан-биопсии опухолевого образования в молочной железе.

В основе метода иммунодиагностики злокачественных опухолей молочной железы лежит специфика экспрессии ряда генов, которые присущи только эпителиальным клеткам.

Актуальным методом современной диагностики является выявление сторожевых (сигнальных) лимфатических узлов. Концепция сторожевых лимфоузлов дает возможность отбора пациентов для соответствующего хирургического лечения РМЖ. Считается, что ближайшие региональные лимфоузлы, которые отводят лимфу из первичной опухоли, являются первыми узлами, которые получают обсеменение лимфогенными метастатическими клетками. Опухолевые клетки диссеминируют последовательно, и так называемые прыжки

метастазов бывают чрезвычайно редко. В наше время можно утверждать, что метод выявления сторожевых лимфоузлов имеет высокую точность.

Специализированная гамма визуализация для маммологии (BSGI) – доказанная эффективность, использование новейших технологий получения информации. Маммография – это первое скрининговое исследование для женщин, но оно позволяет определить лишь анатомическую структуру и изменения. BSGI дает возможность увидеть изменение активности клеточного метаболизма, помогая дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования. Исследование на аппарате Dilon 6800 – дополнительная процедура, представляющая собой пост-маммографическое уточняющее исследование.

Использование технологии BSGI – это инновационный научный прорыв в области скрининговых исследований молочной железы, позволяющий эффективно справляться с подозрительными и трудными для интерпретации случаями. В случаях, где маммография малоэффективна в определении поражений, BSGI наоборот эффективна, особенно когда у пациента: 1) Плотная ткань молочной железы; 2) Множественные подозрительные поражения; 3) Пальпируемые (прощупываемые) поражения, неопределяемые при помощи маммографии или ультразвука; 4) Гормонозаместительная терапия; 5) Пост-хирургическая или пост-терапевтическая масса; 6) Имплантат.

Метод маммографического исследования имеет хорошую чувствительность, но недостаточную специфичность, что подтверждается большим количеством отрицательных биопсий. BSGI имеет сравнимые с рентгеновским излучением характеристики гораздо более высокой специфичности. Два этих метода исследования дают в руки врача уникальную возможность более точной и своевременной диагностики заболеваний молочной железы.

Другим важнейшим преимуществом технологии BSGI на аппарате Dilon 6800 является то, что изображение исходит из проблемной точки и позволяет пациенту получить результаты в тот же день в отличие от других более длительных методов. Следовательно, сам пациент быстро сделает вывод о состоянии своего здоровья и, кроме того, избежит хирургической биопсии. Специфичность метода составляет до 97%, что подтверждено различными клиническими исследованиями. Метод высокочувствителен к поражениям до 1 см. Ценность этой процедуры, основанной на достижениях в области ядерной медицины, заключается в выявлении заболеваний, не диагностируемых другими методами на ранней стадии, когда возможно излечение. BSGI может применяться в клинике для получения результата в день обращения, обеспечивая необходимой информацией гораздо быстрее, чем большинство других методов визуализации или хирургической биопсии.

Улучшенная возможность визуализации молочной железы BSGI – это процедура, показывающая метаболическую активность области поражения молочной железы, используя радионуклиды и анатомически специализированную гамма камеру высокого разрешения.

Визуализация с помощью гамма камеры высокого разрешения с малым полем обзора BSGI выросла из сцинтиомаммографии и основывается на излучении радионуклида Технеция [^{99m}Tc] сестамиби (Технетрил ^{99m}Tc , реагент для получения , препарат Технетрил ^{99m}Tc) (13,17). Сцинтиомаммография имеет много предпосылок для использования в определении рака молочной железы, но ограничивало развитие этого метода применение стандартной гамма камеры, которая не позволяла определять поражения до 1 см и не имела прямого отношения к маммографии. Развитие технологии позволило создать анатомически специфичные детекторы и оптимизировать разрешение для высокоточной визуализации молочных желез. Новейшая гамма камера аппарата Dilon 6800 обладает всеми характеристиками для проведения качественной BSGI. Разработанная и запатентованная компанией Dilon технология получения визуализации высокого разрешения воплотилась в компактном детекторе, размеры которого составляют 15 x 20 x 10 см. Легко позиционируемый детектор может быть размещен в непосредственном контакте с грудью и грудной клеткой, может легко поворачиваться вокруг груди. Передовая разработка в области защиты от гамма излучения обеспечивает защиту по периметру груди, снижая лучевую нагрузку на органы, расположенные рядом.

Возможности системы: 1) Легкость позиционирования; 2) Удвоение стандартных маммографических профилей для съемки; 3) Селективное исследование труднодоступных пятен, таких как середина молочной железы; 4) Высокое разрешение; 5) Исследование в плотную

к грудной клетке; б) Усиление контраста зоны поражения для определения ранних стадий развития рака даже до 3 мм.

Мобильность и скорость исследования: 1) Получение результатов в день обращения; 2) Мобильная система снижает затраты на установку и обслуживание.

Важным моментом является активная санитарно-просветительская работа относительно самоосмотра молочных желез и разъяснение необходимости раннего обращения в специализированные центры. Из-за плохо организованной санитарно-просветительской работы большинство женщин с проблемами в молочных железах просто не знают куда идти, к кому обращаться, да и вдобавок боятся онкологических учреждений и калечащих операций. Одной из важнейших функций маммологических и онкологических учреждений должно стать улучшение санитарно-просветительской работы среди населения и медиков с целью убеждения в целесообразности регулярного обследования молочных желез. Эффективную пропаганду медицинских знаний нужно считать одной из организационных форм ранней диагностики и, как следствие, снижение смертности от РМЖ (9,10).

В настоящее время всегда для верификации диагноза применяется пункционная биопсия новообразования, чаще всего под контролем УЗИ, с последующим цитологическим исследованием пунктата. Цитологический метод очень прост в исполнении, малотравматичен и довольно высоко информативен (от 60 до 98 %). При помощи пункции можно определить морфологию и биологию клетки.

По нашему мнению, пункционная биопсия у большинства больных ДЗМЖ (96%) позволяет охарактеризовать степень выраженности пролиферации и атипии эпителия, подтвердить наличие кистозной полости и правильно определить дальнейшую тактику обследования и лечения.

Метод термографии основан на выявлении с помощью инфракрасных лучей температуры разных участков молочной железы. Различие в температуре симметричных участков молочной железы на 2,5 °С свидетельствует о злокачественном процессе. С появлением в последнее время тепловизоров, позволяющих регистрировать и количественные перепады температуры (реометрическое исследование), возможности метода термографии значительно расширились.

В последние годы в диагностике рака молочной железы и ДЗМЖ с успехом применяется метод радиотермометрии, основанный на исследовании излучения глубоко лежащих тканей тела в дециметровом диапазоне длин волн. Интенсивность этого излучения пропорциональна абсолютной температуре тканей (11). Поскольку изменение температуры тканей предшествует структурным изменениям, имеется принципиальная возможность обнаружения рака молочной железы и дисгормональных изменений на ранних стадиях. Во время этого исследования регистрируется ряд признаков: расположение, интенсивность, размеры, форма, структура участков, значение температурного градиента.

Для рака молочной железы характерны следующие признаки: повышение температуры соска по сравнению со средней температурой железы, очаговая термоасимметрия (повышение температуры в области новообразования по сравнению с симметричной точкой другой железы), разброс температур в пределах одной железы.

Следует отметить, что РТМ-признаки отечно-инфильтративной формы рака сходны с признаками острого мастита, что всегда требует проведения дифференциальной диагностики между раком и острым гнойным процессом. После купирования признаков острого воспаления при РТМ исследовании регистрируются нормальные показатели.

Регулярные клинические и маммографические обследования предлагаются молодым женщинам с высоким риском РМЖ. Данные об эффективности скрининга молодых женщин с высоким риском в настоящее время до конца не проработаны.

Проведение скрининга РМЖ у женщин в возрасте от 40 до 70 лет значительно снижает смертность от данного заболевания. Показано, что регулярный скрининг снижает смертность от РМЖ на 15-20%. Для женщин ежегодно проходящих скрининг с возраста 40 лет, абсолютная смертность составляет 4 на 10000 за 10,7 лет; для женщин с 50 лет абсолютная смертность составляет 5 на 1000 (15.16,17).

Маммография (в начале две проекции, затем – хотя бы одна косоугольная) должна проводиться, предположительно, начиная с 35 лет, или в возрасте на пять лет младше, чем самый молодой заболевший раком член семьи.

Рекомендуемая частота скрининга для женщин группы высокого риска развития РМЖ: 1) моложе 40 лет - раз в два года маммография и ежегодное клиническое обследование; 2) 40-50 лет - раз в год маммография и клиническое обследование; 3) 50 лет и старше - в зависимости от степени риска, перевод в NHSBPS или продолжать чаще проходить скрининг

Считается, что ионизирующее излучение увеличивает риск заболевания РМЖ после 10-тилетнего латентного периода, и что этот риск является кумулятивным, и ему в большей степени подвержены молодые люди, а с возрастом он уменьшается. После 50 лет риск индукции рака составляет, по очень приблизительным подсчетам, 1:100000 на один случай при одной проекции. Средняя доза на одно обследование (по одной проекции каждой железы) составляет приблизительно 2 мГр; доза зависит от размера груди и условий экспозиции.

Осведомленности о проблеме рака молочной железы и просвещение облегчают диагностику заболевания на ранних стадиях;

2) ранняя диагностика имеет преимущества, поскольку она рентабельна, позволяет сохранить жизнь больной и проводить менее агрессивное лечение;

3) сбор точных сведений по национальной статистике рака молочной железы (гистологический тип, размер опухоли, стадия, лечение и исход), доступным ресурсам (персонал, оборудование, средства) и другим приоритетным проблемам (здравоохранения или другим) поможет адаптировать данные рекомендации по диагностике рака молочной железы и патоморфологическим исследованиям к нуждам каждой страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Марданлы Ф.А. Повышение заболеваемости злокачественными опухолями как издержка научно-технического и социально-экономического прогресса // *Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı*, №2, 2009, с.3-8.

2. Заболотская Н.В. Комплексное ультразвуковое исследование молочных желез // *Sonoace International*. Русская версия, 2000, №6, с. 86-92.

3. Заридзе Д. Г. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы // *Актуальные вопросы маммологии: Материалы I Всероссийской научно-практической конференции*. Москва, 2001.

4. Корженкова Г.П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2004, 128 с.

5. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Рентгенологическая и сонографическая семиотика доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы / *Клиническая маммология. Тематический сборник*, выпуск 1, М.: ООО «Фирма Стром», 2005, с.97-138.

6. Смоланка И.И., Скляр С.Ю. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения рака молочной железы // *Жіночий лікар*, №5, 2008, с.8.

7. Труфанова Г.Е. Руководство по лучевой диагностике заболеваний молочных желез, Спб.: «ЭЛБИ-Спб», 2009, 351 с.

8. Труфанов Г.Е., Серебряков С.Е., Юхно Е.А. МРТ в маммологии. Спб., 2009, с.38.

9. Харченко В.П., Рожковой Н.И. М.Маммология: национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2009, с.328

10. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Избранные лекции по клинической онкологии. М., 2000, с.361-389

11. Чен У.И., Уордли Э. М. Рак молочной железы. ООО «Рид Элсивер», 2009, с.205

12. Evans A. The detection of DCIS at mammographic screening enables the diagnosis of small, grade 3 invasive tumors // *Br.J.Cancer*, 1997, v.75, p.542-544.

13. Gutman F, Albertini J., Lerebours F. et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in initial diagnosis and staging of inflammatory breast tumors // *ASCO Meeting Abstracts*, 2005, v.23, p.691.

14. Miller A. The Canadian national breast cancer screening study // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, v. 92, p. 1490-1499.

15. Roth-Gardner G. *Mammographie – Handbuch für die tagliche Praxis*. Stuttgart: Thieme, 2002, p.35-38.

16. Wenely Y.Chen, Andrew Wardly. *Breast Cancer*. Toronto, 2007, p.41

17. Yang W., Le-Petross H, Macapinlac H. et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings // *Breast Cancer Res Treat.*, 2007, Electronic online version

Summary

PROPHYLAXIS AND EARLY DIAGNOSTICS OF BREAST DESEACES

S.Vatanha

Breast cancer being one of challenges for modern medicine and oncology is still the most important social problem all over world. According to WHO data this pathology has very high morbidity, mortality and lethality values. High accuracy of preoperative allows us to use the most effective complex of treatment, to perform organ preserving and functionally sparing surgery in

combination with modern optimized regimens of chemotherapy and radiation therapy. We recommend regular clinical and mammography investigation for young women with high risk breast cancer.

* * *

РЕАКЦИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ РАДИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДАХ

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

Одной из наиболее сложных проблем современной онкологии остается лечение рака пищевода. Это обусловлено поздней диагностикой опухолевого процесса, где доля больных, имеющих уже местно-распространенный процесс на момент обращения к врачу, составляет 70-80% (1, 2, 3). В этих случаях лучевая терапия (ЛТ) рака пищевода приобретает большое значение, так как может быть применена у большинства больных, как в самостоятельном варианте, так и как компонент комбинированного метода (4, 6, 8). Однако, результаты лучевого лечения остаются неудовлетворительными. Ведется поиск повышения эффективности проведения лучевой терапии, изменяются фракционирования дозы в основном в сторону применения более агрессивных режимов облучения (7, 9). Как известно, основной принцип лучевой терапии требует полного уничтожения опухоли при условиях максимального щажения окружающих ее нормальных органов и тканей. Однако, на практике не всегда представляется возможным подвести к новообразованию необходимую туморолитическую дозу и избежать облучения здоровых тканей- побочных явлений радиотерапии.

Были изучены реакции и осложнения 386 больных раком пищевода, получивших лечение в отделение лучевой терапии Национального Центра Онкологии в период с 2006 по 2011 годы.

Реакции и осложнения оценивали по критериям RTOG/EORTC “Toxicity criteria of the Radiation Therapy oncology Group” (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Следует отметить, что по мере развития и совершенствования методов лучевой терапии, параллельно изучались различные аспекты повреждающего действия ионизирующего излучения на отдельные органы и системы (2, 5). В многочисленных исследованиях определялись лучевые реакции и осложнения, характер и выраженность которых зависят от радиочувствительности тканей, вида излучения, характера дозного распределения в облучаемом объеме, величины разовой, суммарной очаговой дозы, ритма облучения, индивидуальной реакции организма, возраста, пола больных и многих других причин. В то же время, в литературе практически отсутствуют данные о частоте и выраженности лучевых реакций и осложнений у больных раком пищевода при проведении ускоренного гиперфракционного курса лучевого лечения. В связи с вышеизложенным, представляется перспективным изучение побочных явлений радиотерапии рака пищевода при использовании ускоренного гиперфракционного облучения и методики “поле в поле”.

Больные были распределены на 2 группы.

В 1-ой группе (основная) получили лечение 186 больных, лучевая терапия которым была проведена в режиме ускоренного гиперфракционирования и “методики поле в поле”. Лучевая терапия проводится ежедневно, 5 раз в неделю. Сначала облучению подвергается весь длинник пищевода (правое паравертебральное поле) с РОД= 1,2 Гр, через 4 часа перерыва проводится облучение самой опухоли с РОД= 1,0Гр (малое поле) и всего длинника пищевода (левое паравертебральное поле) с РОД 1,2Гр.

Во 2-ой группе (контрольная) было 200 больных, лучевая терапия которым была проведена в классическом режиме с РОД=2 Гр до СОД= 70 Гр.

При проведении лучевой терапии в первой группе у 66,1 % пациентов наблюдали развитие эзофагитов 1-ой степени. Симптомы лучевого эзофагита тяжелой степени развились у 7,0%. Эти же показатели для больных 2-й группы, соответственно, составили 78,5% и 8,0%. При развитии лучевых эзофагитов 1-ой степени, которые встречались при дозе 30 ± 3 Гр (ВДФ 56 ± 5 ед), больные жаловались на жжение за грудиной, незначительное ухудшение проходимости

пищевода. Эти симптомы были более выражены у пациентов 1-й (основной) группы по сравнению со 2-й (контрольной) группой. При фиброгастроскопии у этих пациентов отмечались катаральные изменения – гиперемия и отек слизистой оболочки пищевода, которая местами была покрыта белыми налетами.

Таблица 1

Реакции и осложнения после проведения лучевой терапии на пищеводе в зависимости от метода облучения

Реакции	1-ая группа (186 больных)	2-ая группа (200 больных)
Эзофагиты		
1 степень	123(66,1%)	157(78,5%)
2 степень	42(22,5%)	16(8,0%)
3 степень	8(4,4%)	11(5,5%)
4 степень	13(7,0%)	16(8,0%)
Изменения со стороны легких	68(36,5%)	72(36,0%)
Лучевой фиброз	10(5,3%)	6(3,0%)
Лейкопения	67(36,0%)	109(54,5%)
Ларингит, фарингит	46(25,0%)	52(26,0%)

Для профилактики развития лучевых эзофагитов больным назначали щадящую диету, т.е. в их рацион входила только жидкая пища, им запрещалось применять грубую, острую еду, чтобы избежать механическую и химическую травму слизистой оболочки пищевода. При появлении первых признаков лучевого эзофагита больным назначали антибиотики широкого спектра действия и растительные масла (облепиховое или же настой шиповника по 1 ст. ложке 3 раза в день за 10-15 мин до еды), спазмолитики. Поскольку период развития лучевых эзофагитов умеренной степени совпадал, как правило, с 3-й неделей проведения лучевой терапии, мы облучение продолжали. Последующий перерыв в лучевом лечении (между 1 и 2 этапами лечения) в 7-10 дней и осуществление вышеуказанных лечебных мероприятий позволял купировать эти явления. В дальнейшем лучевую терапию продолжали на фоне приема растительных масел (3-4 раза в сутки по 1 столовой ложке за 10-15 минут до еды).

Лучевые эзофагиты тяжелой степени развивались к концу лучевой терапии, при которой доза гамма-излучения на слизистой составляла 45 ± 5 Гр (ВДФ 98 ± 8 ед). В этих случаях больные жаловались на сильные боли за грудиной при прохождении пищи, значительное ухудшение проходимости пищевода, появление субфебрильной температуры. В 1-ой группе со стороны 2-х пациентов были жалобы на дисфагию 4-й степени, тогда, как во 2-й группе таких жалоб не было. После проведения соответствующей симптоматической терапии, проходимость пищи восстанавливалась. При фиброгастроскопии со стороны слизистой оболочки пищевода наблюдались катаральные или же эрозивные (на фоне гиперемии и отека слизистой имелись множественные эрозии, легко кровоточащие и большей частью покрытые фибринозными налетами) изменения. Для лечения лучевых эзофагитов тяжелой степени, мы кроме вышеуказанных средств, которые использовались при эзофагитах умеренной степени, также применяли: при болях – анальгетики (с. аналгини 50 % - 2,0 в мышцу или с. баралгини 2,0 – 5,0 внутримышечно), для снятия интоксикации плазмозаменяющие растворы. Лечение продолжали 7-8 дней после завершения лучевой терапии. При выписке из клиники пациентам рекомендовали в течение 1-1,5 мес. щадящую диету и прием растительных масел.

Ранние лучевые реакции со стороны легких нами установлены у 140 (36,2 %) больных. Из них у 68 (36,5%) больных 1-ой группы и 72 (36,0%) - 2-ой группы. Лучевые пневмонии, которые имели очаговый характер развились у 8 пациентов (суммарная доза облучения для легочной ткани 36 ± 3 Гр, ВДФ 48 ± 8 ед). Наибольшее количество изменений в легких, связанных с облучением, было выявлено у наших больных через 3 и более месяцев после завершения лучевого лечения. Следует отметить, что основным предрасполагающим фактором развития пневмофиброзов явились ранние радиационные легочные реакции. Пневмофиброзы возникли в облученных зонах легкого (суммарная доза для легочной ткани 42 ± 6 Гр, ВДФ 56 ± 8 ед).

Лучевые реакции со стороны кожных покровов (гиперемия, эпидермиты) наблюдались в обеих группах. В 1-й группе у 24 (25,0%) больных была гиперемия кожных покровов, у 53 (55,2%) больных реакции выражались в развитии в полях облучения сухого и у 19 (19,8%) – влажных эпидермитов после суммарной дозы на коже 40 ± 5 Гр (ВДФ 62 ± 6 ед). Во 2-ой группе у 31 (24,4%) больных наблюдалась гиперемия в полях облучения, у 74 (58,3%) – развитие сухого и у 22-х (17,3%) -влажного эпидермита.

Таблица 2

Побочные реакции на коже в зависимости от метода облучения

Реакции	1-ая группа (186 больных)	2-ая группа (200 больных)
Кожа		
Гиперемия	24(25,0%)	31(24,4%)
Сухой эпидермит	53(55,2%)	74(58,3%)
Влажный эпидермит	19(19,8%)	22(17,3%)
Всего	96 51,6±3,6%	127 63,5±3,4%

Следует отметить, что лучевые реакции со стороны кожных покровов хорошо поддаются симптоматической терапии и не препятствуют продолжению запланированного курса лучевого лечения. Для профилактики побочных явлений со стороны кожных покровов больным с самого начала лучевой терапии рекомендовали «беречь» кожу в участках лучевого воздействия – не носить шерстяное, грубое нижнее белье, всячески избегать травм (при мытье, купании и т.д.) кожи. При развитии же эпидермитов лучевую терапию пациентам прерывали и проводили симптоматическое лечение, которое включало противовоспалительные средства и препараты, стимулирующие репаративную регенерацию. После промывания кожи (в полях облучения) слабым раствором фурациллина, эти области смазывали метилурациловой мазью (10 %). При инфицировании пораженных участков после определения микрофлоры и их чувствительности к антибактериальным препаратам проводилась местная и общая антибактериальная терапия (обработка кожи раствором фурациллина, использование антибактериальных мазей: октиносепт, тетрациклиновая или другие). Следует отметить, что проводимые лечебные мероприятия позволяли в течение 10 ± 3 дней купировать явления сухого или влажного эпидермитов. В отдаленные сроки развитие тяжелых лучевых осложнений со стороны кожи и подкожной клетчатки не наблюдалось. При динамическом наблюдении за больными, подозрительных случаев на лучевые поражения спинного мозга, как в ближайшие, так и в отдаленные сроки (до 3-х лет) после завершения лучевой терапии нами не выявлены.

Таким образом, при проведении лучевой терапии больным раком пищевода, со стороны отдельных органов и систем развиваются лучевые реакции и осложнения. Эти побочные явления значительно более выражены при использовании более интенсивного курса радиотерапии. Поскольку патогенетические механизмы развития лучевых повреждений известны недостаточно, для их профилактики и лечения, в основном, используется симптоматическое лечение: противовоспалительные препараты, стимуляторы репаративной регенерации, нейролептики, общеукрепляющие средства, а также другие симптоматические препараты. Чтобы купировать побочные явления облучения и завершить запланированный курс лучевой терапии, осуществляется комплекс профилактических и лечебных мероприятий, в которых участвуют не только врачи-радиологи, онкологи, а также другие узкие специалисты (в частности, кардиологи). Пострадиационные осложнения, развивающиеся в отдаленные сроки после завершения лучевой терапии, требуют динамического наблюдения за пациентами и интенсивного медикаментозного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Алиев Д.А., Исаев И.Г., Аскерова Л.Н Рак пищевода: современное состояние и перспективы развития лучевой -терапии (обзор литературы)/ Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, 2008, № 1, s. 3-13.
- 2.Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. Изд. /Практическая медицина, М., 2007 г
- 3.Исаев И.Г. Лучевое лечение больных раком пищевода при динамическом режиме фракционирования дозы излучения в комбинации с радиомодификаторами./ Автореферат дисс.докт.мед.наук.,М., 1989.
- 4.Ask A., Albertsson M., Jarhult J., Cavallin-Stahl E. A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Oesophageal Cancer //Acta Oncologica, 2003, V. 42, No. 5/6, p. 462- 475,

5. Corley D, Buffler P. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the cancer incidence in five continents database. // *Inter.J.Epidemiol.*, 2001, 30, p.1415-1425, 2001.

6. Kelsen D. Multimodality therapy of local regional esophageal cancer. // *Semin Oncol.* 2005 Dec; 32 (Suppl 9): S.6-10

7. Shi X., Yao W., Liu T. Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. // *Radiother.Oncol.*, 1999, v. 51, p. 21-26.

8. Yu J., Ren R., Sun X, Yin Y. and Fu Z. A randomized clinical study of surgery versus radiotherapy in the treatment of resectable esophageal cancer // *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2006, V. 24, No 18S (June 20 Supplement), p. 4013-4016

9. Zhao K., Shi X., Jiang G., Wang Y. Late-course accelerated hyperfractionated radiotherapy for localized esophageal carcinoma. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, Sep 1;60(1):123-9

S u m m a r y

THE REACTIONS AND COMPLICATIONS AFTER RADIOTHERAPY OF THE PATIENTS WITH OESOPHAGUS CANCER

I.Isayev, L.NAskerova, G.Nasirova

The comparative analysis of radiotherapy of the patients with oesophagus cancer, their prophylaxis and treatment are considered in this survey. Collateral phenomena of the radiating therapy of 386 patients with oesophagus cancer are analysed here. These collateral phenomena are more clearly shown during a more intensive course of radiotherapy and demand a dynamic patient control and intensive medical treatment.

* * *

ПЛЕЙОТРОПНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТИМОЗИНА-АЛЬФА1 КАК ОСНОВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАДАКСИНА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

М.К.Мамедов, А.А.Кадырова, А.Э.Дадашева, Г.М.Мамедов, С.М.Сафарова
Национальный центр онкологии, Азербайджанский медицинский университет,
НИИ гематологии и трансфузиологии, НИИ травматологии и ортопедии,
Мемориальная клиника Н.Туси, г.Баку

Лекарственный препарат, промышленно производимый на основе тимозина-альфа1 (Ta1) под коммерческим названием "задаксин" (тимальфазин), уже на протяжении более 10 лет успешно применяется, как минимум, в трех отраслях клинической медицины [7].

Так, в иммунологии Ta1 применяется как природный иммуномодулятор [10], а в вирусологии - как высокоэффективное противовирусное средство при лечении гепатитов В и С [1, 3]. В онкологии Ta1 нашел применение в качестве противоопухолевого препарата при лечении первичного рака печени, почки и немелкоклеточного рака легкого, а также как средство для поддерживающей терапии онкологических больных [2]. Кроме того, есть сообщения об использовании Ta1 в профилактической эпидемиологии – в качестве адъюванта при введении вакцин в процессе иммунизации иммунокомпрометированных лиц [7]. И, наконец, опубликованы данные о наличии у Ta1 и антиканцерогенных свойств, что указывает на принципиальную возможность его применения в качестве средства, в принципе, пригодного для первичной профилактики онкологических заболеваний [12].

Судя по представленному выше перечню прямых индикаций к назначению Ta1, он имеет определенное сходство с лекарственными препаратами альфа-интерферонов [9], но в то же время, выгодно отличается от последних практически полным отсутствием побочных токсических эффектов, подтвержденным в многочисленных экспериментально-клинических наблюдениях [5].

Данное обстоятельство закономерно ставит вопрос о том, какие механизмы могут лежать в основе столь широкого спектра терапевтической эффективности препарата.

И именно этот вопрос побудил нас рассмотреть, в свете имеющихся в литературе данных о свойствах Та1 и на основе результатов наших собственных клинических наблюдений и экспериментальных исследований, те типы биологической активности этого вещества, реализация которых могла бы детерминировать терапевтическую эффективность препарата "задаксин" при разной патологии.

Характеристику последнего начнем с того, что его действующее вещество, химически синтезированное из аминокислот, идентично человеческому Та1 и представляет собой состоящий из 28 аминокислот ацетилированный, но не гликозилированный пептид с молекулярной массой около 3 килодальтон.

Та1 впервые был изолирован из тимуса теленка А.Голдштейном в США еще в 1975 г в виде частично очищенного препарата "5-я фракция тимуса", который обладал способностью увеличивать содержание Т-лимфоцитов и повышать гиперчувствительность замедленного типа. В дальнейшем выяснилось, что очищенный Та1 обладает многокомпонентным иммуномодулирующим действием, которое по интенсивности в сотни раз превосходило таковую у 5-й фракции тимуса [5].

Впоследствии Та1 был отнесен к группе тимических "гормонов", хотя рецепторы Та1 точно не идентифицированы (Та1, вероятно, может связываться с рецепторами других биоактивных веществ - цитокинов, интерферонов и др.).

Имунотропная активность Та1 направлена, главным образом, на усиление функции Т-клеток. В частности, Та1 стимулирует дифференцировку плюрипотентных стволовых клеток-предшественников CD34 в тимоциты и ускоряет их созревание и превращение в Т-лимфоциты (CD3+клетки), а также повышает интенсивность пролиферации клеток CD3, CD4 и CD8, а также CD45R0+иммуноцитов - Т-лимфоцитов, ответственных за иммунологическую память.

Хотя, при этом, действие Та1, в основном, направлено на увеличение количества Т-хелперов (CD4+клеток), он способствует и повышению активности цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+клеток). Кроме того, Та1 повышает интенсивность синтеза антител в ответ на Т-клеточно-зависимые антигены [10].

Эти эффекты обусловлены воздействием Та1 на продукцию ряда цитокинов и синтез их рецепторов: он усиливает продукцию цитокинов Th1-типа (ИЛ-2, ИЛ-3 и гамма-интерферона) и подавляет синтез цитокинов Th2-типа (ИЛ-4 и ИЛ-10) иммунного ответа.

Кроме того, Та1 стимулирует активность естественных киллерных клеток (ЕКК) не только у животных и здоровых людей, но и у ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, в одном из наших наблюдений введение Та1 животным привело к значительному увеличению цитотоксической активности ЕКК в отношении аллогенных клеток и усилению оцениваемых *in vivo* показателей противoinфекционного и противоопухолевого звеньев врожденного иммунитета [8].

Способность Та1 воздействовать на иммуноциты, участвующие в обеспечении реакций как приобретенного, так и врожденного иммунитета мы связали с тем, что согласно результатам наших наблюдений введение задаксина животным и людям приводило к повышению активности аденозиндезаминазы - ключевого фермента катаболизма пуриновых нуклеозидов [4]. Между тем, известно, что активность этого фермента в иммуноцитах отражает степень их готовности к пролиферации и, соответственно, к участию в формированию иммунного ответа.

Помимо прямой иммуностимулирующей активности, Та1 отчетливо проявляет и другие типы биологической активности.

Во-первых, Та1 подавляет апоптоз тимоцитов и Т-клеток. При этом, отмечается ослабление экспрессии ряда проапоптотических генов и усиленная экспрессия антиапоптотического гена bcl-2.

Во-вторых, Та1 усиливает экспрессию мембранных антигенов тканевой совместимости и, в частности, антигенов I класса главного комплекса гистосовместимости. Механизм индукции этого эффекта под действием Та1 отличается от таковых у альфа-интерферона, который также обладает такой способностью - в случае Та1 повышение экспрессии этих антигенов обусловлено его усиливающим воздействием на активатор транскрипции NFkB.

И, наконец, в-третьих, Та1 обладает способностью воздействовать на активность элементов биохимической системы антирадикальной защиты клеток - его воздействие приводит к увеличению внутриклеточной концентрации глутатиона и, соответственно, к уменьшению в клетках содержания токсических свободных радикалов. Именно с этим эффектом мы связали

обнаруженную нами способность Та1 оказывать на облученных животных радиопротективное действие [6, 11].

Необходимо также отметить, что многие биологические эффекты Та1 как *in vitro*, так и *in vivo* усиливаются в присутствии других цитокинов и других иммуномодуляторов. В экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях показано, что терапевтическая эффективность Та1 увеличивалась в случаях, когда он использовался в комбинации с другими цитокинами и, в первую очередь, с альфа-интерфероном.

Сегодня известно, что терапевтические эффекты Та1 при вирусных инфекциях и онкологических заболеваниях связаны с несколькими механизмами его многокомпонентной биологической активности.

Первый механизм непосредственно связан с иммуномодулирующей активностью Та1, благодаря которой его введение приводит к описанным выше эффектам, опосредованно влияющим на инфекционный и опухолевой процессы.

В этом случае важное значение приобретает способность Та1 стимулировать продукцию цитокинов Th1-типа и подавлять продукцию цитокинов Th2-типа иммунного ответа. Стимуляция первого приводит к энергичной противовирусной реакции, способной обеспечить элиминацию вирусов и предотвратить хронизацию инфекций, в то время, как развитие второго позволяет вирусам "ускользнуть" от иммунологического надзора и ассоциируется с персистентными вирусными инфекциями. При этом важна и способность Та1 стимулировать активность ЕКК, так как известно, что при большинстве онкологических заболеваниях и ряде вирусных инфекций (вирусные гепатиты В и С) эта активность снижается.

Второй механизм обусловлен прямой способностью Та1 подавлять репродукцию вирусов и пролиферацию опухолевых клеток. Считается, что реализация этой способности связана с тремя особенностями действия Та1.

Во-первых, Та1, сам по себе, подавляет репродукцию вирусов, причем это действие, в отличие от такового у а-ИФН, реализуется на посттранскрипционном этапе.

Во-вторых, Та1 увеличивает экспрессию антигенов системы гистосовместимости и повышает эффективность иммунологического распознавания вирусинфицированных и опухолевых клеток, что повышает эффективность функционирования иммунологического надзора.

И, в-третьих, подавляя оксидативный стресс, развивающийся в вирусинфицированных и опухолевых клетках, Та1 восстанавливает в них содержание глутатиона и тем самым снижает интенсивность репродукции вирусов и замедляет пролиферацию опухолевых клеток.

Таким образом, в основе терапевтической эффективности задаксина лежит плеiotропность биологического действия Та1, основными компонентами которой являются иммунорегуляторная, противовирусная и противоопухолевая активность. И именно эта особенность, вместе с практически полным отсутствием каких-либо побочных действий и превосходной переносимостью пациентами, обеспечило этому препарату перспективы стать весьма востребованным лекарственным средством для лечения не только вирусных инфекций, но и онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и Д. М.: ГЕОТАР Медицина, 2010, с. 288
2. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С. Перспективы применения задаксина в комплексном лечении онкологических заболеваний. // Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.2, с.11-16.
3. Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Сафарова С.М. Задаксин как третий компонент комбинированной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. // Медицина (Алматы), 2011, N.4, с.8-10;
4. Дадашева А.Э., Сафарова С.М., Мамедов М.К. Влияние тимозина-альфа1 на активность аденозиндезаминазы в иммуноцитах и цитотоксическую активность эффекторных иммуноцитов у больных хроническим гепатитом С. // Фармация Казахстана, 2011, N.3, с.45-47.
5. Кребе Р. Биология и иммунофармакология тимозина-альфа1 // Биомедицина, 2003, N.2, с.9-13.
6. Мамедов Г.М., Гамидова Н.А. Радиопротекторная активность тимозина-альфа1. // Фармация Казахстана, 2009, N.6, с.39-40;
7. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Задаксин - новые перспективы применения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний. / Биомедицина, 2004, N.2, с.3-10;
8. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Влияние тимозина-альфа1 на показатели иммунологически обусловленной резистентности в экспериментах и клинических наблюдениях. / Биомедицина, 2005, N.1, с.38-40.

9. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.

10. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Тимозин-альфа1 - цитокин, открывший новые возможности иммуномодулирующей терапии. / Материалы 2-го Национальн, конгресса по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2004, с.230-233;

11. Mamedov M. Concerning possibility of thymosin-alpha1 application for drug correction of immunologic disorders induced with radiation. // Azerb. J. oncology, 2008, N.1, p.120;

12. Zadaxin. Product monography. San Diego, 2000, 78.

S u m m a r y

PLEYOTROPICITY OF THYMOSIN-ALPHA1 ACTIVITY AS A BASIC OF THERAPEUTIC EFFECTIVITY OF ZADAXIN AT ONCOLOGIC AND INFECTIOUS DISEASES

M.Mamedov, A.Kadyrova, A.Dadasheva, G.Mamedov, S.Safarova

The authors analized literature devoted activity of thymosin-alpha1 and presented results of their own investigation for determination of zadaxin main properties. They concluded that high therapeutic effectivity of zadaxin application at viral and oncologic diseases is due to summarizing of different component of pleiotropic action of thymosin-alpha1 to infected and tranformed cells.

* * *

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И СУ ЖИВУЩИХ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ БОЛЬНЫХ БЕТА-ТАЛАССЕМИЕЙ

*Р.К.Таги-заде, А.А.Азимова, С.А.Алифаттахзаде, М.К.Мамедов
НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.А.Эйвазова,
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Под термином "талассемия" объединяют группу генетически детерминированных гемоглобинопатий, патогенетическую основу которых составляют нарушения (снижение интенсивности или прекращение) синтеза цепей глобина, обусловленные наследованием мутантного гена, кодирующего первичную структуру этих полипептидов. Эти нарушения ведут к морфо-функциональным изменениям эритроцитов, которые, в свою очередь, приводят к снижению количества в крови эритроцитов (анемии) и появлению в ней функционально неполноценных и обедненных гемоглобином (гипохромии) эритроцитов, склонных к гемолизу. В зависимости от уменьшения или отсутствия, соответственно, альфа- или бета-глобиновых цепей различают альфа- и бета-талассемии [1, 9].

Бета-талассемия (ТАЛ) - наиболее распространенная форма гемоглобинопатий: сегодня в мире насчитывается около 200 тыс больных ТАЛ, которые проживают в регионах, эндемичных по этой патологии. Таковыми считаются страны Средиземноморья, Закавказья (в том числе и Азербайджан), Юго-Восточная Азия, страны юга Средней Азии, хотя больные ТАЛ выявлены и в некоторых других регионах [6].

Гомозиготные формы ТАЛ протекают в виде гипохромно-гемолитических анемий, а их исход без постоянно проводимого лечения фатален. При этом основу метода ТАЛ лечения составляют регулярные, пожизненно проводимые, переливания крови, обеспечивающие поддержание нормального уровня гемоглобина.

Будучи перманентными реципиентами донорской крови на протяжении многих лет, больные ТАЛ, в своем абсолютном большинстве, инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ), а за последнее десятилетие, вероятно благодаря эффективной вакцинации против гепатита В, главным образом, вирусом гепатита С (ВГС). Именно поэтому больные талассемией относятся к одной из групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГВ и ВГС [8].

Данный факт был документирован и в нашем наблюдении, основные результаты которого мы представляем в настоящем сообщении.

Целью указанного наблюдения было определение широты распространения гепатотропных вирусных инфекций среди больных ТАЛ, живущих в Азербайджане, находящихся на длительной гемотранфузионной терапии.

Под нашим наблюдением находилось 404 больных ТАЛ в возрасте от 10 мес до 27 лет, состоявших на учете и получавших амбулаторное лечение на базе НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова и Детской республиканской больницы в г.Баку. Диагноз ТАЛ был выставлен на основании повышения содержания фракций гемоглобина - HbA2 (выше 3,5%) и HbF (выше 20%).

Одновременно определялись и другие показатели: осмотическая резистентность эритроцитов, гипохромия, ретикулоцитоз, мишеневидные эритроциты, базофильная пунктация, уровень непрямого билирубина и содержания ферритина в сыворотке.

Кровь этих больных была серологически, с помощью иммуноферментного метода на основе коммерческих наборов реагентов, исследована на наличие в ней маркеров инфицирования ВГВ (HBsAg) и ВГС (anti-HCV). Кроме того, в ней была определена активность основного печеночного фермента - аланинаминотрансферазы (АлАТ).

Согласно результатам проведенного нами серологического исследования сывороток крови 404 больных ТАЛ, получавших регулярные переливания крови, только HBsAg был выявлен лишь в 3 (0,7%), а только anti-HCV - в 354 (87,6%) случаях. Одновременно оба этих серологических маркера были обнаружены только у 1 (0,25%) больного ТАЛ.

Сравнив эти показатели с ранее рассчитанными показателями частоты выявления HBsAg и anti-HCV у здоровых взрослых жителей Азербайджана [7], мы пришли к выводу о том, что частота выявления HBsAg у больных ТАЛ, оказалась ниже таковой у здоровых носителей ВГВ, живущих в Азербайджане. Столь низкую инфицированность ВГВ больных ТАЛ мы связали с тем, что данный контингент больных проходит обязательную вакцинацию против гепатита В.

В то же время, частота выявления anti-HCV у больных ТАЛ более, чем в 20 раз выше аналогичного показателя у здоровых жителей Азербайджана и превышала частоту выявления этого маркера у представителей всех известных групп с высоким риском парентерального инфицирования этим вирусом [4].

Сопоставив результаты серологического и биохимического исследования крови больных ТАЛ, мы установили, что из 355 больных ТАЛ, у которых были выявлены HBsAg или/i anti-HCV, повышение активности АлАТ было отмечено у 225 (63,4%) больных; у остальных больных активность АлАТ оставалась в пределах нормы.

Намереваясь выявить связь частоты выявления anti-HCV с возрастом больных ТАЛ, мы определили частоту их выявления в четырех выделенных нами возрастных группах: до 5 лет, 6-11 лет, 12-16 лет и более 17 лет. Частота выявления anti-HCV в указанных возрастных группах больных ТАЛ представлена в таблице 1.

Таблица 1. Частота выявления anti-HCV у детей с ТАЛ в зависимости от возраста

Возраст больных	Число больных	Выявлены anti-HCV
до 5 лет	10	1 (10,0%)
6-11 лет	61	21 (34,4%)
12-16 лет	66	55 (83,3%)
17 лет и выше	74	73 (98,6%)

Как видно из этой таблицы, наименьшая частота выявления этих антител была отмечена у детей до 5 лет. В возрастной группе 6-11 лет она увеличилась до 34,4%, а в возрастной группе 12-16 лет - до 83,3%. Максимальная частота выявления anti-HCV была отмечена у больных старше 17 лет.

И, наконец, принимая во внимание высказываемое в литературе мнение о том, что частота выявления специфических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у лиц, получающих регулярные переливания крови прямо зависит от "гемотранфузионного стажа" реципиентов [10, 11, 12], мы проанализировали частоту выявления anti-HCV в зависимости от

продолжительности такого "стажа" части находившихся под нашим наблюдением больных ТАЛ. Полученные при этом результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Частота выявления anti-HCV у больных ТАЛ в зависимости от "гемотрансфузионного стажа"

Трансфузионный "стаж" больных	Число больных	Выявлены anti-HCV
1 год	12	1 (8,3%)
3 года	11	2 (18,2%)
5 лет	11	7 (63,6%)
10 лет	11	9 (81,8%)
более 10 лет	11	11 (100%)

Очевидно, что уже через год после начала гемотрансфузионной терапии anti-HCV выявлялись у 8,3% больных ТАЛ. Через 3 года у больных, получающих регулярные переливания крови процент выявления этих антител увеличился более, чем 2 раза и составил 18,2%.

Динамическое увеличение частоты выявляемости anti-HCV (через 5 лет - 63,6%, через 10 лет - 81,8%) привело к тому, что при переливании эритроцитсодержащих компонентов крови, а в данном случае эритроцитарной массы более 10 лет отмечается 100% инфицированность больных ТАЛ.

Вместе с тем, мы обратили внимание на тот факт, что среди больных ТАЛ, которым гемотрансфузионная терапия была начата после 2000 г, частота выявления anti-HCV стала снижаться. В частности, у больных ТАЛ, начавших получать гемотрансфузионную терапию до 2000 г частота выявления anti-HCV варьировала от 77-100%, а у больных, которым лечение было начато в 2001 г, этот показатель снизился более, чем в 4 раза.

Данный факт можно объяснить тем, что начиная с 2000 г в Азербайджане был начат скрининг донорской крови на anti-HCV иммуноферментным методом.

Аналогичные данные были получены и исследователями других стран. Так, в Болгарии 39%, больных ТАЛ, получивших трансфузии до начала скрининга донорской крови на anti-HCV оказались позитивными. В Греции, где скрининг на эти антитела был начат в 1997 г, среди больных ТАЛ частота их выявления с 53% снизилась до 48% [6].

В заключение отметим, что высокая степень инфицированности больных ТАЛ, помимо эпидемиологического, имеет и немалое клиническое значение, поскольку, будучи типичной группой с высоким риском парентерального инфицирования, эти больные отличаются наличием у них особого преморбидного статуса [5] и при инфицировании ВГВ или ВГС также могут быть отнесены к числу особых контингентов больных [2, 3], наблюдение которого требует повышенного внимания.

Итак, результаты проведенного нами наблюдения показали, что живущие в Азербайджане больные ТАЛ отличаются высокой инфицированностью ВГС, причем показатели инфицированности этих больных отчетливо возрастают по мере увеличения их возраста и продолжительности "гемотрансфузионного стажа".

Эти факты предопределяют необходимость дальнейшего 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 не реже двух раз в год и проведение вакцинации против гепатита В среди всех больных ТАЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М. Гематология: новейший справочник. М.: Эксмо - СПб.: Сова, 2004, с. 928.
2. Гаджиев А.Б., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Азимова А.А. Больные талассемией, инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый клинический контингент пациентов. // Азерб. Ж. онкологии, 2010, N.2, с.86-88;
3. Гаджиев А.Б., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Алифаттахзаде С.А. Больные талассемией как контингент пациентов с дисфункцией иммунной системы и печени. / Мат-лы научно-практической конференции, посвященной 88-летию общенационального лидера Гейдара Алиева. Баку, 2011, с.22-23;

4. Дадашева А.Э., Таги-заде Р.К., Ахундова И.М. и др. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С среди живущих в Азербайджане представителей некоторых групп с высоким риском инфицирования этими вирусами. / Здоровье, 2011, N.1, с.69-74;
5. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Лица из различных групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С, как потенциальные пациенты с особым премор- бидным статусом.- //Медицинские новости (Минск), 2011, N.5, с.48-50.
6. Таги-заде Р.К. Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных групповыми антигенами эритроцитов и гемотрансмиссивными вирусными инфекциями. Дисс.... докт. биол. наук. Баку, 2010, с.253 .
7. Таги-заде Р.К., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С у жителей г.Баку.// Азерб.мед. Ж., 2008, N.1, с.131-134
8. Таги-заде Р.К., Азимова А.А., Керимов А.А., Мамедов М.К. Вирусный гепатит С у детей больных гомозиготной бета-талассемией в Азербайджане. / Мат-лы 2-го Нацио. конгресса по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2004, с.343-347;
9. Capellini M., Cohen A., Eleftheriou A. et al. Guidelines for the clinical management of thalassemia. 2nd edition. Nicosia, 2008, 202 p.
10. Khakhkhar V., Joshi P. HBsAg seropositivity among multitransfused thalassemic children.// Indian J. Pathol. Microbiol., 2006, v.49, p.516-518
11. Laguna-Torres V., Perez-Bao J., Chauca G. et al. Epidemiology of transfusion-transmitted infections among multi-transfused patients. //J. Clin. Virol., 2005, v.34, p.61-68
12. Wanachiwanawin W. Infections in beta thalassemia. // Pediatr. Hematol. Oncol., 2000, v. 22, p. 581-587.

Summary

SEROLOGIC MARKERS OF CONTAMINATION WITH HEPATITIS B AND C VIRUSES AT BETA-THALASSEMIA PATIENTS LIVING IN THE AZERBAIJAN

R.Tagi-zadeh, A.Azimova, S.Alifattakhzadeh, M.Mamedov

The authors carried out serological testing of blood serum of 404 beta-thalassemia patients living in the Azerbaijan and underwent hemotransfusion therapy for determination of hepatitis B and C viral infections spreading.

It was demonstrated that frequencies of hepatitis C infection serologic marker detection among these patients were significantly higher than analogous indexes at healthy persons living in the Azerbaijan too.

* * *

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ЛИЦ С ОСТАТОЧНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ЛЕГКИХ: ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

А.С. Садыгов, Дж.Т. Мамедов, А.А. Багирзаде, К.Т. Аббасалиева
Азербайджанский медицинский университет

В последние десятилетия неуклонно улучшается диагностика пневмоний и других инфекций нижних дыхательных путей. Однако, несмотря на определенные успехи в диагностике внебольничных пневмоний (ВП), в наши дни при распознавании этого заболевания частота диагностических ошибок составляет 20% [1, 2]. При этом частота диагностических ошибок увеличивается при развитии ВП на фоне остаточных туберкулезных изменений (ОТИ) в легких, что значительно затрудняет правильную диагностику пневмонии в условиях нашей клиники из-за высокой туберкулезной настороженности наших врачей в общей лечебной сети и во вторых в связи с неблагоприятной эпидемической ситуацией в отношении туберкулезной инфекции в нашей республике [3].

Для установления диагноза пневмонии доказательством является рентгенологическое исследование. Однако, в случае развития ВП на фоне посттуберкулезного фона в легочной ткани, рентгенологическое исследование является лишь начальным этапом в арсенале диагностических поисков [4]. Минимальный объем обследования таких пациентов должен включать: рентгенографию легких в 2 проекциях и сопоставление их с архивными рентгенограммами (если таковые имеются), клинический анализ крови, бактериоскопию

мокроты в 3-х порциях по поиску МБТ и банальной флоры, посев мокроты по МБТИ по банальной флоре [3, 5].

При малой информативности указанных следует провести компьютерную томографию легких, иммунологическое исследование с определением противоспалительных биомаркеров в крови [2, 3].

Антибактериальная терапия является основой отобранного лечения пневмоний. В реальной жизни типичной является ситуация, когда возбудитель пневмонии неизвестен и почти всегда выбор антибиотика первого ряда осуществляется эмпирически. Поэтому при назначении антибактериальных средств целесообразно учитывать эпидемиологическую и клиническую ситуацию [3, 5]. У больных с ВП развивающейся на фоне выраженных ОТИ в легких возрастает риск развития пневмоний вызываемых грамотрицательными палочками, обладающими высокими β - лактамазной активностью [4].

Целью настоящего исследования явилось исследование изучения эффективности ступенчатой терапии амоксицилином / клавуланатом (Амок- сиклав, Novartis) у больных с ВП развивающейся на фоне ОТИ в легких.

Результаты и обсуждение. Все больные с ВП включенные в исследования не получали какую либо предварительную антибактериальную терапию сроком 3 месяца давности до поступления в стационар (таблица 1). Однако, лишь в половине случаев (32/50,8%) пациенты с сочетанной патологий имели анамнез о перенесенном туберкулезе

Следует отметить, что по мере нарастания ОТИ в легких, число случаев ВП с острым началом уменьшились. У больных с ВП развивающейся на фоне выраженных и массивных ОТИ в легочной ткани, клиническое течение пневмонии характеризовалась стертым началом и замедленным рассасыванием пневмонического фокуса. Наибольшее число случаев локализации пневмонической инфильтрации в зоне ОТИ в легких были отмечены у больных в группе ВП+ большие ОТИ в легких, что в свою очередь способствовало к замедленному разрешению воспалительного процесса в легочной ткани. У больных этой группы нарушения дренажной функции бронхов и снижение местной бронхолегочной защиты привели к замедленному рассасыванию воспаления в легочной ткани. У больных в группе ВП+ большие ОТИ в легких как этиологического фактора увеличения числа случаев грамотрицательной флоры (гемофильные палочки и клебсиеллы) привело к развитию элементов деструкции в зоне пневмонической инфильтрации, особенно у тех больных где пневмония развивалась в зоне выраженных ОТИ в легких.

Ступенчатая монотерапия Амоксиклавом (2 г/сут внутривенно затем 2 г/сут перорально) привело к значительному улучшению клинической симптоматики у всех пациентов получавших этот препарат (таблица 2). 17 пациентов в группе ВП+ малые ОТИ в легких, 19 пациентов в группе ВП+ большие ОТИ в легких получали ступенчатую монотерапию Амоксиклавом

Ступенчатая терапия Амоксиклавом была назначена следующим образом, после госпитализации в первые 2 - 3 дня препарат был назначен внутривенно, после снижения симптомов интоксикации, лечение препаратом было продолжено пероральным приемом препарата еще 3 - 4 дня. Результаты исследования показали, что в отличие от больных получавших лечение Роцефином, в группе больных получавших Амоксиклав нормализация температуры происходила значительно быстрее и чаще. При этом объем остаточных изменений в легочной ткани не повлиял на частоту нормализации температуры (94,1% с 76,9%, у больных ВП+ малые ОТИ в легких, 89,5% с 50,0%) у больных с ВП+ большие ОТИ в легких, при $p < 0,005$).

Объем ОТИ в легких значительно повлиял на присутствие кашлевого синдрома у наблюдаемых нами больных. У больных с ВП+ большие ОТИ в легких кашлевой синдром сохранялся на длительное время, что еще раз указывает на выраженность изменений в бронхах у этой категории больных. Однако, лечение Амоксиклавом способствовало значительному уменьшению проявлений кашлевого синдрома (68,4% с 35,7% при $p < 0,005$).

Таблица 1. Исходные данные пациентов с ВП включенных в исследования

Параметры	Пациенты		
	1 -я группа ВП+ малые ОТИ в легких (n=30)	2-я группа ВП+ большие ОТИ в легких (n=33)	Больные ВП (n=20)
Возраст, лет	35,4±6,9	36,3±7,1	34,2±6,7
Пол: м/ж	20/10	21/12	14/6
Начало заболевания:			
- острое, %	76,7*	57,6	90,0
- построе, %	23,3	42,4*	10,0
Туберкулез в анамнезе	20,0	78,8*	--
Локализация пневмонии ческой инфильтрации: - в зоне ОТИ в легких. %	26,7	45,5*	-
- вне зоны ОТИ в легких. %	73,3*	54,5	-
Предшествующая антибак- териальная терапия в бли- жайшие 3 месяца, %	-	-	-
Деструкция в зоне пневмо-нической инфильтрации	10,0	30,3	-

*Примечание: p<0,005, различия достоверности.

Таблица 2. Динамика клинических показателей на фоне ступенчатой терапии Амоксиклавом

Параметры	Пациенты			
	ВП+ малые ОТИ в легких		ВП+ большие ОТИ в легких	
	Лечение Амоксиклавом (n=17)	Лечение Роцефином (n=13)	Лечение Амоксикла-вом (n=19)	Лечение Ро-Цефнном (n=13) -я л
Нормализация температуры, %	94,1*	169	89,5*	50,0
Исчезновение кашля с мокротой, %	88,2*	61,5	68,4*	35,7
Исчезновение болевого синдрома в грудной клетке, %	82,3*	61,5	78,9*	57,1
Исчезновение локальной физикальной симптоматики, %	82,3*	61,5	68,4*	42,9
Исчезновение лейкоци- тоза, %	94,1*	69,2	89,5*	57,1
Нормализация уровня СРП, %	88,2*	69,2	78,9*	57,1

*Примечание: p<0,005, различия достоверности между режимами антибактериальной терапии

В клинической картине заболевания плевральные боли беспокоили больных в большинстве случаев. Однако, лечение амоксицилин / клавулона- том привело к значительному уменьшению болевого синдрома в группе пациентов получавших этот препарат по ступенчатой схеме (82,3% с 61,5%, 78,9% с 57,1% при p<0,005).

Улучшение клинической симптоматики заболевания одновременно сопровождалось исчезновением лейкоцитоза в периферической крови.

У больных получавших Амоксиклав нормализация лейкоцитарной формулы произошла быстрее и чаще, чем у больных лечившихся с Роцефином (94,1%) с 69,2% и 89,5%) с 57,1 в обеих группах пациентов, при $p < 0,005$).

На фоне лечения Амоксиклавом уровень основного противовоспалительного биомаркера с - реактив протеина (СРП) снижался значительно быстрее и достоверно чаще, чем у больных получавших лечение Роцефином, что еще раз свидетельствует о высокой антимикробной активности защищенных клавулановой кислотой аминопеницилином.

Таким образом, суммируя вышеизложенное можно заключить, что ступенчатая терапия Амоксиклавом является антибактериальной терапией выбора у больных с ВП развивающейся на фоне ОТИ в легких. При этом выраженность и объем ОТИ в легких значительно модифицирует клиническое течение ВП. Однако, у больных этой категории применение защищенных аминопенициллинов в большинстве способствует к разрешению клинических проявлений заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1.Mandell I , Wunderink R. Anzueto A. et all /DSA/ ATS consensus quidelines on the management of comminity acquired pneumonia. Clin. Infect. Dis. 2007: 44 (suppl): 572 - 72.

2.Dosterburt J., Marc J., Bonten M., Scneider M. A. et all. Effectiviness of early switch from intravenous to oral antibiotics in seveve community acquired pneumonia: mueticentre randomised trial. BMJ, 2006, v.333, p.1193.

3.Садыгов А.С., Греймер М.С., Коровин О.В., Стрепетова Т.П. Особенности течения пневмоний у больных туберкулезом легких. // Проб. Туб. 1995, №5, с. 34-36.

4.Садыгов А.С. Эффективность лечения больных острой пневмонией с посттуберкулезными изменениями в легких. // Азербайджанский Медицинский Журнал, матер. Конференции посвященной 50 летию НИИФиП. – 1995. №11. С.57.

5.Садыгов А.С., Греймер М.С., Коровина О.В., Агаев Ф.Ф. Эффективность эндобронхиального лечения у больных острой пневмонией с остаточными туберкулезными изменениями в легких. // V национальный конгресс по болезням органов дыхания. Тезисы. – Москва, 1995, - с. 1161.

S u m m a r y

HOSPITAL PNEUMONIA AT PERSONS WITH REMAIN CHANGES IN LUNGS: SELECTION OF ATNIBIOTICS THERAPY

A.Sadigov, J. Mamedov, A. Bagir-zadeh, Abbasaliyeva

Antibiotics are the main method of treatment is patients with minity acquired pneumonies (CAP). Hakeber the regimes of antibacterial therapy is change when the CAP has developed in persons with posttuberculosis changes in lung tissue (PTC).

We have examed the patients with CAP which were developed in PTC long tissue and assesed the efficacy of amokcilin/clavulonic acid in this patients.

All patients with CAP and PCT in the long tissue were investigated clinically, chest X-ray and computer tomography, bacteriological analysis of siptom and full ambalysis or blood, C - reactive protein (CRP) in.

Sixty - three patients with CAP and PTC in lung tissue have applied the antibacterial therapy. It dependens on regimies of antibacterial therapy all patients were devided in two groups: the first group patients were included 30 patients with CAP and small PTC in lung tissue; the second group patients were included 33 patients with CAP and large PTC in lungs. 25 patients with CAP and without lung tuberculosis assesed as control/. The indication for treatment with amokcillin / clavulonic acid (Amokcilav) was PTC in lung tissue, The most commonly identified agents for development CAP in comorbid condition were Haemophylus influence and klebsiella pneumonia, whti characterized by rellases p - lactamasis and distroged the molecuels of amminopenicilins.

Our investigation demonstrated that the amoxcillin / clavuramic acid is druq of choice in therapy of patients with CAP and PTC in lung tissue. However there is main, principle in antibacterial therapy of patients with comorbid condition with Amikciklav (amokcilin / clavurolik acid) has to the step - therapy. By using this reccomendation the clinicals may. Treat patients with comorbid condition with amoxcilin / cavulonic acid.

İNSTRUMENTAL MÜAYİNƏLƏR ZAMANI BÖYRƏKÜSTÜ VƏZİLƏRİN ÖLÇÜLƏRİNİN ANATOMİK ÖLÇÜLƏRLƏ MÜQAYISƏLİ TƏHLİLİ

*S.B.İmamverdiyev, Y.M.Astanov, E.C.Qasimov
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

Böyrəküstü vəzilər cüt orqan olub orqanizimdə çox böyük əhəmiyyət kəsb edir. Bu vəzilərin hər biri ayrılıqda iki müxtəlif vəzi növündən daha doğrusu, onların qabıq və beyin hissəsini təşkil edən vəzilərin birləşməsindən əmələ gəlmişdir. Böyrəküstü vəzilərin bu göstərilən hissələri mənşə etibarilə də müxtəlifdir. Lakin ontogenetik inkişafının gedişi nəticəsində onlar bir-biri ilə birləşib anatomic cəhətdən vahid orqana çevrilmişdir.

Böyrəküstü vəzilərin xəstəlikləri çox vaxt vəzinin ölçülərinin normadan kənara çıxması ilə müşayiət olunur. Sözsüz ki, xəstəliyə düzgün diaqnoz qoymaq üçün müxtəlif müayinə üsulları zamanı vəzilərin normal ölçülərinin bilinməsi və həmin ölçülərlə normal anatomic ölçülər arasında olan fərqin aşkarlanması mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Qeyd etməliyə ki, ədəbiyyat məlumatına görə aparılan instrumental müayinə üsulları zamanı vəzilərin normal ölçüləri nəinki onun normal anatomic ölçüləri ilə üst-üstə düşür, hətta müxtəlif ədəbiyyatlar da müxtəlif məlumatlar verir. Təqdim olunan işdə bu məsələlərin həlli yolları axtarılmışdır.

Material və metodlar.Böyrəküstü vəzilərin xəstəliklərinə diaqnoz qoymaq olduqca mürəkkəbdir. Buna görə də vəzilərin xəstəlikləri zamanı müxtəlif laborator və instrumental müayinə üsullarından istifadə olunur. Instrumental müayinələr zamanı düzgün nəticə çıxarmaq o qədər də asan olmur. Bu da vəzilərin topoqrafiyasından, xəstənin bədən qurluşunun tipindən, piylənmədən və vəzilərin ölçülərinin müxtəlif müayinə üsullarında müxtəlif olmasından asılıdır. Digər tərəfdən böyrəküstü vəzilərin xəstəlikləri əsasən cərrahi üsulla müalicə olunur. Bu baxımdan xəstəliyin düzgün diaqnostikası mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Çünki müasir və dəqiq diaqnoz cərrahi əməliyyata göstərişin düzgün seçimini təmin edir.

Qeyd etdik ki, böyrəküstü vəzilərin xəstəliklərində diaqnoz qoymaq üçün laborator müayinə üsullarından əlavə müxtəlif instrumental müayinə üsullarından istifadə olunur. Bu müayinə üsulları invaziv və qeyri-invaziv olmaqla iki qrupa bölünür.

Ümumiyyətlə böyrəküstü vəzilərin patologiyalarında istifadə olunan müayinə üsullarının tətbiqini iki mərhələyə bölmək olar.

İnvaziv müayinə üsullarına pnevmoretroperitoneum, angiografiya, fleboqrafiya daxildir.(5, 10, 11) Bu üsullar əsasən 70-ci illərə kimi tətbiq olunmuş və böyrəküstü vəzilərin diaqnostikasının birinci mərhələsini təşkil edir. Çünki bu üsullar zamanı şüalanmadan əlavə digər ağır fəsadlarla ağırlaşma qorxusu çox olduğu üçün son illərdə çox az tətbiq olunur.

İkinci mərhələyə isə əsasən 70-ci illərdən sonra tətbiq olunan ultrasəs müayinəsi (USM), kompyuter tomoqrafiyası (KT) və maqnit rezonans tomoqrafiyası (MRT) kimi qeyri-invaziv müayinə üsulları aiddir (9, 15, 17, 18, 23).

Qeyd etmək lazımdır ki, KT və MRT çox dəyərli müayinə üsulları olsa da, maddi baxımdan xəstələr üçün əlverişli deyil. Bu məqsədlə USM-dən geniş istifadə olunur. Ona görə də USM-nin normada olan göstəricilərinin öyrənilməsi böyrəküstü vəzilərdə olan patoloji proseslərin öyrənilməsi üçün böyük əhəmiyyət kəsb edir. Onu da qeyd etmək lazımdır ki, normada bütün hallarda hər iki böyrəküstü vəzilər USM-i zamanı müəyyən olunmur. Digər tərəfdən hər iki böyrəküstü vəzi bütün insanlarda eyni həcmdə olmur. Böyük olan həcm fərqlərinin mühüm klinik əhəmiyyəti ola bilər. Çünki müəyyən qrup böyrəküstü vəzi xəstəliklərinə şübhə olan insanlarda USM-i zamanı vəzinin bir tərəfdə həcmcə böyük olmasına əsasən cərrahi əməliyyat üçün göstəriş sayılır. Onu da qeyd etmək lazımdır ki, böyrəküstü vəzilərin müayinəsində laborator müayinələr nə qədər əhəmiyyətli olsa da, yerli dəyişikliklər, yəni böyrəküstü vəzinin dəyişiklikləri cərrahi əməliyyat üçün əsas sayılır. Buna görə də böyrəküstü vəzilərin normal anatomic ölçülərinin öyrənilməsi böyük klinik əhəmiyyət kəsb edir. Məhz təqdim olunan işdə bu məsələlərin həlli yolları axtarılmışdır.

Klinik materialın tədqiqi. Böyrəküstü vəzilər üçbucaq formasında olub peritonarxası sahədə böyrəklərin yuxarı qütbünün üzərində yerləşmişdir. Vəzilərin aşağı qütbləri bir-birindən aralanmış vəziyyətdə olur. Bu vəziyyətdə o « Napalyon şlyapasını » xatırladır. Sağ böyrəküstü

vəzin yuxarı qütbü qaraciyərə söykənmiş, sol böyrəküstü vəz isə sərbəst olaraq ön parietal periton ilə örtülmüşdür.

Böyrəküstü vəzilərin normal ölçüləri fərdi xüsusiyyət daşıyır. Ədəbiyyat məlumatına görə böyrəküstü vəzilərin normal ölçüləri çox vaxt dəyişir (3). Məhz buna görə də vəzilərin normal anatomik ölçüləri haqqında müxtəlif ədəbiyyatlarda müxtəlif məlumatlar verilib.

Cədvəl 1.

No	Müəlliflər	İllər	Uzunluğu, mm	Eni, mm	Qalınlığı, mm	Çəkisi, qr.
1.	K.A.Balakişiyev	1982	40-60	20-30	3-6	11-18
2.	M.R.Sanin	1989	40-60	20-30	2-8	12-13
3.	B.V.Aleşin	1997	45	25-30	6-10	10-12

Tətbiq olunan ayrı-ayrı müayinə üsulları zamanı da böyrəküstü vəzilərin normal ölçüləri haqqında ədəbiyyatlarda da müxtəlif məlumatlar verilir (4).

Cədvəl 2.

Normada ölçülər.	Sağda			Solda		
	Qalınlığı	Eni	Hündürlük	Qalınlığı	Eni	Hündürlük
Pnevmoretroperitonium (PRP)		2-2,5sm	2-5sm		2-4sm	2,5-4,5sm
Kompyuter tomoqramması (KT)	0,37±0,38 mm	2,3±0,056 mm	2,9±0,44 Mm	0,39±0,53 mm	2,4±0,53 mm	1,3±0,46 mm
Maqnit-rezonans tomoqramması (MRT)	2,63±0,173 sm	2,038±0,06 sm	0,331±0,013 Sm	2,38±0,14 sm	2,5±0,14 sm	0,47±0,041 sm
Ultrasəs müayinəsi (USM)	0,3-0,6 sm	1,6-2,5 sm	4-6 Sm	1,3-1,6 sm	1,6-2,5 sm	3-4 sm

Rəqəmlərdən görüldüyü kimi aparılan müayinə üsullarının heç birində böyrəküstü vəzilərin normal ölçüləri onun normal anatomik ölçüləri ilə üst-üstə düşür.

Qeyd etməliyik ki, böyrəküstü vəzilərin diaqnostikasında tətbiq olunan instrumental müayinə üsulları içərisində daha çox USM-dən istifadə olunur. Çünki USM-i zişansız, asan, ucuz və tez aparılan qeyri-invaziv topik müayinə üsulu olmaqla yanaşı 87% hallarda böyrəküstü vəzilərin patologiyalarında dəqiq diaqnoz qoymağa imkan verir (2). Bu baxımdan USM-i zamanı böyrəküstü vəzilərin normal ölçülərinin dəqiqliyi mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Lakin buna baxmayaraq ədəbiyyat məlumatlarında böyrəküstü vəzilərin qonşu orqanlara münasibəti, piylənmənin olması USM-nin imkanlarını məhdudlaşdırır (8). Ədəbiyyat məlumatına görə böyrəküstü vəzilərin müayinəsi zamanı USM-i 1972-ci ildən tətbiq olunur. O zaman E.Lyons uşaqda hər iki böyrəküstü vəzilərin müayinəsi haqqında məlumat verir (21). Bundan bir qədər sonra USM ilə böyrəküstü vəzilərin normal ölçüləri haqqında məlumat verilir (8). Bunun ardınca isə yaşlılarda vəzin şişi və kistası haqqında məlumat verilir (20). 1981-ci ildə ilk dəfə USM ilə feoxromositomanın dəqiq diaqnozu haqqında məlumat verilir. Bu məlumata əsasən xromofin şişlərində USM-nin həssaslığı 85-95% təşkil edir (16). Bu məlumat bir çox elmi mənbələrdə də təsdiq olunur (5). Müxtəlif müəlliflərin məlumatlarında USM-də feoxromositoma zamanı dairəvi və oval formalı, aydın daxili konturları olan, heterogen yaxud homogen strukturalı bərk kapsula ilə əhatə olunmuş həcmli törəmənin olması müşahidə olunur (5,12,16,21). USM ilə 1 sm-dən kiçik diametri olan feoxromositomanı müşahidə etmək mümkün olmamışdır (7).

Lakin bütün bunlara baxmayaraq aparılan tədqiqatlar göstərir ki, USM ilə böyrəküstü vəzilərin qabıq maddəsinin şişləri: aldesteromanı və kortikosteromanı bir-birindən differensasiya

etmək mümkün deyil. Çünki USM-də böyrəküstü vəzilərin qabıq maddəsinin şişləri bütün hallarda homogen strukturalı, aydın daxili konturları olmayan törəmə kimi görünür.

Digər tərəfdən ədəbiyyat məlumatına görə çox vaxt böyrəküstü vəzilərin qabıq maddəsinin şişləri ilə hiperplaziyasını differensasiya etmək mümkün olmur. Bir sıra müəlliflər göstərir ki, böyrəküstü vəzin qabıq maddəsinin 3 sm-dən kiçik şişlərini hiperplaziyadan differensasiya etmək mümkün deyil (5,11). Lakin digər mənbələrdə bu fikir əksinə olaraq qeyd edilir ki, USM-nin köməyi ilə böyrəküstü vəzin qabıq maddəsinin 3 sm-dən kiçik törəməsini asanlıqla differensasiya etmək mümkündür (19,20).

H. Yeh USM-nin köməyi ilə 1,3 sm diametri olan aldosteromanı müşahidə edib.

Deməli buradan belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, böyrəküstü vəzilərin şişləri zamanı vəzin ölçüləri ola bilsin ki, böyüməsin və ədəbiyyatda verilən normal ölçülərlə üst-üstə düşsün. Lakin vəzidə patoloji dəyişikliklər müşahidə olunsun. Bu zaman diaqnoz vəzin ölçülərinə görə deyil şişin exoqrafik quruluşuna əsasən dəqiqləşir.

Qeyd etməliyik ki, böyrəküstü vəzilərin hiperplaziyası zamanı USM-nin imkanları məhdudlaşır. Bəzən sağlam adamlarda belə vəzilərin ölçülərinin USM zamanı qəbul edilmiş normal ölçüləri ilə üst-üstə düşməyədə bilər. Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi bu xəstənin bədən quruluşundan, paraneftal piy toxumasının inkişafından və piylənmədən aslıdır.

Bu bizim tədqiqatlarımızda da öz əksini tapır.

Böyrəküstü vəzilərin diaqnostikasında istifadə olunan invaziv və qeyri-invaziv instrumental müayinələr içərisində bizim müşahidələrimizdə ən çox USM-dən istifadə olunub. Vəzilərin normal anatomik ölçüləri, ədəbiyyatda USM-si zamanı verilən normal ölçülər və bizim müşahidələrimizdə normada alınan ölçülərin müqayisəli təhlili aparılıb.

Müayinələr Azərbaycan Tibb Universitetinin Uroloji klinikasında «ALOKA» SS-D-1400 (Yaponiya) USM aparatı vasitəsi ilə aparılıb. Bu məqsədlə 300 nəfər böyrəküstü vəzilərin xəstəliklərinə şübhə olmayan şəxslərdə USM-nin nəticələri öyrənilib. Həmin şəxslərdə başqa üzvlərin xəstəliklərinə görə müayinə apararkən böyrəküstü vəzilərdə müayinədən keçirilib. Müayinə olunan şəxslər 18-58 yaş arasında (orta yaş 33) olub.

Aparılmış USM-nə əsasən 300 nəfərdən 260 (86,6%) –da vəzilər hər iki tərəfdə müşahidə olunmuşdur. 40 nəfərində (13,4%) isə böyrəküstü vəzilər ümumiyyətlə vizualizasiya olunmamışdır. Bunlardan 32 nəfərində (80%) III-IV dərəcəli piylənmə, 8 nəfərində (20%) məlum olmayan səbəblərdən olmuşdur. 260 (86,6%) böyrəküstü vəziləri vizualizasiya olunmuşlardan 35 (11,5%) nəfərində vəzilər yalnız bir tərəfdə müşahidə olunmuşdur. Bunlardan 25 nəfərində (8,3%) sağ, 10 nəfərində (3,2%) isə sol böyrəküstü vəz müşahidə olunmamışdır. Müayinə olunan 18 nəfərdə cüzi hiperplaziya əlamətləri qeydə alındı onların heç birində böyrəküstü vəzin xəstəliklərinə xas heç bir klinik əlamətlər yox idi. Vəzilərin normal orta ölçüləri aşağıdakı cədvəldə verilmişdir

(Cədvəl 3).

Ölçülər	Sağda	Orta	Solda	orta
Uzunluğu, sm.	2,4-3,8	3,5	2,5-4,0	3,8
Eni, sm.	1,3-1,8	1,5	1,5-2,0	1,8
Qalınlığı, sm.	1,0-1,5	1,2	1-2	1,5

Alınan nəticələr ədəbiyyatda verilən normal ölçülərə demək olar ki, yaxındır. Müşahidələrimizə əsasən sol böyrəküstü vəzinin orta normal ölçüləri sağa nisbətən 0,3 sm böyük olur.

Tədqiqatımıza əsasən belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, böyrəküstü vəzilərin USM-də ölçülərində fərq olarsa bu bütün hallarda vəzin xəstəliklərinə şübhə yarada bilməz. Çünki böyrəküstü vəzilərin yalnız ölçülərinin böyüməsinə əsasən diaqnozu dəqiqləşdirmək qeyri mümkündür. Əgər klinik əlamətlər varsa bu zaman diaqnozu dəqiqləşdirmək üçün USM-si ilə yanaşı əlavə olaraq KT, MRT və laborator müayinələrin aparılması məsləhətdir.

Nəticə. Müşahidələrimizdə USM-ə əsasən vəzilərin orta normal ölçüləri sağda uzunluğu 3,5 sm, eni 1,5 sm, qalınlığı 1,2 sm, solda uzunluğu 3,8 sm, eni 1,8 sm, qalınlığı 1,5 sm olmuşdur. Alınan nəticələr ədəbiyyatda verilən normal ölçülərlə demək olar ki, yaxındır. Müşahidələrdən bir daha aydın olur ki, USM-ə əsasən sol böyrəküstü vəzinin orta normal

ölçüləri sağa nisbətən 0,3 sm böyük olur. Lakin ədəbiyyat icmalından və aparılan tədqiqat işindən bir daha aydın olur ki, böyrəküstü vəzilərin xəstəliklərinə şübhə olan hallarda aparılan instrumental müayinələrə əsasən təkcə ölçülərə görə diaqnozu dəqiqləşdirmək düzgün olmazdı. Çünki apardığımız tədqiqatlar göstərir ki, sağlam adamlarda belə ədəbiyyatda qəbul edilmiş normal ölçülər alınmışdır. Bu bir çox səbəblərdən asılıdır ki, bunların sırasında xəstənin bədən qurluşunun tipi, piylənməni, müayinə aparılan aparatın imkanlarını, müayinə edən həkimin kvalifikasiyasını göstərmək olar.

Məhz buna görə də böyrəküstü vəzilərin xəstəliklərinin dəqiq diaqnostikası yalnız kompleks müayinələr əsasında mümkündür. Müəyyən hallarda ayrı-ayrı müayinələrə əsasən daha əhəmiyyətli diaqnostik məlumat əldə edilsədə, operativ müalicəyə göstəriş radioloji və laborator tədqiqatların nəticələrinə istinad edilməlidir.

Ə D Ə B İ Y Y A T

1. Balakışiyev K. İnsanın normal anatomiyası 1982. T.3, s. 267-271
2. İmamverdiyev S.B., Talıbov T.A., Astanov Y.M. Böyrəküstü vəzi şişlərinin diaqnostika və müalicəsinə dair. //Sağlamlıq, 2000, № 7, s. 7-9.
3. Алешина Б.В., Геннеса С.Г. Руководства по эндокринологии. //Медицина 1973.
4. Беленков Ю.Н., Беличенко И.О. Магнитно-резонансная томография почек и надпочечников у здоровых людей. /Мед.рад. 1989. №9 с. 3-8.
5. Демидов В.Н., Казеев К.Н., Базарова Э.Н., и др. // Сов.мед.-1986 №2. С. 37-39.
6. Королук И.П., Чернышев В.Н, Бандалин Б.Н. Клинико-рентгено анатомические паралели при заболаваниях надпочечников. //Вестник рентгенология и радиология 1972 №2 с.103-104.
7. Кузнецов Н.С., Ягельский В.П. Сравнительная оценка различных методов диагностики при заболеваниях надпочечников. 1994. № 1 с. 37-39.
8. Майстеренко Н.А. и соавт. Гормонально-неактивные опухоли надпочечников. Санкт-Петербург ЭЛБИ-СПб 2001 с. 5-171.
9. Мамытбекова Д.З., Колесникова Е.К., Савельев В.Ю. // Бюл. Всесоюз. Кардиол. Науч. центра.-1982. № 1. с. 45-49.
10. Перепуст Л.А. Рентгендиагностика опухолей надпочечников. М. 1972.
- 11.Портной Л.М., Стронин В.Г., Калинин А.П. и др. // Всесоюзный съезд рентгенологов и Радиологов, 9-й Материалы . М. 1970 , с. 16-19.
12. Рыбаков С.И., Тарасюк Б.А., Комиссаренко И.В. и др. // Клини. хир. 1984.№12.с.20-22.
13. Савченко А.П., Семченко Е.А. Компьютерная томография в диагностике бессимптомных объемных образований надпочечников. //Вестник рентгенологии и радиологии 1987 № 1 с. 41-46.
14. Санин М.Р., Билик Г.Л. Анатомия человека. /Учебник. Москва. 1989. С. 298-301.
15. Федорович Ю.Н., Тишенина Р.С. // Всесоюзный симпозиум « Специальные методы диагностики опухолец» 2-й. материалы. Обининск. 1981. с. 171-172.
16. Bowermon R.Silver T. Jaffe M. et al.// Amer/ J/Roentgenol.-1981.-V 137. N6-P.1227-1231.
17. Birnholz J.// Radiology.-1973.-V.109.N1.-P.123-166 Davis P., Hricar H., Bradley W.G. //Radiol. Clinc. N. amer.-1984. V.22.-P.891-895.
18. Fishman E. Deutch B, Hartman D. et. Al// Amer.J. Roentgenol.-1987.-V.148, P.531-535.
19. Gunther R. kebbet C., Lenner V.// Radiology.-1985.-v.154, N2.-P.283
20. Hussain S., Belldegrin A., Seltzer S. et. Al. // Europ.J. Radiol. -1986.-V.6.-P.127-131.
21. Lyons E. Murphy A. Arnele G. // Arch/ Dis. Child.-1972.-V.47.-P.777-784.
22. Shopiro B, Gross M, Sandler M.P // Niclear Medicine Annual 1987 /Eds L.M., p. 93.45
23. Yeh H.C // Amer. J. Roentgenol.-1980.-V.135, P. 1167-11

S u m m a r y

COMPARATIVE STUDY OF SUPRARENAL GLAND SIZEDURING INSTRUMENTAL EXAMINATION

Imamverdiyev S., Astanov Y, Gasimov

According to in our controls the middle normal sizes of glands on the right the length has been 5sm, the width has been 1.5sm, the thickness has been 1.5 sm, on the left the length has been 3.8 sm, the width has been 1.8 sm, the thickness has been 1.5sm. The results are similar the normal sizes in literature. According to UVI in controls we know that the normal sizes of the left adrenal are 0.3 sm bigger than the right. According to literature information and instrumental inspection the UVI is not

enough if there is doubt to the illness of adrenal .Because in our researches, in healthy people is not received the sized which accepted in literature. In more reasons, it depends on the body system of the patent,fatten,the opportunity of the apparatus and the experiments of the doctor. Therefore the diagnosis of the illness of the adrenal is possible in complex inspection. In definite states, more importantly diagnosis information is got by some inspections, the direction to operative cure is supported in radiological and laboratorial researches.

* * *

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СПОСОБОВ ИММУНОМОДИЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ И ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ф.Д. Гасанов

Научный центр хирургии им. М.А.Топчубашева , г. Баку

Введение. Одним из частых причин развития тромбогеморрагического синдрома (ТГС) у больных с хирургическими патологиями является перитонит различного происхождения [2,3,8,9,12,13,17,25]. Летальность даже в известных и хорошо оснащённых клиниках при разлитом гнойном перитоните (РГП) составляет 24-35%; при развитии септического шока достигает до 60 – 70%, а при присоединении ТГС и полиорганной недостаточности (ПОН) – 80 – 90% [1,7,15,22,26].

ТГС – сложный патологический процесс, характеризующийся сосуществованием двух кажущихся противоположных, а в действительности патогенетический тесно взаимосвязанных явлений – множественного микротромбирования сосудов и распространенной кровоточивости. Многими авторами [2,3,21] это состояние называется – диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС).

Угнетение обменных функций, нарушения микроциркуляции, водно-электролитного баланса, гиповолемия, интоксикация, дегенеративные процессы, а также изменения, происходящие при системной воспалительной реакции, в комплексе характерные для перитонита, являются триггерными факторами для развития ТГС [2,3,10,11,14,15,16,21], который усугубляет депрессивное состояние иммунной системы.

Необходимо отметить, что каждый в отдельности из этих патологических изменений могут оказаться причиной развития ТГС, а их совокупность при перитоните делает развитие этого состояния неизбежным [9,11,14,17,21]. При этом давность и степень тяжести перитонита имеет существенное значение. Особое значение приобретают иммунокорректирующие воздействия при клиническом течении перитонита и развивающемся в этих условиях ТГС.

Установлено, что патологическая программа перитонита развивается в условиях несостоятельности противоинфекционного иммунитета [4,5,6,7,24]. Литературные данные говорят о том, что в крови больных РГП происходит активация гуморальных и снижение клеточных систем иммунной защиты, стимуляция синтеза антител и медиаторов клеточного иммунитета [18,20,24].

Современное понимание особенностей иммунных реакций при перитоните невозможно без оценки характера секреции и функциональной активности Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов и иммуноглобулинов, фагоцитоза, характера сбалансированности различных компонентов иммунной системы с целью определения степени мобилизации резервных возможностей организма [4,5,6,7,24].

Благоприятный послеоперационный период в значительной степени обеспечивается наряду с устранением источника перитонита и качественной санацией брюшной полости, также адекватной интенсивной и иммунокорректирующей терапией [5,7,13]. Улучшение иммунных показателей при этом является одним из клинических проявлений эффективности проводимого лечения [4,20,22]. Важное значение приобретают иммунокорректирующие воздействия при клиническом течении перитонита и развившемся в этих условиях ТГС, изучение особенностей которого нуждается в проведении целенаправленных исследований. Следует отметить, что при

этом требуется особый подход к иммуномоделирующей терапии в виду глубокой депрессии состояния иммунной системы.

В числе четких показаний к применению лазерной терапии являются патологические процессы, характеризующиеся угнетением обменных функций и защитных иммунных механизмов организма, нарушением микроциркуляции, а также различные воспалительные и дегенеративные процессы [8,12,25].

При перитоните и ТГС происходит именно все вышеперечисленные изменения, что и побудило нас проводить исследования по выявлению наиболее эффективных способов иммуностимуляции.

Цель исследования - изучить эффективность различных способов иммуномоделирующей терапии на иммунный статус у хирургических больных с перитонитом и тромбогеморрагическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Научному анализу подвергались результаты клинко-лабораторных данных 174-ех хирургических больных, получавших оперативное лечение в НИЦХ им. М.Топчубашева, у которых причиной развития ТГС явился перитонит различной этиологии. В таблице 1 дано распределение больных по характеру перитонита.

Таблица 1. Распределение больных по характеру перитонита

Характер перитонита	Количество больных
Язвы желудка и 12 п.к., осложнившиеся перфорацией	56
Недостаточность культи 12 п.к. или гастроэнтероанастомоза после резекции желудка	24
Острый холицистопанкреатит	15
Флегмонозный-гангренозный аппендицит, кишечная непроходимость, ранения органов брюшной полости	46
Гинекологические патологии	33
Всего	174

Иммунологические исследования проводили у 100 больных с разлитым перитонитом, осложненных ТГС, в ЦНИЛ АзГИУВ им. А.Алиева, на следующих этапах: при поступлении - I этап; 3-5-ые сутки - II этап и 7-10-ые сутки - III этап. Из них 30-и больным в комплекс послеоперационной интенсивной терапии перитонита, с целью иммуностимуляции, был включен препарат иммунофан, 20-и - низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) крови, 30 –и - иммунофан + НИЛИ крови. Контрольную группу составили 20 больных, которым проводилась интенсивная терапия без иммуностимуляции.

Для оценки состояния иммунной системы определяли показатели, характеризующее клеточное, гуморальное звено иммунитета и фагоцитоз. Определяли количество иммунокомпетентных клеток с различными фенотипами поверхностных рецепторов: CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (цитотоксические супрессоры), CD19+ (В-лимфоциты), CD56+ (киллеры NK), CD95+ (активность клеток к апоптозу). Производили подсчет иммунорегуляторного индекса (Тхелперы/Тсупрессоры, CD4/CD8). Исследовались следующие показатели гуморального иммунитета: концентрация сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов М, G, А, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Также исследовали фагоцитарную активность циркулирующих нейтрофилов.

Для выявления степени иммунной недостаточности у больных был вычислен коэффициент диагностической ценности, с помощью которого определялась формула расстройств иммунной системы (ФРИС) и степень иммунных нарушений [19].

Коэффициент диагностической ценности вычисляется по формуле:

$$K_j = (2b_1^2 - b_2^2) / (M_1 - M_2)^2$$

где δ_1 , δ_2 – среднее квадратическое отклонение, M_1 и M_2 – средняя арифметическая величина показателя. Чем меньше величина K_j , тем в большей степени данный показатель отличается от заданного уровня нормы

Суть ФРИС заключается в том, что с помощью коэффициента диагностической ценности из всех изученных параметров отбираются три ведущих, наиболее отличающихся от уровня нормы. Степень иммунных расстройств, для этой цели, рассчитывалась по схеме:

Показатель конкретного больного – $1,0] \times 100$

Показатель, принятый за норму

При получении положительных значений речь идет о степени активации (стимуляции) иммунной системы (СИС), при отрицательных значениях – о степени иммунной недостаточности (СИН). По А.М. Земскову выделяют три степени нарушений иммунной системы [19]. Если полученные значения находятся в интервале 1-33% – это соответствует I степени иммунной недостаточности – I СИС или I СИН. При значениях от 34 до 66% определяли II степень (II СИН или II СИС). Пределы 67-100% и выше соответствовали III степени иммунной недостаточности (III СИН или III СИС).

Гелийнеоновое низкоинтенсивное лазерное излучение с длиной волны 0,63 мкм проводили внутрисосудистым световодом, используя лазерный аппарат внутривенного облучения крови - АЛОК-1. Учитывая то, что основа механизма действия лазерного излучения в организме (сосудистые реакции и влияние на метаболизм) имеет ритмичный фазовый характер, процедуры НИЛИ проводили в одно и то же время. Курс лазерной терапии в основном состоял из 10 ежедневных процедур, начиная с продолжительностью 5 минут, а затем ежедневным 1-2 минутным увеличением экспозиции и с доведением длительности излучения до 10-12-и минут. Применяли НИЛИ в пределах мощности излучения от 10^{-4} до 10^{-1} Вт/см², так как мощность в таких пределах не вызывает деструктивных изменений в тканях организма и оказывает общее биостимулирующее действие.

Имунофан – гексапептид IV поколения, назначался по 50 мкг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 7-10 дней. Препарат усиливает реакции фагоцитоза, нормализует реакции клеточного и гуморального иммунитета, усиливает продукцию специфических антител подобно действию некоторых лечебных вакцин. Имунофан оказывает иммуномодулирующее, дезинтоксикационное и противовоспалительное действие.

Диагноз перитонита ставился на основании жалоб больного, анамнеза, данных объективных, клинико-лабораторных исследований и находил подтверждение во всех случаях после лапаротомии. Для оценки степени тяжести перитонита использовали Мангеймский индекс перитонита - МИП [23].

Таблица 2. Оценка степени тяжести перитонита по МИП

Фактор риска	Оценка тяжести, баллы
Возраст старше 50 лет	5
Женский пол	5
Наличие органной недостаточности	7
Наличие злокачественной опухоли	4
Продолжительность перитонита более 24 часов	4
Толстая кишка, как источник перитонита	4
Перитонит диффузный	6
Эксудат (только один ответ)	
Прозрачный	0
Мутно-гнойный	6
Калово – гнилостный	12

При МИП менее 20 баллов перитонит расценивался I степени тяжести, от 20 до 30 баллов – II степень тяжести и более 30 баллов – III степень тяжести.

Результаты исследования и их обсуждение. Состояние 22 больных (22%) оценивалось как I степень тяжести перитонита по МИП, количество баллов в среднем составило $15 \pm 0,4$. Состояние 51 больного (51%) соответствовало II степени тяжести по МИП, в среднем количество баллов $23,4 \pm 0,46$. У 27 больных (27%) была III степень тяжести перитонита по МИП, среднее количество баллов $33,6 \pm 1,2$. Таким образом, 78% исследуемых больных составили II- III степени тяжести по МИП.

Обследование иммунного статуса в динамике у больных представляет собой комплекс объективных информативных показателей, отражающих состояние клеточного, гуморального и фагоцитарного звена иммунитета.

Состояние дооперационного иммунного статуса больных, с ТГС и различной степенью тяжести перитонита по МИП, отражено в схеме 1. Как видно у больных с I - II степенями тяжести перитонита по МИП до операции отмечается ослабление клеточного иммунитета (снижение Т-лимфоцитов, CD4+, ИРИ). При этом обращает на себя внимания то, что компенсаторное повышение гуморальной активности иммунной системы менее выражено у больных со II степенью тяжести, по сравнению с I.

У больных с III степенью тяжести по МИП ($33,6 \pm 1,2$ баллов) отмечается почти полная несостоятельность факторов защиты организма с глубоким подавлением клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Определяется высокий уровень лимфоцитов, готовых к апоптозу.

Апоптоз, или запрограммированная гибель клетки (ЗГК) является естественным физиологическим процессом, в результате которого организм избавляется от ослабленных, ненужных или поврежденных клеток, то есть апоптоз необходим для поддержания нормального тканевого гомеостаза.

Таким образом, очевидно, что развитие ТГС у больных с перитонитом приводит к более глубокой депрессии состояния иммунной системы.

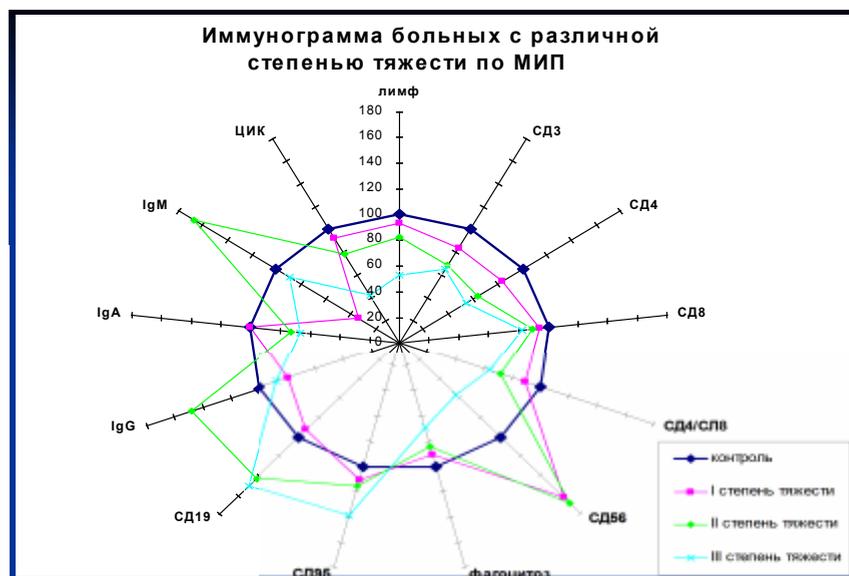


Схема 1. Состояние дооперационного иммунного статуса больных с различной степенью тяжести перитонита по МИП

У больных I степени тяжести перитонита по МИП определялась I степень иммунной недостаточности (СИН) по клеточным факторам (фаг.¹⁻, CD маркерам, ИРИ¹⁻) и компенсаторной активности гуморальных факторов (IgA²⁺, IgM³⁺). У больных со II степенью тяжести перитонита по МИП отмечается уже II СИН по CD4²⁻, ИРИ²⁻, IgG²⁻, IgA²⁻. У больных с III степенью тяжести перитонита по МИП ФРИС соответствует картине выраженного комбинированного иммунодефицита по клеточным и гуморальным факторам. У данной группы больных отмечается II СИС по показателю CD95⁺, в отличие от больных с I и II степенью тяжести больных, где активация маркера соответствовала I СИС. ФРИС

подтверждает необходимость назначения иммуномодулирующей терапии у больных со II и III степенью тяжести по МИП.

Иммуностимуляция больных как в группе с имунофаном, так и с применением НИЛИ приводили к улучшению измененных параметров иммунологической реактивности. Активировались пролиферация и дифференцировка Т-клеток, увеличивалась поглотительная способность нейтрофилов, нормализовалось соотношение CD4/CD8 и основных классов иммуноглобулинов, а также уменьшалась уровень лимфоцитов, готовых к апоптозу.

Был повышен уровень CD8+-цитотоксических супрессоров, CD19+В-лимфоцитов при одновременном снижении основных классов иммуноглобулинов и уровня ЦИК, то есть не наблюдалось компенсаторного повышения иммунных белков на фоне недостаточности клеточных факторов. Лимфопения коррелировала ($r = -0,83$) с повышенной экспрессией маркера апоптоза CD95+.

На 5-10 сутки у больных отмечалась активация факторов неспецифической резистентности, увеличивалось относительное количество лимфоцитов, клеток с фенотипом CD3+ , CD4+. Однако применение как имунофана, так и НИЛИ хоть и способствовали снижению активности маркера CD95+, но данный показатель не доходил даже до верхней границы нормы. Так же не предотвращается дальнейший рост количества CD8+клеток. Именно увеличение численности цитотоксических клеток может способствовать апоптозу клеток с формированием синдрома полиорганной недостаточности.

Таким образом, эффективность обеих способов моноиммуностимуляции в комплексном лечении больных с ТГС и III степенью тяжести перитонита по МИП, как и предполагалось, оказалась недостаточной.

Учитывая вышеизложенное, было решено проводить комбинированной иммуностимуляции в отдельной группе больных, у которых, именно, перитонит явился триггерным механизмом развития ТГС. Комбинированная иммуностимуляция включала в себе двух иммуностимулирующих факторов - внутримышечное введение в указанных выше дозах имунофана + НИЛИ крови. Применение комбинированной иммуностимуляции у больных с ТГС и перитонитом привело к более эффективной и целенаправленной коррекции механизмов активации CD95+ маркера у этой категории больных.

В группах больных как с применением НИЛИ, так и имунофана отмечалось статистически значимое ($p < 0,02$) снижение экспрессии маркера CD95+, что обосновывает необходимость иммуномодулирующей терапии у больных с разлитым перитонитом и развившимся ТГС. Однако использование комбинированной иммуностимуляции способствовало более быстрому ($p < 0,05$) снижению экспрессии маркера CD 95+, что обосновывает ее преимущества по сравнению с каждым способом моноиммуностимуляции.

Таблица 3. ФРИС у больных с моноиммуностимуляцией

Сутки	Клеточные факторы	Гуморальные факторы
До операции (n=20)	CD3 ¹⁻ , CD56 ³⁺ , CD4 ²⁻ , ИРИ ²⁻ , лимф. ¹⁻ , CD95 ¹⁺ , CD8 ¹⁻ , фаг. ¹⁻	IgG ²⁺ , CD19 ²⁻ , IgM ³⁺ , ЦИК ¹⁻ , IgA ²⁻
3-5 сутки (n=20)	CD56 ³⁺ , CD3 ²⁻ , CD4 ¹⁻ , ИРИ ¹⁻ , лимф. ¹⁻ , CD95 ¹⁺ , фаг. ¹⁻ , CD8 ¹⁻	IgG ¹⁺ , CD19 ¹⁺ , ЦИК ¹⁻ , IgM ²⁺ , IgA ¹⁻
7-10 сутки (n=18)	CD3 ¹⁻ , CD56 ²⁺ , CD4 ¹⁻ , лимф. ¹⁻ , ИРИ ¹⁻ , CD95 ¹⁺ , CD8 ¹⁻ , фаг. ¹⁻	CD19 ³⁺ , IgG ²⁺ , IgM ²⁺ ЦИК ¹⁻ , IgA ¹⁺

Примечание: 1. цифра вверху и символы «+» или «-» свидетельствуют о повышении или снижении показателя и степени их изменения
2. шрифтом выделены наиболее значимые показатели

Таблица 4. ФРИС у больных с комбинированной иммуностимуляцией

Сутки	Клеточные факторы	Гуморальные факторы
До операции (n=30)	CD4 ²⁻ , CD3 ²⁻ , ИРИ ²⁺ , лимф. ²⁻ , CD56 ³⁺ , CD95 ¹⁺ , CD8 ¹⁺ , фаг. ¹⁻	CD19 ¹⁻ , ЦИК ²⁻ , IgM ²⁺ , IgG ²⁺ , IgA ³⁻
3-5 сутки (n=30)	CD56 ³⁺ , CD3 ²⁻ , CD4 ²⁻ , ИРИ ²⁻ , лимф. ²⁻ , CD95 ¹⁺ , CD8 ¹⁺ , фаг. ²⁻	CD19 ²⁻ , IgG ²⁺ , ЦИК ¹⁻ , IgA ¹⁺ , IgM ³⁺
7-10 сутки (n=24)	CD56 ³⁺ , CD4 ¹⁻ , ИРИ ¹⁻ , CD95 ¹⁻ , CD3 ¹⁻ , фаг. ¹⁺ , лимф. ¹⁻ , CD8 ¹⁻	CD19 ³⁺ , IgG ³⁺ , IgA ¹⁺ , IgM ¹⁺ , ЦИК ¹⁺

Примечание: 1. цифра вверху и символы «+» или «-» свидетельствуют о повышении или снижении показателя и степени их изменения
2. шрифтом выделены наиболее значимые показатели

Следует отметить, что достоверной разницы по показателям как клеточного (таблица 5), так и гуморального (таблица 6) иммунитета между больных получающих имунофан и НИЛИ не было отмечено. Привлекает внимание то, что по многим показателям клеточного и гуморального иммунитета больных, которым в комплексе интенсивной послеоперационной терапии проводилась иммуностимуляция в комбинации НИЛИ + имунофан, была выявлена достоверная разница сравнительно пациентов получающих моноиммуностимуляцию.

Таблица 5. Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета

Показатели	Практ. здоровые	3-5 сутки			7-10 сутки		
		НИЛИ	Имунофан	НИЛИ+имунофан	НИЛИ	Имунофан	НИЛИ+имунофан
Лимфоциты, %	31,1±0,5	22,8±1,2	23,2±1,4	22,3±1,2	26,2±1,3	26,4±1,2	30,8±1,12*
CD3+, %	66,5±1,4	43,8±0,6	43,6±0,4	45,7±0,54	48,7±1,2	48,4±1,0	65,24±0,74*
CD4+, %	37,9±0,9	28,8±0,6	28,5±0,8	30,3±0,54*	31,5±0,5	30,8±0,6	36,2±0,58 *
CD8+, %	28,3±0,8	28,2±0,78	27,9±0,75	26,1±0,41*	26,2±1,2	26,1±0,91	28,9±0,84
CD4/CD8	1,4±0,04	1,02±0,03	1,02±0,04	1,16±0,05*	1,20±0,07	1,18±0,06	1,25±0,05
CD56+, %	10,8±0,4	21,1±0,4	20,7±0,5	30,2±0,56*	22,1±0,6	21,8±0,7	33,32±0,56*
CD95+, %	51,7±2,0	61,8±0,85	60,9±0,46	64,8±1,8*	53,5±1,5	54,4±1,7	48,5±2,11*
Фагоцитоз, %	38,4±3,9	31,3±1,6	30,2±1,5	32,7±1,43	36,2±1,7	35,8±1,6	43,8±0,75 *

Примечание: * - статистическая достоверность различий между группами комбинированно и моноиммуностимуляции.

На 3-5 сутки у больных, которым была использована комбинированная иммуностимуляция (таблица 6), статистически достоверно повышалась уровень CD19+ В-лимфоцитов ($27,2 \pm 0,4\%$; $p < 0,001$), при применении только имунофана данный показатель составил $22,2 \pm 0,35\%$, а при НИЛИ – $22,8 \pm 0,42\%$. Также в группе больных с иммуностимуляцией в комбинации НИЛИ + имунофан отмечается повышение концентрации всех основных классов иммуноглобулинов и уровень ЦИК. Известно, что высокий уровень иммуноглобулинов – это показатель хорошего реагирования гуморальной специфической иммунной защиты на антигенные факторы воспаления и интоксикации. На 7-10 сутки у больных с перитонитом и развивающееся в этих условиях ТГС после иммунокоррекции в комбинации НИЛИ + имунофан происходит дальнейшее увеличение числа В-лимфоцитов до $28,8 \pm 0,35\%$ ($p < 0,01$).

Таблица 6. Сравнительная характеристика данных гуморального иммунитета

Показатель	Практ. здоровые	3-5 сутки			7-10 сутки		
		Имунофан	НИЛИ	НИЛИ+имунофан	Имунофан	НИЛИ	НИЛИ+имунофан
CD19+, %	$11,3 \pm 0,7$	$22,2 \pm 0,35$	$22,8 \pm 0,42$	$27,2 \pm 0,4^*$	$24,2 \pm 0,32$	$24,8 \pm 0,45$	$28,8 \pm 0,35^*$
IgG, г/л	$10,5 \pm 0,5$	$14,8 \pm 0,34$	$15,0 \pm 0,36$	$16,2 \pm 0,7$	$15,8 \pm 0,43$	$16,1 \pm 0,38$	$22,2 \pm 0,44^*$
IgA, г/л	$1,8 \pm 0,3$	$1,85 \pm 0,16$	$1,88 \pm 0,14$	$2,4 \pm 0,16^*$	$2,4 \pm 0,12$	$2,6 \pm 0,15$	$3,8 \pm 0,14^*$
IgM, г/л	$0,9 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,03^*$	$1,2 \pm 0,04^*$	$1,6 \pm 0,06^*$	$1,2 \pm 0,03$	$1,3 \pm 0,05$	$1,6 \pm 0,04^*$
ЦИК, усл.ед.	$64,3 \pm 5,0$	$50,0 \pm 2,16$	$50,8 \pm 2,12$	$55,1 \pm 3,27$	$54,0 \pm 2,56$	$54,8 \pm 2,58$	$60,4 \pm 3,56$

Примечание: * - статистическая достоверность различий между группами комбинированной и моноиммуностимуляции

Анализ динамики сывороточных антител также выявляет различия в группах. Факторами первичного иммунного ответа являются IgM, факторами вторичного иммунного ответа – антитела класса G. Уровень иммуноглобулинов считается интегральным показателем функционирования иммунной системы. В основном именно они ответственны за противоинфекционную защиту организма, способны специфически взаимодействовать с антигеном, связывать комплемент, фиксироваться на клетках, избирательно проникать через биологические мембраны, обеспечивать опсонизацию, стимулируя тем самым фагоцитоз.

В группе больных с комбинированной иммуностимуляцией уровень IgG повышается до $22,2 \pm 0,44$ г/л ($p < 0,001$), в то время у больных получающих как имунофан, так и НИЛИ, в виде моноиммуностимуляции, концентрация IgG составляла $15,8 \pm 0,43$ г/л и $16,1 \pm 0,38$ г/л соответственно. По сравнению с группой больных получающих имунофан или НИЛИ в группе больных, у которых эти способы были применены в комбинации, статистически достоверно повышается уровень IgA ($p < 0,001$), снижается уровень IgM ($p < 0,01$). Торможение образования высокомолекулярных иммунных глобулинов класса M демонстрирует нормальный физиологический механизм переключения низкоэффективных антител первичного иммунного ответа на другие классы - G и A. Основными биологическими эффектами НИЛИ является стимуляция обменных и регенеративных процессов. Это проявляется в усилении активности ферментов энергетического обмена, увеличение снабжения тканей кислородом – особенно в условиях их гипоксии, активизации процессов микроциркуляции, синтеза нуклеиновых кислот, ядерных и цитоплазмических белков, результатом чего является стимуляция митозов. Видимо именно эти качества НИЛИ в комбинации с имунофаном способствуют более ранней иммунокоррекции, что имеет большое значение в успешности комплексного лечения больных с перитонитом и развивающееся при этих условиях ТГС.

Выводы. 1. У больных с перитонитом и тромбгеморрагическим синдромом развивается комбинированный вторичный иммунодефицит, характеризующийся патологическими изменениями в системе фагоцитоза, гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Наиболее выражены иммунные расстройства у хирургических больных с тромбгеморрагическим синдромом и II - III степенью тяжести по Мангеймскому индексу перитонита (лимф.²⁻, CD4³⁻, CD3²⁻, CD56³⁺, IgG²⁻, CD19²⁺, IgM³⁺, ЦИК²⁻), которые требуют включения иммуностимуляторов в комплексную терапию.

2. У хирургических больных с тромбгеморрагическим синдромом при I степени тяжести по Мангеймскому индексу перитонита уровень CD95+ лимфоцитов превышает данный показатель у здоровых лиц на 8%, при II степени тяжести на 13%, а при III степени тяжести перитонита на 28%.

3. Комбинация внутрисосудистое облучение гелийнеоновым лазером + иммунофан является более эффективным способом иммуностимуляции, чем моноиммуностимуляция только иммунофаном или лазерным облучением, и приводит к более ранней, начиная с 5 сутки, иммунокоррекции, что подтверждается повышением количества лимфоцитов, CD3+, CD4+-клеток, уровня фагоцитоза и CD19+ в 1.2-1.3 раза (p<0.05).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев С. А. Абдоминальный хирургический сепсис. /Мн.: Юнипак, 2005, с.256
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М./ Медицина, 1988.3. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС синдрома. // *Materia Medica*, 1997, № 1 (13), с. 5-14.
4. Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. Сепсис-индуцированный иммунопаралич: патогенез, диагностика и возможные пути коррекции // *Анестезиология и реаниматология*, 2008, №6, с.42-48
5. Болотников А. И. Иммунологические механизмы развития и прогрессирования перитонита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота и их коррекция: /Дис.докт. мед. наук. М., 2008, с.269.
6. Брискин Б.С., Савченко З.И. Иммунная коррекция в хирургической практике// *Фарматека*, 2009, №16, с.31-37
7. Векслер Н.Ю., Бояринов Г.А., Макаров Н.А. и др. Тактика ведения больных с диффузным перитонитом с позиций анестезиолога-реаниматолога // *Вестник интенсивной терапии*, 2004, №5, с. 178-180
8. Гасанов Ф.Д., Мамедов М.М., Гулиев Р.И. Профилактика и лечение тромбгеморрагического синдрома у больных с разлитым перитонитом // *Материалы XII Съезда Хирургов Закавказских Республик*, Тбилиси, 1999, т. II, с.60
9. Гасанов Ф.Д. Острая кишечная непроходимость как причина тромбгеморрагического синдрома: некоторые вопросы диагностики и тактики лечения // *Вестник РНЦПР (Российского Научного Центра Рентген Радиологии)*, Выпуск № 11
10. Гасанов Ф.Д. Некоторые аспекты комплексного лечения тромбгеморрагического синдрома у хирургических больных // *Sağlamliq*, 2010, №8, с. 55-62
11. Гасанов Ф.Д. Принципы комплексной диагностики, профилактики и лечения тромбгеморрагического синдрома у хирургических больных // *Сәггәһиүүә*, 2011, №1 (25), с.18-24
12. Гасанов Ф.Д. Состояние иммунной системы у больных с тромбгеморрагическим синдромом развивающейся в условиях перитонита // *Клинична хирургия, Украина*, 2011, №3, с. 17-22
13. Гасанов Ф.Д. Лазерная иммуностимуляция больных с перитонитом и тромбгеморрагическим синдромом // *Лазерная Медицина*, 2011, №15, (2), с. 29
14. Гасанов Ф.Д. Тромбгеморрагический синдром у хирургических больных: тактика гепаринотерапии // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, 2011, № 2, с. 36-40
15. Гасанов Ф.Д. Особенности применения разных гепаринов при тромбгеморрагическом синдроме у хирургических больных // «Сәггәһиүүә», 2010, №4 (24), с.40-44
16. Гасанов Ф.Д. Роль гепаринотерапии в комплексном лечении тромбгеморрагического синдрома у хирургических больных // *Azərbaycan təbabətinin müasir nəliyyətləri*, 2010, №6, с.94-99
17. Гасанов Ф.Д., Намазова К.Н., Гасанова Л.В., Асланов А.А. и др. Динамика изменений уровней адреналина и эндорфинов в крови у больных с холецистопанкреатитом и развившимся тромбгеморрагическим синдромом, // *Вестник Хирургии Казахстана*, 2010, №1, с.63-66
18. Гостищев В.К., Станоевич У.С., Воропаева Е.А. и др. Опыт применения иммуномодуляторов в иммунореабилитации больных с распространенным гнойным перитонитом // *Аллергология и иммунология*, 2005, т.6, №3, с.326
19. Земсков А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В., Вороновский В.А., Караулов А.В. 1000 формул клинической иммунологии. М./Медицина для всех, 2003, с.332 .
20. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). Москва/ Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2003, с.443
21. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М/Мед. Книга, Издат. НГМА, 2001, с.192 .
22. Руднов В.А. Современные принципы антибактериальной терапии сепсиса // *Антибиотики и химиотерапия*, 2000, т.45, №7, с.3-5.

23.Федоров Ф.Д., Гостишев В.К., Ермолов А.С., Богницкая Т.Н. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных // Хирургия, 2000, №4, с.58-62.

24.Эрметов А.Т., Хаджибаев А.М., Уразметова М.Д. и др. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с распространенным перитонитом // Аллергология и иммунология, 2005, том 6, №3, с.376

25.Hasanov F.J., Jeuranov F.J., Mamedov M.M. Combined immunomodulation on the patients with pyoseptic diseases // Interscience world conference on inflammation, antirheumatics, analgesics immunomodulators, Geneva, 1997, p.137.

26.Monneret G. How to identify systemic sepsis – induced immunoparalysis // Advances in sepsis, 2005, v.4, №2, p.42-49

Summary

COMPARATIVE ASSESSMENT OF IMMUNOMODULATORY THERAPY VARIANTS ON PATIENTS WITH PERITONITIS AND THROMBOHAEMORRHAGIC SYNDROME

F. Hasanov

The research objective was to study the effectiveness of different methods of immunomodulatory therapy on immune status of surgical patients with peritonitis and thrombohaemorrhagic syndrome. Immunological studies were conducted on 120 patients with peritonitis of different etiologies and THS on the following stages: at the entrance - stage I; 3rd -5th days - stage II; and 7th -10th days - stage III. 30 patients out of the above took immunofan aimed at immunostimulation, 20 patients took laser irradiation of blood, and 30 patients - immunofan + laser irradiation of blood. The study results indicated that the combination of intravascular irradiation with helium neon laser + immunofan is a more effective immunostimulation method than monoimmunostimulation only by immunofan or laser irradiation, and leads to earlier immune correction starting from the 5th day, which is confirmed by increase in number of lymphocytes, CD3 +, CD4 +-cells, the level of phagocytosis and CD19 + in 1.2 - 1.3 times ($p < 0.05$).

* * *

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕЙ И БЕЗРЕЦИДИВНОЙ
ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С
РЕЦЕПТОРНЫМ СТАТУСОМ ER-PR-HER-2+ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ
АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

*Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров, Т.А.Наджафов, Р.С.Зейналов, С.Э.Рагимова, Ф.Ш.Ализаде,
Л.А.Меджидова, Р.В.Джавадов, Ш.Ш.Османов
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Рак молочной железы является самым распространенным раковым заболеванием среди женщин во всем мире – на него приходится 16% всех случаев заболевания раком среди женщин. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно заболевает около миллиона женщин, почти полмиллиона из них погибает. По оценкам, в 2004 году от рака молочной железы умерло 519 000 женщин, и, несмотря на бытующее мнение, что рак молочной железы является болезнью развитых стран, большинство (69%) случаев заболевания раком молочной железы происходит в развивающихся странах (Глобальное бремя болезней, ВОЗ, 2004 г.). Как известно, при выборе системного лечения РМЖ в настоящее время учитываются молекулярно-биологические особенности рака. К ним и относятся наличие или отсутствие рецепторов стероидных гормонов и наличие гиперэкспрессии HER-2. Наличие РЭ и/или РП в опухолях больных РМЖ может служить признаком по крайней мере двух механизмов, замедляющих развитие болезни. Во-первых, факт присутствия этих рецепторов можно рассматривать как биохимический признак большей степени дифференцировки и, следовательно, меньшей агрессивности. Во-вторых, РЭ и/или РП в опухолевых клетках является признаком гормональной зависимости опухоли, и профилактическое применение эндокринной терапии может снижать риск развития метастазов(2). Современным направлением лекарственного лечения РМЖ является использование герцептина (трастузумаба) при гиперэкспрессии HER-2, как в монотерапии, так и в комбинациях с химиотерапией. Герцептин - гуманизированное моноклональное антитело к белковым трансмембранным рецепторам фактора роста HER-2 или c-erb-2. У больных РМЖ гиперэкспрессия Her-2 выявляется в 25-30% случаев, она связана с более агрессивным течением заболевания, предсказывает резистентность к химио- и гормонотерапии(1,3) Комбинации трастузумаба с различными цитостатиками (паклитаксел, доцетаксел, капецитабин, гемзар) позволяют улучшить общий эффект 45-84% по данным II фазы клинических исследований(4). Герцептин был впервые зарегистрирован в 1998г. в США. В 2000 г он был разрешен к применению у больных метастатическим РМЖ, а в 2006 г. он был разрешен к применению у больных ранним раком молочной железы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение показателей общей и безрецидивной выживаемости у больных раком молочной железы с рецепторным статусом ER-PR-HER-2+ при различных вариантах адьювантной химиотерапии. В группу исследования вошли 42 больные раком молочной железы, с отрицательным статусом стероидных гормонов и положительным HER-2 статусом, находящиеся на стационарном лечении в отделении общей онкологии Национального Онкологического Центра Азербайджанской Республики в период с 2006-2008г. Возраст больных колебался в пределах 27-60лет. Распределение больных по состоянию овариальной функции указано в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по состоянию овариальной функции

	Абсолютное кол-во больных	Кол-во больных в %
Овариально-активные	31	73.8%
Менопауза менее 5лет	6	14.2%
Менопауза более 5лет	5	11.9%

Всем больным была проведена радикальная мастэктомии по Маддену. При гистологическом исследовании выявились следующие варианты гистологического строения: у 29 больных инфильтративный протоковый рак, у 9 больных дольковый инфильтративный, у 2 скirroзный, у 1 рак Педжета. По степени злокачественности больные распределились следующим образом: у 19 пациенток наблюдалась средняя степень злокачественности, у 25 пациенток высокая степень злокачественности. Все исследуемые больные получили полихимиотерапию в адьювантном режиме. Из них 26 пациенток получили лечение по схеме доксорубин+доцетаксел (АТ), 16 больных по схеме доцетаксел +Герцептин. Количество курсов составило 6 – 10 с интервалом между курсами 3 недели. Лечение проводилось в режиме: доксорубин – 60мг/м², доцетаксел - 80 мг/м², герцептин 4мг/кг. Основными критериями эффективности проводимого лечения явились безрецидивная выживаемость и переносимость. Переносимость у большинства больных удовлетворительная и не имеет существенных различий в обеих группах. Показатели общей и безрецидивной выживаемости указаны в таблице 2.

Таблица 2. Показатели 3-летней выживаемости в обеих группах больных

Схемы химиотерапии	Количество больных	3-летняя выживаемость (общая)		3-летняя выживаемость (безрецидивная)	
		Число	Процент	Число	Процент
Доксорубин+доцетаксел	26	25	92.1%	16	66.6%
Доцетаксел+герцептин	16	16	100%	13	81.25%
Всего	42	40	95.2%	29	72.5%

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ: Как видно из таблицы 1.1 подавляющее большинство больных (73.8%) были овариально активны на момент заболевания, 14.2% -находились в менопаузе менее 5 лет, и 11.9% находились в менопаузе более 5 лет

Как следует из таблицы 2., летальный исход в первой группе исследования составил 7.7%, во второй группе 0%. Во второй группе исследования летальных исходов не наблюдалось. В первой группе исследуемых общая выживаемость составила 92.1% безрецидивная выживаемость 66.6%, во второй группе соответственно 100% и 81.25% соответственно.

Среди пациенток с рецидивом в настоящий момент метастазы в кости – у 3 пациенток, метастазы в легкие - у 2, метастазы в печень - у 1 пациентки, метастаз в подмышечный лимфоузел - 2, метастаз в головной мозг – 1, рецидив в области рубца с гистологически подтвержденным диагнозом – у 1 пациентки.

ВЫВОДЫ: Проведено изучение показателей 3-х летней общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от рецепторного статуса ER, PR HER-2 при различных вариантах адьювантной химиотерапии.

Установлено, что у больных раком молочной железы с отрицательным статусом стероидных рецепторов и положительным HER-2 статусом, применение Герцептина улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.Г. Герцептин: новые возможности и подходы к лечению рака молочной железы//Azərbaycan Onkologiya və həmm. elm. jurnalı 2000, 6, 1-2, S.3-9
2. Quest-Moespot, Leake R., Benroad Th., Sweep C. twenty years of experience with the steroid receptor. External Quality Assesment Program.//J.onkol.2000, v.1,p13-22
3. De Laurentis, Caputo F., Barba M. et al. Her-2over expression and response to endokrine therapy in metastatic breast cancer a metaanalysis
4. Dal Lago L, Demonty G, Cardoso F, Piccart M. Treatment of advanced breast cancer. new standarts of care in 2004, Proc. ICACCT 15. 2004,P.91-94

Summary

A COMPARATIVE STUDY OF DISEASE -FREE AND GENERAL SURVIVAL RATES OF PATIENTS WITH ER/PR NEGATIVE, HER2/neu POSITIVE BREAST CANCER USING VARIOUS ADJUVANT CHEMOTHERAPY SCHEMES

J.Aliyev, R.Jafarov, T.Najafov, S.Ragimova, R.Zeynalov, F.Alizade, L.Majidova, R.Javadov, S.Qurbanov, S.Osmanov

We performed a study of disease-free and general survival rates of patients with breast cancer using various adjuvant chemotherapy schemes depending on ER/PR and HER2/neu status of the tumor and based on the results of our study, we believe that the patients with ER/PR negative, Her2/neu positive breast cancer who received Trastuzumab have better disease-free and general survival rates.

* * *

UŞAQLIQ BOYNU XƏRÇƏNGİNİN SKRİNİNQI

*F.A.Mərdanlı, Ş.A. Aliyev, T.Ə.Nadirova, V.M.Mədədova
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

Uşaqliq boynu xərçəngi qadın cinsiyyət üzvlərinin onkoloji xəstəlikləri strukturunda endometriyanın xərçəngindən sonra II yeri tutur. Hər il 500000-ə yaxın qadında bu xəstəlik aşkarlanır, 270000 qadın bu xəstəlikdən ölür.

Aşkarlanan uşaqliq boynu xərçənginin 83% - i inkişaf etməkdə olan ölkələrin payına düşür. Avropa ölkələrində hər 18 dəq. bir , dünyada isə hər 2 dəq. bir u/boynu xərçəngindən qadın dünyasını dəyişir. U/boynu xərçəngi ilə 5 illik yaşam göstəricisi 65-70% təşkil edir. Son 40 ildə bu göstərici demək olar ki, dəyişməmişdir. Məhz buna görə uşaqliq boynunun xərçəngünü xəstəliklərinin vaxtında aşkarlanması və müalicəsi üçün geniş tədbirlər planının həyata keçirilməsi vacibdir.[2]

Uşaqliq boynu xərçəngilə xəstələnmə və ölüm hallarının azaldılması. Bu məqsədlə I –li və II –li profilaktika aparılır. I-li profilaktik tədbirlərə HPV-yə qarşı vaksinasıya – Servariks və Qardasil aiddir. II –li profilaktik tədbirlərə uşaqliq boynu xərçənginə qarşı aparılan skrining aiddir. Skrining proqramlarının əsas məqsədi uşaqliq boynunda olan anomal hüceyrələrin erkən aşkar olunmasıdır ki, bu zaman həmin hüceyrələr xərçəngə çevrilməmiş xaric olunur. Lakin artıq xərçəng əmələ gəldikdən sonra onun müalicəsi çətinləşir və müalicə effekti azalır. Skrining testini 1950 – ci ildə Djorg Papanikolau hazırlamışdır, bu Pap-test adlanır. Aparılmış tədqiqatlar göstərir ki, Pap-test aparılan ölkələrdə uşaqliq boynu xərçəngindən ölüm halları 10 dəfəyə qədər azalmışdır. Beləliklə uşaqliq boynu xərçənginin əmələgəlmə riski hər il müayinədən keçən pasientlər üçün – 3 il ərzində -100000 adam üçün – 30-44 yaşarası -2 nəfər, 45-59 yaşarası – 1 nəfər, 60-64 yaşarası -1 nəfər təşkil edir. [1] Pap- test uşaqliq boynundan götürülən yaxmadan bütün hüceyrələr normal forma və ölçüyə malik olduqda mənfi hesab olunur əks halda müsbət hesab olunur. Pap-smearın aparılma sıxlığı American College of Obstetricians and Gynecologist və National Cancer Institute tərəfindən tərtib olunmuşdur:

1) İlk skrining cinsi həyatın başlanması vaxtı və ya 18 yaşdan yuxarı aparılmalıdır; 2)Aşağı risk qruplarında 1 il ərzində 3 neqativ cavabdan sonra 3 ildə bir ;3)Yüksək riskli qrupda illik davam edilir; 4)Benign səbəblə histerektomiyadan sonra 3 ildə bir; 5) Serviksin preinvaziv xəstəlik və invaziv kanser sonrası iki il -3 ayda bir, sonraki 3 il – 6 ayda bir, 5 ildən sonra ildə bir skrining aparılmalıdır.

Sitoloji müayinənin texnikası.

- 1.Bimanual müayinədən öncə aparılmalıdır.
- 2.Smear alınırkən tam serviksi əhatə etməlidir.
- 3.Yoğun vaginal axıntıda, aybaşı zamanı smear alınmamalıdır.
- 4.Endoserviksin , qanama təhlükəsi olduğuna görə əvvəl endoserviks, sonra ektoserviksdən götürülür.
- 5.Firça 3 dəfə 360° çevrilməlidir.

- 6.Şüşənin hər iki uzunə toxundurulub şüşə boyunca bərabər yayılmalıdır.
 7.Sprey fiksator 25-30 sm uzaqdan preparatın üzərinə vurulmalıdır.
 Pap testin nəticəsinə uyğun müalicə taktikası seçilir.[3]

Cədvəl. Sitoloji müayinənin nəticələri

Nəticə	Mənası	Müalicə taktikası
ASCUS	nə norma, nə atipiya	6 ay sonra Pap-test HPV-yə analiz və ya kolposkopiya
ASC-H	Norma deyil, az atipiya əlamətləri var	Kolposkopiya Biopsiya
LGSİL	Atipiya – kiçik sahənin zədələnməsi	Kolposkopiya + biopsiya
HGSİL	Atipiya – böyük sahənin Zədələnməsi	Kolposkopiya + biopsiya+ Leep əməliyyatı.

CİN –I – LGSİL
 CİN –II-III – HGSİL

ASCUS – abnormal squamous cells,
 ASC-H – atipik squamous cells,
 LGSİL – Low gradueted servical intraepitelial lezyon,
 HGSİL – Hi gradueted servical intraepitelial lezyon.

Hal-hazırda ABŞ-da pap-testin yeni forması olan Bethesda sistemi qəbul olunmuşdur ki, burada 3 özəllik nəzərə alınmalıdır:

1. Materialın yararlığı. 2. Diaqnozla əlaqədar kateqoriya. 3. Deskriptiv diaqnoz.[4]

Hal hazırda Azərbaycanda da skrining proqramı işlənilib hazırlanmışdır. Bizim tərəfimizdən opportunistik skrining keçirilmişdir.

Müayinədə 18-70 yaş arası qadınlar iştirak etmişdir. Bütün qadınlarda ginekoloji və sitoloji müayinə aparılmışdır.

675 sayda qadının 107-də pataloqiya aşkar olunmuşdur. Kliniki olaraq 58-də kolpit, 2-də polip, 28-də uşaqlıq boynu eroziyası, 19-da cr-ə şübhə olmuşdur. Bütün bu xəstələrdən uşaqlıq boynundan sitoloji müayinə üçün yaxma götürülmüşdür. Uşaqlıq boynu eroziyası olan xəstələrin 7-də sitoloji olaraq displaziya, 2-də sonrakı histoloji müayinə nəticəsində uşaqlıq boynu xərçəngi aşkar olunmuşdur.

Uşaqlıq boynu xərçənginin skriningi uşaqlıq boynundakı pataloqiyanın erkən inkişaf mərhələsində aşkar olunmasına imkan yaradır.

ƏDƏBİYYAT

1. Дуда В.И., Дуда В.И., Дуда И.В.// Гинекология . Минск, 2004, с. 796-800.
2. John Sh., Joseph Sh.-//Jinekoloji. İstanbul, 2010, s.2-20.
3. Казаченко В.П. –// Клиническая онкогинекология. Москва, 2005, с. 9-16.
4. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. // Гинекология. Москва, 2007, с. 392-400.
5. Ганцев Ш.Х.- //Онкология. Москва, 2004, с. 19-23.

Summary

SCRINING OF SERVIX CANCER

F. Mardanli, Sh. Aliyev, T.Nadirova, V.Madadova

The result of skrining in Azarbaijan regions show that finding pre-cancer deseases of servix in time helps to find servix patalogis in early period.

* * *

ОЦЕНКА РАННИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ГИГАНТСКИХ АДЕНОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

А.Р.Гаджиев

Национальный центр онкологии, г.Баку

Железистые полипы толстой кишки (аденомы) являются предраковым поражением. С увеличением размеров аденом толстой кишки и усложнением их микроскопического строения (нарастанием ворсинчатых структур) растет потенциал их злокачественного превращения. Хотя, с другой стороны, аденомы толстой кишки могут достигать гигантских размеров, оставаясь при этом доброкачественными,

Проблема лечебной тактики при гигантских аденомах толстой кишки с широким основанием или стелющейся формы остается актуальной, несмотря на значительный клинический опыт эндоскопических полипэктомий. Сторонники хирургических методов лечения крупных аденом и, особенно, ворсинчатых опухолей толстой кишки (Adloff M. et al, 1993; Зиновьев О.И., 1989; Петров В.П., 1994; и др.) выделяют следующие основные положения, ограничивающие возможности эндоскопического удаления таких новообразований:

1) высокий индекс малигнизации крупных аденом толстой кишки и значительная частота их метастазирования в регионарные лимфатические узлы; 2) большие размеры, и, как правило, широкое основание не позволяющие существующими эндоскопическими методами полностью удалить новообразование, с чем связано частое развитие рецидивов; 4) высокий риск осложнений (перфораций и кровотечений) при попытках эндоскопического удаления крупных аденом толстой кишки.

Давая оценку изложенным фактам, можно выделить следующие, основные моменты: 1) частота инвазивной аденокарциномы в крупных аденомах толстой кишки не превышает 20-50%; 2) несмотря на довольно высокий индекс малигнизации, аденомы толстой кишки могут достигать больших размеров, оставаясь при этом доброкачественными; 3) вероятность метастазирования в лимфатические узлы малигнизированных крупных аденом на широких основаниях составляет не более 10-30%, причем, метастатический потенциал находится в прямой зависимости от глубины инвазии.

Таким образом, можно утверждать, что имеется значительная часть доброкачественных гигантских аденом, а при благоприятных условиях (наличие ножки, инвазия в пределах слизистой оболочки) и малигнизированных аденом, которые могут являться объектом для применения эндоскопических методов их удаления[1].

Цель работы: оптимизация своевременного эндоскопического лечения и динамического наблюдения больных с гигантскими аденомами толстой кишки.

Материал и методы: За 2008-2010 годы в Национальном центре онкологии было произведено 26 эндоскопических удаления гигантских аденом толстой кишки. Возраст больных варьировал от 50 до 70 лет. Полипэктомия выполнялась диатермопетлём по разработанной методике с помощью электрохирургического блока UES-10 фирмы «Olympus» (Япония) в «смешанном» режиме монополярной коагуляции и срезания. Во всех случаях использовалась

методика многоэтапного удаления опухоли, в среднем 2-3 этапа с интервалами между вмешательствами 10-20 дней.

Крупные узловые аденомы, выступающие в просвет кишки и имеющие значительный экзофитный компонент наблюдались в 16 случаях. Наибольшие размеры их составили от 4,0 до 9,0, они располагались на широком и умеренно заузженном основаниях.

Крупные распластаные аденомы мало выдавались в просвет кишки, имели приподнятый край, выступающий над основанием новообразования, и наблюдались в 6 случаях. Размер данных образований не превышал 6,0 см.

Стелющиеся новообразования были удалены у 4-х больных, они располагались преимущественно по длиннику и периметру кишки, не имели четких контуров, что создавало затруднения в определении их истинных размеров (до 70 см²).

При больших и гигантских аденомах толстой кишки, имеющих узловую форму и широкое основание нами использовались чаще методика фрагментации эндоскопического удаления, то есть первыми этапами срезались наиболее выступающие компоненты опухоли диатермопетлём. Для профилактики глубокого некроза стенки кишки при удалении полипов на широком основании мы применяли предварительное субмукозное инъецирование в основание полипа смеси, состоящей из адреналина 0,1%-1,0 мл и 5,0 мл физиологического раствора или метиленового синего, создавая «подушку».

А при удалении же распластных образований, особенно, стелющихся, слегка выступающих формах, способ фрагментации сочетался с обширной коагуляцией, то есть лёгкими и множественными прикосновениями диатермопетлём в режиме коагулирования до появления белого коагуляционного уплотнения, распространяющегося до подслизистого слоя, начиная с периферических участков в зоне здоровой слизистой (визуально) отступая на 1 см.

У 2 больных мы отмечали кровотечение, которое было остановлено комбинированным эндоскопическим способом. Осложнений, потребовавших оперативного лечения, не было.

Между этапами назначались метилурациловые свечи и препараты, содержащие антиоксиданты (вит А, С, Е, селен, цинк), добываясь при этом скорой эпителизации и отпадения некротизированных участков. Наши исследования показали, что регенераторно-репаративные процессы в зоне эндоскопического удаления крупных аденом завершаются не позднее 2 месяцев после эндоскопического вмешательства: реальные сроки эпителизации (рубцевания) переменны в пределах обозначенных сроков и зависят от первоначальных размеров раневого дефекта и глубины проникновения в стенку кишки зоны коагуляционного некроза. Даже после удаления крупных стелющихся аденом, если удается избежать повреждения мышечного слоя, образующиеся рубцы, не превосходящие размером 50% площади исходного раневого дефекта, незначительно деформируют стенку кишки и не нарушают ее функцию.

Весь отсечённый материал в обязательном порядке извлекался для последующего гистологического исследования в связи недостаточной информации при предварительной биопсии.

Подавляющее большинство аденом (90%) имели ворсинчатый компонент с различной степенью дисплазии, из них в двух случаях(8%) - были выявлены очаги малигнизации в пределах опухоли.

Оценка ранних и относительно отдаленных результатов лечения больных с крупными аденомами толстой кишки, в том числе малигнизированных, в сроки от 3 месяцев до 2 лет, показала высокую эффективность используемой эндоскопической методики (в 95%). Практически отсутствуют рецидивы после удаления аденом на суженных и широких основаниях. Окончательное решение вопроса об эффективности лечения больных с малигнизированной аденомой и аденокарциномой толстой кишки требует более длительного периода наблюдения[4,5,6].

Выводы: Мы придерживаемся тактики выполнения эндоскопической полипэктомии во всех случаях обнаружения крупных ворсинчатых новообразований толстой кишки при отсутствии абсолютных противопоказаний[2]. В связи с недостаточной информацией предварительной биопсии предлагаем не производить её, а сразу приступить к первому этапу электроэксцизии с обязательным гистологическим исследованием каждого отсечённого материала. У пациентов преклонного возраста имеют место сопутствующие заболевания и

полостные операции связаны с высоким риском для жизни[3]. У этой группы пациентов диатермоэксизию малигнизированных полипов методом фрагментации, можно считать операцией выбора. Необходимо установить регулярность диспансеризации больных с полипами, перенесших эндоскопическое лечение, разработав критерий сроков динамического наблюдения с позиций онкологического риска при помощи прогностического индекса и мониторинга.

Таким образом, представленные результаты позволяют нам рассматривать эндоскопическое удаление гигантских аденом толстой кишки как метод лечения, конкурирующий по эффективности с хирургическим методом, а по физиологичности и функциональности результатов превосходящий его.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов В.В., Кузьминов А.М., Эндоскопическое удаление крупных аденом толстой кишки, источник - www.rosoncweb.ru;
2. Турок Е.Н., Трубочников И.В., Мохин В.В., Эндоскопическое удаление полипов толстой кишки, источник - www.oncology.ru;
3. Велиев Т.И. Лечебная тактика у больных пожилого возраста с ворсинчатыми полипами толстой кишки. – Сб. Акт. Вопр.// Колопроктологии. - Самара,2003,с.196;
4. Ежова Г.И., Кузьмин А.И., Маркова Е.В., Малигнизированные полипы прямой и ободочной кишки, - Сб. //Проблемы проктологии. – М.,1980, с.95-97;
5. Кирьянов И.В. Диагностическая и лечебная колоноскопия. – /Дис.д.м.н.-И.,1985;
6. Volk EE, Goldblum J, Petras R, Carey W, Fazio V. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. //Gastroenterology 1995,V. 109, P.1801-7.

Summary

ASSESSMENT OF EARLY RESULTS OF ENDOSCOPIC REMOVAL OF GIANT COLORECTAL ADENOMAS

A.Hajiyev

In 2008-2009 in the National centre of oncology has been made 26 endoscopy removals of huge adenomas of a thick gut. The presented results allow us to consider that the given method of treatment is competing on its efficiency with a surgical method, and on physiological and functionality of results surpassing him.

* * *

DAVAMLI UŞAQLIQ QANAXMALARINDA ENDOMETRİYANIN ABLASIYASININ EFFEKTİVLİYİ

Ş.A.Aliyev, G.A.Əliyeva

Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

Davamlı uşaqlıq qanaxmaları qadınlarda reproduktiv , pre- və postmenopazal dövrdə müşahidə olunur. Reprodaktiv dövrdə davamlı uşaqlıq qanaxmaları, əsasən, xroniki stress, hemostaz sistemin funksiyalarının pozulmalarında, müxtəlif endokrinopatiyalar fonunda (o cümlədən hiperestrogenemiyada), uşaqlığın adenomiozunda, submukoz miomalarda, peri- və posrmenopauzal dövrdə isə davamlı uşaqlıq qanaxmalarına səbəb xroniki anovulyasiya, endometriyanın hiperplaziyası, polipi, endometriyanın atrofiyası, endometriyanın xərçəngi aiddir. Hiperplastik proseslər və uşaqlıq cisminin xərçəngi onkoginekologiyanın aktual problemlərindən olub və bu bir sıra mütəxəssislərin-morfoloqların, ginekoloqların, onkoloqların, endokrinoloqların marağını doğurur[2,3].

Bir sıra ölkələrdə, o cümlədən Azərbaycanda endometriyanın xərçəngi ilə xəstələnmənin səviyyəsinin yüksəlməsi təkcə uzunömürlülüyn artması ilə deyil, həmçinin ovulyasiyanın pozulması, xroniki hiperestrogenemiya, sonsuzluq, uşaqlığın mioması, genital endometrioiz kimi xəstəliklərin progressiv artması ilə əlaqədardır.Saydığımız patologiyalar , adətən, metabolitik pozğunluqlar ilə müşayət olunur(piylənmə, hiperlipidemiya, hiperinsulinemiya, şəkərli diabet). Hiperplastik proseslərin

inkişafına estrogen hormonunun endometriyaya uzunmüddətli təsiri mühüm rol oynayır. Hormondan asılı olan şişlərin profilaktikasında, əsasən, cavan yaşlarda reproduktiv sistemdə funksional pozğunluqların (ovulyasiyanın bərpası, hiperestrogenemiyanın ləğvi), orta yaşlarda metabolik pozğunluqların (piylənmə, hiperlipidemiya və hiperqlikemiya ilə mübarizə) aradan qaldırılması vacibdir [1,6,7]. Davamlı uşaqlıq qanaxmalarının ginekoloji praktikada rast gəlmə tezliyi 5-18%-dir. Bu patologiya 50% hallarda 40-50 yaşında meydana çıxır, bu isə orqanizmin qocalma prosesi ilə və premenopauzal dövrdə hipotalamo-hipofizar-yumurtalıq sisteminin funksional vəziyyətinin dəyişikliyi ilə əlaqədardır.

Adenomatöz və hüceyrə atipiyası ilə müşayiət olunan endometriyanın atipik hiperplaziyasında endometriyanın xərçənginin əmələgəlmə riski yüksəkdir. Uşaqlığın selikli qişasının bu patoloji dəyişikliyi xərçəngönü və preinvasiv vəziyyət hesab olunur. Yaş aspektinə gəldikdə yuxarı yaş qruplarında endometriyanın residivləşən hiperplaziyasında və xərçəngönü vəziyyətdə müalicə metodu kimi histeroektomiyadır. Ginekoloji praktikada endoskopik müalicə metodunun inkişafı uşaqlıqdaxili patologiyaların müalicəsində mühüm rol oynayır. Endoskopik cərrahiyyənin inkişafı uşaqlıqda orqansaxlayıcı əməliyyatların aparılmasına şərait yaratdı. Bu isə öz növbəsində radikal cərrahi əməliyyatların tezliyini azaltdı, o cümlədən cərrahi əməliyyatdan sonrakı fəsadlardan qaçmağa imkan verdi.

Reproduktiv, pre- və postmenopauzal dövrdə davamlı uşaqlıq qanaxmalarının cərrahi müalicəsində (endometriyanın xərçəngi istisna olunmaqla) endometriyanın ablasiyası (endometriyanın rezeksiyası, koaqulyasiyası) mühüm rol oynayır. "Endometriyanın ablasiyası" termini dedikdə bazal qatın tam məhvinə səbəb olan endometriyanın müxtəlif növ destruksiyası nəzərdə tutulur [4,5]. Bir sıra tədqiqatlar davamlı uşaqlıq qanaxmalarının cərrahi müalicəsində endometriyanın rezeksiyasının yüksək effektivliyə malik olduğunu göstərir. Endometriyanın ablasiyası bir sıra üstünlüklərə malikdir: əməliyyatın qısa müddətli olması, fəsadların az olması, narkozun və əməliyyatın qısa müddətli olmasıdır.

Milli Onkologiya Mərkəzinin onkoginekologiya şöbəsində kliniki təcrübədə endometriyanın atipik hiperplaziyasında ablasianın rezeksiyon və vaporizasiyon texnologiyasından istifadə olunur. Bu metod uşaqlığın daxili qatının dərin destruksiyasına zəmanət verir. Endometriyanın atipik hiperplaziyası olan ağır somatik xəstəliklərlə müşayiət olunan yaşlı qadınlarda histerorezektoskopiya vasitəsilə endometriyanın rezeksiyası daha effektivdir.

Tədqiqatın məqsədi: Patoloji uşaqlıq qanaxmalarının müalicəsində endometriyanın ablasiyasının effektivliyinin qiymətləndirilməsi.

Material və metodlar: Retrospektiv analiz Milli Onkologiya Mərkəzinə anomol uşaqlıq qanaxması ilə müraciət edən 30 xəstə olmuşdur. Xəstələrin yaşı 36-57 arasında variasiya edir. Orta yaş 43-dür.

Diaqnostik histeroskopiya vasitəsilə 30 xəstədən 10(33,3%-)da endometriyanın hiperplaziyası (Şəkil 1.), 5(16,6%) xəstədə uşaqlığın adenomiozu, 8(26,6%-)də endometriyanın polipi (Şəkil 2), 5(16,6%) xəstədə submukoz mioma, 2(6,7%) xəstədə endometriyanın xərçəngi (Şəkil 3.) aşkar olunmuşdur.



Şəkil 1. Endometriyanın hiperplaziyası



Şəkil 2. Endometriyanın polipi.



Şəkil 3. Endometriyanın xərçəngi.

Endometriyanın hiperplaziyası olan 10(33,3%) xəstəyə endometriyanın küretajı icra olunmuş, 8(26,64%) xəstədə histoloji olaraq endometriyanın atipik hiperplaziyası, 2(6,66%) xəstədə isə endometriyanın kistoz-vəz hiperplaziyası müəyyən olunmuşdur. Endometriyanın atipik hiperplaziyası olan 8(26,64%) xəstəyə endometriyanın ablasiyası icra edilmişdir. Həmçinin bu xəstələrdə piylənmə

II-III dərəcə, şəkərli diabet II tip, arterial hipertenziya və aşağı ətrafların tromboflebiti kimi xəstəliklər qeyd olunurdu.

Uşaqlığın adenomiozu olan 5(16,6%) xəstəyə endometriyanın histerorezeksiyası icra olunmuş, diaqnoz histoloji cəhətdən verifikasiya olunmuşdur. Endometriyanın polipi olan 8(26,6%) xəstəyə polipektomiya icra edilmiş, histoloji olaraq 5(16,62%) xəstədə kistoz-vəz polipi, 3(9,97%) xəstədə fibroz polip müəyyən olunmuşdur. Submukoz mioması olan 5(16,6%) xəstəyə miomatoz düyünün histerorezeksiyası icra olunmuş histoloji cəhətdən diaqnoz öz təsdiqini tapmışdır. Endometriyanın xərçəngi olan 2(6,7%) xəstəyə histeroskopun nəzarəti altında məqsədyönlü biopsiya aparılmış, histoloji olaraq 1 xəstədə yüksək differensassiyalı adenokarsinoma, digərində orta differensassiyalı adenokarsinoma aşkar edilmişdir. Hər iki xəstəyə laparotomiya, uşaqlığın artımlarla birgə ekstrepsiyası icra olunmuşdur.

Nəticə: Apardığımız müzakirələrdən belə nəticə çıxartmaq olar ki, davamlı uşaqlıq qanaxmalarının (davamlı uşaqlıq qanaxmalarına səbəb olan patologiyalar: endometriyanın atipik hiperplaziyası, endometriyanın polipi, uşaqlığın adenomiozu və uşaqlığın submukoz mioması) müalicəsində endometriyanın ablasiyası mühüm effektivliyə malikdir. Bu metodla ağır somatik patologiyalarla müşayiət olunan yaşlı qadınlarda aparılacaq geniş cərrahi əməliyyatlardan yan keçmək mümkündür. Bu isə cərrahi əməliyyatdan sonra baş verə biləcək fəsadların qarşısını almağa imkan verir.

ƏDƏBİYYAT

1. Гилязутдинова З.Ш. Михайлова, М.К. // Онкогинекология М. 2002. с. 210.
2. Голота В.Я., Бенюк В.А. // Гинекология М. 2005, с. 68.
3. Козаченко В.П. // Клиническая онкогинекология» М. 200, с. 155.
4. Новикова Е.Г., Пронин С.М. // Руководство по гистерорезектоскопии в онкогинекологии М. 2009, с. 14.
5. Сидоров И.С., Овсянников Т.В. // Практическое руководство по клинической гинекологии. М. 2006, с. 447.
6. DiSaia Creasman // Klinik Jinekolojik Onkoloji. Ankara, 2003, s. 137.
7. Стюарт Кемпбелла и Эш Монга // Гинекологи М. 2003, с. 176.

Summary

EFFECTIVITY OF ENDOMETRIAL ABLATION AT DURANT UTERIC BLEEDINGS

Sh.Aliyev., G.Aliyeva

National Oncological Center turned 30 patients with uterus bleeding. The patients years is 36-57. The ablation endometrial is very important effect in persistent uterus bleedings. Thanks to this method we can escape of radical operations in older patients and in patient with ekstragenital patologies.

* * *

ЭКСТРАКТ УНКАРИИ, КАК СРЕДСТВО ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

*Е.П.Меньшикова, А.И.Корниенко, С.Н.Мальшев
Лечебно-реабилитационный центр МПС РФ, г.Москва*

Согласно современной доктрине клинической онкологии поддерживающая терапия и паллиативная помощь являются неотъемлемыми компонентами консервативного лечения онкологических больных [1]. Это позволяет полагать, что поиск новых лекарственных препаратов, позволяющих решить даже отдельные задачи поддерживающей терапии онкологических больных, является важным направлением медицинской науки.

В этом отношении весьма привлекательным оказался лекарственный препарат растительного происхождения - экстракт ункарии, обладающий рядом биологических свойств и фармакологических характеристик, позволяющих применять его в клинической онкологии.

В настоящем сообщении мы, коснувшись основополагающих сведений о свойствах этого препарата, представили основные результаты наших наблюдений, указывающих на перспективность его внедрения в клиническую практику в качестве средства для поддерживающей терапии онкологических больных.

Первоначальным источником этого препарата была кора ствола перуанской лианы-винограда *Uncaria tomentosa* (Willd) из семейства мареновых, растущей во влажной перуанской сельве. Заметим, что индейцы, а позднее и местное население Перу несколько столетий широко использовали отвар коры и корней этого растения для лечебных целей, называя это средство "кошачьим когтем" (вероятно из-за внешнего сходства молодых почек этой лианы с когтями кошки). Считается, что в середине 50-х гг XX в внимание североамериканских, а затем и европейских врачей к этому препарату было привлечено после того, как стало известно, что писатель Э.Хемингуэй успешно использовал его для лечения своей супруги, больной раком [2].

Более, чем двадцатилетнее изучение биологических свойств различных частей ункаррии завершилось идентификацией в ее составе целого ряда фармакологически активных веществ и, в частности, алкалоидов оксиндоловой структуры, гликозидов, стероидов, флавоноидов, каротиноидов и целого ряда других биологически активных веществ. Кроме того, было показано, что биоактивность наиболее высока в экстрактах коры этого растения [3].

С конца 80-х гг препарат стал использоваться сначала в Перу, а вскоре в США и ряде других стран американского континента под названием "кошачий коготь" (cat's claw).

Эмпирические наблюдения за принимавшими препарат пациентами показали, что он оказался эффективным при лечении диспепсии и остром гастроэнтерите, а также при хронических воспалительных заболеваниях органов многих органов и систем, а также при инфекционно-зависимой бронхиальной астме, ревматизме и ревматоидном и обменном полиартритах, псориазе. Он проявил лечебное действие и при некоторых нейро-эндокринных нарушениях (дисфункции и поликистозе яичников, мастопатии, нарушениях эректильной функции, начальных формах сахарного диабета, транзиторных гормональных сдвигах) и контрацептивную активность. И, наконец, препарат обладал свойствами сильного адаптогена и биостимулятора и оказался способным восстанавливать сниженную реактивность и купировать иммунологическую недостаточности, стимулировать аппетит у лиц с гипорексией и кроветворение при ятрогенных лейкопениях и анемиях, а также проявил терапевтическую эффективность при ряде других состояний [2].

Эти данные послужили основанием для включения полученных из ункаррии экстрактов в состав ряда пищевых добавок, лечебной косметики и терапевтических композитов, выпускаемых такими известными фирмами как "Vision" (Франция), "Zepter" (Швейцария), Herbalife (США) и др. Более того, уже с конца 80-х гг на мировом рынке появились и лечебные препараты под названием "кошачий коготь" (США), "детокс" (Франция) и др., основу которых составляли экстракты, полученные из разных частей ункаррии.

В то же время, в ходе специальных фармакологических экспериментальных исследований препарата "кошачий коготь" (КК) было установлено, что он обладает несколькими, существенными с терапевтической точки зрения, свойствами.

Во-первых, КК обладает противовоспалительным и иммуностимулирующим действием: он усиливает фагоцитарную активность полиморфнонуклеаров крови на 30-40%, функциональную активность естественных киллерных клеток и макрофагов, а также оказывает противоотечное действие при аллергических состояниях (эти эффекты, вероятно, связаны с наличием в составе КК оксиндоловых и аллоизоптеропоидных алкалоидов).

Во-вторых, КК обладает биостимулирующей активностью, которая наиболее отчетливо проявляется в его способности стимулировать аппетит и процессы регенерации кожи, слизистых оболочек и ускорять репарацию костной ткани собак после переломов и заживления операционных ран.

В-третьих, КК обладает способностью влиять на активность органов эндокринной системы: он тормозит течку у половозрелых мышей и угнетает эстральную функцию яичников в условиях повышенной эстральной активности [4, 5].

В-четвертых, КК обладает биоантиоксидантной активностью и отличается способностью оказывать антиоксидантное действие при ряде отравлений и интоксикаций.

В-пятых, КК обладает противовирусным действием, проявляющимся в его способности ингибировать в клеточных системах репродукцию вируса простого герпеса 1-го типа и некоторых других вирусов.

Наличие у КК перечисленных типов фармакологической активности позволяло предположить, что этот препарат может найти применение и в онкологической клинике. На реальность такой возможности косвенно указывали распространенные среди индейцев Перу и отдельные сообщения латиноамериканских врачей об эффективности КК при лечении папиллом и некоторых злокачественных опухолей.

В 1994 г по инициативе фармакологов из РОНЦ им.Н.Н.Блохина и Центра народной медицины "Юнона" в России был зарегистрирован и разрешен к применению отнесенный к группе биостимуляторов лекарственный препарат "кошачий коготь", произведенный в Перу на основе извлеченного из коры растения биоактивного начала и отличающийся наиболее высокой фармакологической активностью [4].

Далее с целью оценки возможностей применения КК в онкологии в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей был проведен цикл экспериментальных исследований, в которых были исследованы вопросы о наличии у КК прямой противоопухолевой или иной активности, которые позволили бы использовать его для лечения онкологических больных.

При скрининге на противоопухолевую активность было установлено, что энтеральное введение мышам и крысам с опухолями суспензии КК привело к торможению роста ряда перевивных опухолей этих животных. Более того, было показано, что при комбинации КК с некоторыми цитостатическими препаратами был обнаружен отчетливый аддитивный эффект в отношении противоопухолевого действия последних. Однако прямая противоопухолевая и антиметастатическая активность КК оказалась выраженной меньше по сравнению с современными противоопухолевыми препаратами.

Наиболее обнадеживающие результаты были получены при токсикологическом исследовании КК и изучении его токсикомодифицирующего действия. Оказалось, что пероральное введение КК собакам и кошкам, находящимся в терминальном состоянии после отравления пестицидами и не получавших дезинтоксикационную терапию обеспечивало резкое улучшение состояния животных и восстановление основных физиологических показателей уже спустя 5-6 суток с начала лечения.

В опытах на мышах, которым были введены высокие дозы цитостатиков, было показано, что КК, примененный до или после цитостатиков, снижал их общую токсичность, примерно, в 2,5 раза. В этом случае отмечалась стимуляция кроветворения в виде увеличения цитоза костного мозга и массы селезенки, а также снижения глубины цитопении в периферической крови.

Применение КК на фоне цитопении, обусловленной цитостатиками или тотальным облучением в дозе 6 Гр (LD30%), обеспечило восстановление нормальной картины "белой" крови, примерно, в 1,5-2 раза быстрее, по сравнению с контролем. Подсчет эндокolonий, формируемых в селезенке, продемонстрировал, что КК способствует миграции и "хоминг-эффекту" стволовых клеток крови. Это позволило сделать вывод о том, что применение КК снижает общую токсичность цитостатиков, а также ускоряет восстановление гемопоэза после применения токсических доз химиопрепаратов и ионизирующего излучения [7, 8].

И, наконец, на основе результатов проведенных в РОНЦ им. Н.Н.Блохина клинических испытаний КК, используемого в лечении женщин, больных раком молочной железы и получающих комбинированную химиотерапию, было сделано заключение о том, что КК может применяться в клинической онкологии, по крайней мере, в качестве одного из вспомогательных компонентов комплексной терапии онкологических больных и, в частности, в качестве средства, пригодного для кор-рекции побочных токсических эффектов химио- и лучевой терапии этих больных.

К этому надо добавить, что исходя из способности КК влиять на эндокринный статус еще в конце 90-х гг азербайджанские исследователи показали возможность применения КК в лечении мастопатий и пришли к выводу о том, что по терапевтическому действию КК не уступал мастодинону, признанному средству для лечения мастопатий. Более того, применение комбинации этих двух препаратов позволило повысить эффективность терапии [9].

Приняв во внимание изложенные выше данные и выявленную способность КК ослаблять побочное токсическое действие химиотерапии и системных лучевых реакций радиотерапии, мы в период с 2005 г по 2009 г использовали этот препарат в процессе лекарственной коррекции остаточных проявлений консервативной терапии онкологических больных, которые завершили проведенные в других медицинских учреждениях курсы цикловой противоопухолевой терапии цитостатическими препаратами или лучевое лечение по радикальным программам.

В частности, препарат КК назначался в форме ежедневного перорального приема 3 таблеток в течение 3 месяцев 36 больным с персистирующей умеренной лейколимфоцитопенией, 15 больным с тромбоцитопенией и 12 больным с хронически рецидивирующими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных и мочевыделительных путей.

Анализ результатов этих наблюдений за указанными пациентами показал, что назначение КК во всех случаях лейкопении позволило добиться восстановления числа лейкоцитов в крови, причем у 67,9% пациентов такой эффект был достигнут уже после 1 мес лечения, а у остальных больных с лейкопенией нормальные величины этого показателя были отмечены уже через 2 месяца реабилитационной терапии.

Стимулирующий эффект КК в отношении мегакариоцитарного роста гемопоеза через 1 месяц терапии был отмечен у (7) 46,7% пациентов с тромбоцитопенией. Через 2 мес приема КК восстановление числа тромбоцитов в крови было отмечено еще у 3 (20% пациентов, а после завершения 3-х месячного курса лечения - еще у 1 пациента. Иначе говоря, через 3 месяца число тромбоцитов восстановилось у 73,3% пациентов, получивших КК.

И, наконец, за период 3-х месячного приема КК у 83,3% больных, страдавших хроническими воспалительно-респираторными заболеваниями не было отмечено рецидивов, а у 91,7% такие эпизоды отсутствовали еще на протяжении 6 месяцев.

Таким образом, судя по приведенным выше результатам нашего наблюдения можно было прийти к заключению о том, что применение КК действительно способно снижать частоту отдаленных последствий циторедуктивной терапии онкологических больных. Однако объективное суждение о реальном клинической значении применения этого препарата можно будет принять лишь после проведения более представительных рандомизированных клинических наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюзгин В.В./Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И.Давыдова. М., 2004, с.986-995;
2. Гетманская Н.В.// Vita (Прага), 1996, N.4, с.21-24;
3. Akino P. et al.// Natural Products, 1989, v.82, p.679;
4. Регистр. удостовер./ Минздравмедпрома РФ N.G8-242 (1994);
5. Wagner H. et al.//Medicinales Plants,1985,N.10,p.419-423;
6. Герасимова Г.К. и др. // Азербайджанский Ж. онкологии,1996, N.1,с.66-68;
7. Menshikova E., Malyishev S./ Supportive therapy and pal- liative care.Int. Symp. Houston, 2007, p.98-99;
8. Переверзева Э.Р. и др./Мат-лы 1-го съезда онкологов стран СНГ. М., 1996, с.164;
9. Джафаров Р.Д. и др.//Азербайджанский Ж. онкологии, 2000, N.1, с.70-72.

S u m m a r y

UNCARIA EXTRACTS AS A MEAN OF SUPPORTIVE THERAPY IN ONCOLOGY

E.Menshikova, A.Korniyenko, S.Maliyshev

The paper contains main information about biological activity and pharmacological properties of *Uncaria tomentosa* extract and results of clinical observation demonstrated that this drug can be used as a mean for supportive therapy of oncological patients recently undergone cytostatic chemotherapy and radiotherapy.

ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕЛАКТАЦИОННОГО МАСТИТА.

В.В. Пирвелиев, Ю.А. Спесивцев, М.В. Любимов.

Санкт-Петербургской Государственной Педиатрической Медицинской Академии

С 1980 г. по настоящее время кафедрой общей хирургии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии накоплен опыт лечения 4362 больных с различными формами нелактационного мастита в возрасте от 13 до 74 лет, что позволяет предложить стандарты диагностики и лечения данного заболевания. Лечение проводилось на базах кафедры: в городской больнице №5 (Санкт-Петербургский центр по лечению хирургических инфекций до 2005г.), Мариинской больнице, в городском консультативно-диагностическом центре «Ювента», Северо-западном окружном медицинском центре, медицинском объединении «ОНА», медицинском центре «Адмиралтейские верфи», международной клинике «МЕДЕМ».

При анализе клинических данных установлены следующие особенности: 1) В 90 % случаев мастит диагностируется во второй половине менструального цикла, за 3-10 дней до наступления месячных. У каждой 5-й пациентки воспаление в молочной железе развивается после перенесенных респираторных заболеваний. В 8% случаях мастит начинается после переохлаждения. Травма молочной железы предшествует маститу у 7 % больных. У 4% пациенток мастит связан со стрессовыми ситуациями; 2) Клиническая картина нелактационного мастита во всех возрастных группах преимущественно представлена местными изменениями, общие проявления гнойно-воспалительного процесса в молочной железе мало манифестируют, при этом состояние больных не страдает; 3) У 53% пациенток местные проявления ярко выражены: определяется гиперемия кожи в месте воспаления, пальпируется резко болезненный инфильтрат, отчетливо выражены симптомы гнойной деструкции. Однако у каждой 4-й больной с деструктивными формами мастита местные изменения стерты, что связано с развитием воспаления в центральных протоковых кистах; 4) Независимо от формы заболевания преимущественно поражаются центральные отделы молочной железы, причем у 85% подростков и 60% женщин старше 40 лет. Следует отметить, что при субареолярной локализации диагностируются только нагноившаяся киста или абсцедирующая форма мастита. При центральном расположении очага воспаления, его размеры в большинстве случаев не превышают 3-4 см в диаметре, тогда как в железистой части органа воспалительный инфильтрат не меньше 6 см в диаметре.

Диагностика и лечение начальных форм заболевания: Начальные формы заболевания (серозная и инфильтративная) диагностируются на основании сопоставления клинических данных и ультразвукового исследования. Для исключения онкологии маммография и ТИАБ выполняются после 5-7 дневного курса антибактериальной и противовоспалительной терапии. При выделениях из сосково-ареолярного комплекса целесообразно цитологическое исследование.

Основным компонентом в комплексном лечении является антибактериальная терапия. Обязательно проведение курса терапии течение 10-14 дней для надежного купирования воспаления, предотвращения рецидивов и перехода заболевания в хроническую форму.

Выбор антибактериальных препаратов определяется эффективностью их воздействия на золотистый стафилококк, который наиболее часто является возбудителем неспецифического воспаления в нелактацирующей молочной железе. На сегодняшний день оптимальным, на наш взгляд, является назначение фторхинолонов и защищенных полусинтетических пенициллинов, которые являются препаратами выбора у подростков. Целесообразно в течение 5-7 дней парентеральное введение а/б с последующим переходом на таблетированные формы. 1) Терапия сопровождения состоит из антиоксидантов, препаратов

системной энзимотерапии, пролактинингибирующих средств; 2) Дозированная местная гипотермия; 3) ФТЛ, сухое тепло, влажно-высыхающие и мазевые повязки не рекомендуются; 4) Консервативная терапия может проводиться амбулаторно, при неэффективности лечения в течение 3 дней больные подлежат госпитализации; 5) Критериями успешного лечения являются: нормализация температуры, купирование болевого синдрома и гиперемии, полное рассасывание воспалительного инфильтрата, подтвержденное УЗИ.

Диагностика и лечение гнойных форм заболевания: Диагностика гнойных форм мастита основывается на анализе клинической картины и результатов сонографии. В отдельных случаях для уточнения характера наблюдаемых изменений, определения формы мастита, исключения маститоподобного рака молочной железы выполняется пункционная биопсия. Rg маммография при развитии гнойных форм заболевания технически не выполнима или малоинформативна, выполнение ее не целесообразно.

- Срок выполнения оперативного вмешательства зависит от выраженности клинических проявлений. При бурном течении заболевания развитии явных признаков гнойной деструкции ткани молочной железы показано выполнение экстренной операции. При стертых клинических проявлениях целесообразно оперировать в срочном порядке после курса консервативной терапии, направленного на уменьшение зоны перифокального воспаления и объема вмешательства.

- В подростковом и юношеском возрасте учитывая перспективы грудного вскармливания, операции должны выполняться в минимальном объеме с сохранением целостности анатомических структур в зоне сосково-ареолярного комплекса. При нагноившихся кистах и при абсцедирующей форме мастита, если отсутствуют признаки деструкции окружающих тканей, подтвержденные результатами УЗИ, показано проведение пункционного лечения. Вскрытие абсцесса производится в случаях распространения воспаления на кожу при отсутствии выраженной пиогенной капсулы в ходе интраоперационной ревизии раны. Секторальная резекция молочной железы выполняется при инфильтративно-гнойной форме заболевания.

- У женщин старше 30 лет с целью предотвращения рецидивов и перехода острого мастита в хроническую форму операцией выбора является секторальная резекция молочной железы или обширное иссечение пораженных тканей вплоть до подкожной мастэктомии.

- После вскрытия абсцесса сохраняется хорошая адаптация краев, при очищении раны достаточно фиксировать края лейкопластырем. Если секторальная резекция выполняется без вскрытия гнойных полостей, операция заканчивается наложением первичных швов в условиях активного антибактериального дренирования. При обширных иссечениях патологически измененных тканей для уменьшения количества раневого отделяемого должны накладываться сближающие швы. В фазе дегидратации для обеспечения формирования косметически выгодного рубца и предотвращения рубцовой деформации молочной железы необходимо наложение ранних вторичных швов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балтия Д.С. Сребный А. консервативное лечение фиброзно-кистозной болезни молочной железы
2. Беспалов В.Г. Некрасова В.Б. «Изучение и применение лечебно-профилактических препаратов на основе биологически-активных веществ» Санкт-Петербург. 2000г.
3. Лазарев А.Ф. Предопихоловые заболевания молочной железы методические рекомендации. Барнуйл 1997г. 26 с.
4. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. / Русский медицинский Ж. 2002 т. 8 №11 с. 468-472.

Summary

PROTOCOLS ON NON-LACTATIONAL MASTITIS TREATMENT

V. Piraliyev, Y. Spesivtsev, M. Lyubimov

4362 patients between 13-74 ages were treated at the clinics with the various forms of non-lactational mastitis during 25 years. Protocol of standards treatment of non-lactational mastitis has been prepared based on this experience. As a method of the treatment antibiotic therapy sensitive to the golden staphylococcus.

DENVER II DEVELOPMENTAL SCREENING TEST IN ASSESSES DEVELOPMENT of INFANTS AND PRESCHOOL CHILDREN

It is very difficult to detect developmental delays of children in early infancy with routine examinations. Children with developmental problems are detected when children can't go, can't speak, or they have failure in education. However, research has shown that children over-referred (false positives) because of developmental screens perform substantially lower on measures of intelligence, language, and academic achievement - the three best predictors of school success - than children with true negative scores. These children may also carry more psychosocial risk factors, such as limited parental education and minority status. Thus, children with false-positive screening results are an at-risk group for whom diagnostic testing may not be an unnecessary expense, but can serve as a signpost to focus on necessary interventions, e.g.

Most of countries widely use for examining the developmental progress of children from birth until the age of six with developmental screening tests as Denver IDT, Bayley-3. The Denver Developmental Screening Test (DDST) was originally designed at the University of Colorado Medical Center, Denver, USA by Frankenburg and Dodds in 1969. There were concerns raised from that time about specific items in the test and, coupled with changing normal values, it was decided that a major revision of the test was necessary in 1992 - the DENVERII. The test allows to detect developmental delays in healthy looking Children, to define the sort of developmental delay, pursue developmental progress of children in risk groups (with any problems before birth, hypotrophic, ICSI babies and with developmental delay in family). Standardised DenverII consists of up to 136 items, divided into four parts (Social/personal: aspects of socialisation inside and outside the home, e.g. smiling; Fine motor function: eye/hand coordination, and manipulation of small objects, e.g. grasping and drawing; Language: production of sounds, ability to recognise, understand, and use of language, e.g. ability to combine words; Gross motor functions: motor control, sitting, walking, jumping, and other movements). Firstly in Azerbaijan standardised Denver II were applied between 100 children for examining developmental progress of them. 70 children (exist problem before birth, low birth weight, birth from multiple pregnancy, birthing with ART) (basic group) and 30 children in same age birthing with natural fertilization (control group) draw into research. The children were inspected with 136 substance in 4 vital areas, (namely personal social behavior, to compensate individual needs, fine motor: adaptive-hand-eye coordination, to use small things, to First time in Azerbaijan was applied Denver II test in 100 children for to observe children's nerve-psychical development in additional solve a problem, speech-auditory, understanding and speaking, gross motor-sitting, walking, jumping and mainly motion of large muscles) with Denver II test. Results of value was shown that 71.4% of children are normal, 18.6% of children are doubtful and 10% of children are anormal in basic group. In control group 76.7% of children were normal, 13.3% of children were doubtful. With supposition of normal development 10% children's neurodevelopment were valued anormal and were sent to specialists. The test's result with doubtful valuing were repeated 1 month until 2 aged children, 3 month to more than 2 aged. Were recommended to the families of all children for support neurodevelopment of according age group. So the using of renew Denver test were helped discovering and barring of social, mental, speech, movement, behavior problems in researching children.

S.Huseynova, N.Sadiyeva
Azerbaijan medical university, Baku

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В И С В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ: СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Согласно имеющимся в литературе многочисленным данным, среди всех интеркуррентных вирусных инфекций, регулярно регистрируемых у больных, находящихся в клинических стационарах онкологического и онкогематологического профиля, одно из ведущих место принадлежит инфекциям, вызванным вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС). Поэтому онкологические больные (ОБ) считаются лицами, формирующими одну из важных, в эпидемиологическом отношении, групп, отличающихся высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами. Соответственно, ВГВ- и ВГС-инфекции и связанные с ними заболевания и патологические состояния представляют собой немалый интерес для врачей, работающих в онкологической клинике. В условиях же значительного технологического прогресса в лечении ОБ значение этих инфекций у ОБ все более возрастает.

Однако, если особенности распространения ВГВ- и ВГС-инфекций среди онкологических больных уже, в основном, выяснены и известны клиницистам, то данные, отражающие особенности течения этих инфекций и, в первую очередь, их субклинических форм, у ОБ, а также демонстрирующие их возможное клиническое значение у данного контингента больных, все еще остаются малоизвестными для большинства врачей, работающих в области клинической онкологии.

С учетом этих обстоятельств и была подготовлена настоящая лекция, основу которой составили не только почерпнутый из литературы материал, но и результаты клинко-лабораторных наблюдений, проведенных за последние 25 лет в отделениях Национального центра онкологии Азербайджанской Республики (НЦО).

В первую очередь, отметим, что указанные инфекции широко распространены во всем мире - согласно имеющимся в литературе данным, к началу 2008 г в мире проживало не менее 400 млн лиц, инфицированных ВГВ и не менее 250 млн человек, инфицированных ВГС.

Расчеты, по экстраполяции результатов обследования более 50 тыс здоровых лиц в возрасте 18-60 лет, жителей г.Баку и г.Нахчиван, в Азербайджане проживает примерно 3% лиц, инфицированных ВГВ и около 4% лиц, инфицированных ВГС.

Существенно, что инфицирование этими вирусами в значительной части случаев ведет к развитию не клинически манифестных заболеваний (гепатитов), а субклинически протекающих инфекционных процессов, доступных выявлению лишь специальными лабораторными методами, позволяющих выявлять серологические маркеры инфицирования этими вирусами: в случае ВГВ - его антигена (HBsAg), а в случае ВГС - антител к нему (anti-HCV).

ВГВ и ВГС обладают способностью длительно персистировать в организме и вызывать хронические, протекающие на протяжении многих лет, формы патологических процессов, медико-социальная значимость которых намного превосходит острые формы течения соответствующих заболеваний. Известно, что в общем балансе заболеваемости гепатитом В (ГВ) острый гепатит составляет менее четверти, а доля острого гепатита С (ГС) - менее одной двадцатой части всех случаев заболевания. При этом хронические ГВ и ГС со временем закономерно приводят к циррозу печени, а в ряде случаев и к возникновению гепатоцеллюлярного рака печени.

Факт широкого распространения этих инфекций среди ОБ к настоящему времени неопровержимо доказан и судя по множеству опубликованных данных, по распространенности ВГВ - и ВГС-инфекции среди этих больных уступают лишь герпетическим инфекциям.

В зависимости от степени эндемичности регионов, в которых проводились исследования, частота выявления HBsAg среди больных солидными опухолями колеблется от 5% до 30%, а

среди больных лимфомами - от 10% до 40%. Частота выявления anti-HCV среди больных солидными опухолями колеблется от 5% до 25%, а среди больных лимфомами - от 10% до 40%.

При этом, частота выявления этих маркеров среди ОБ независимо от степени эндемичности территории, по отношению к ВГВ и ВГС, в несколько раз превосходит аналогичные показатели, определенные в популяции здоровых лиц, постоянно живущих на этих территориях.

Судя по результатам обследования ОБ, находившихся в отделениях НЦО, частоты изолированного обнаружения HBsAg и anti-HCV, а также одновременного выявления этих маркеров составили: у больных солидными опухолями - 11%, 13% и 2,1%, соответственно, а у больных лимфомами - 20%, 24% и 4%, соответственно. Иначе говоря, обследованные нами ОБ были инфицированы ВГВ и ВГС, в среднем, в 3-5 раз чаще, чем здоровые жители г.Баку.

Следует отметить четко проявляющуюся закономерность - частота выявления и HBsAg, и anti-HCV возрастала как по мере увеличения клинической стадии онкологических заболеваний, так и по мере увеличения продолжительности пребывания ОБ в стационаре.

Эта, обнаруженная нами закономерность, косвенно указывала на то, что инфицирование обоими вирусами, скорее всего, происходило на начальном этапе пребывания больных в онкологической клинике. Во всяком случае, независимо от причин, высокая инфицированность находящихся в профильном стационаре ОБ приобретает немалое эпидемиологическое значение.

В целом ряде сообщений отмечается, что во многих странах мира, несмотря на проводимый в онкологических стационарах комплекс соответствующих профилактических и противоэпидемических мероприятий, частота выявления у ОБ маркеров инфицирования ВГВ и ВГС по-прежнему остается достаточно высокой.

Эпидемиологическое значение этих инфекций у ОБ демонстрируется тем, что будучи широко распространены среди ОБ и, особенно, онкогематологических больных, они, при определенных условиях и, главное, при низкой эффективности проводимых в профильных стационарах санитарно-профилактических мероприятий, могут приобретать характер "внутрибольных" и создавать вполне реальную угрозу не только для других пациентов, свободных от этих инфекций, но и медицинского и даже технического персонала клиник.

Накопленный к настоящему времени опыт с определенностью указывает на то, что добиться ощутимого повышения эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий в онкологических учреждениях и, соответственно, снизить интенсивность циркуляции в них гепатитных инфекций, можно только одновременно проводя эти мероприятия в нескольких самостоятельных направлениях.

1. Широкое и постоянное информирование врачей и всего медицинского персонала этих стационаров о возможности наличия у немалой части больных гепатитных инфекций. Действенным средством этой работы является ежемесячный инструктаж персонала и периодически организуемые тренинги по обеспечению инфекционной безопасности.

2. Необходимость обеспечения наиболее полного и своевременного выявления потенциальных источников инфекций - лиц, имеющих в крови маркеры инфицирования ВГВ или ВГС. Необходимо внедрение в практику системы обязательного серологического исследования крови всех госпитализируемых больных уже в момент их поступления в стационары или в первые часы их прибытия в отделение. И если у пациента выявляются HBsAg и/или anti-HCV, то медицинский персонал информируется о необходимости соблюдения повышенной осторожности в отношении этого больного.

3. Повышение эффективности методов дезинфекции и стерилизации медицинских инструментов и оборудования, причем все дезинфекционные мероприятия должны строиться на посылке, что они направлены против ВГВ, отличающегося наибольшей резистентностью.

В условиях же повсеместного использования одноразовых режущих и колющих инструментов и рационального применения современных дезинфектантов риск инфицирования больных контаминированными инструментами практически сведен к нулю.

4. Обеспечение жесткой системы контроля за строгим соблюдением комплекса санитарно-гигиенических правил во всех онкологических учреждениях. Этот комплекс регламентирует как мероприятия, проводимые в отношении подвергающихся больных, так и особый режим работы медицинского персонала. Весьма важным является предписание о строгом соблюдении

в стационарах любого онкологического профиля правил общей гигиены и обязательном использовании медицинскими работниками одноразовых резиновых перчаток, масок и очков при любых манипуляциях с кровеносными сосудами, тщательное мытье рук, а также и исключение общих для пациентов предметов пользования.

5. Обязательная вакцинация против ГВ (вакцина против ГС пока не создана) всего медицинского персонала онкологических учреждений, разумеется, при отсутствии у них антител к HBsAg и прямых противопоказаний. Имеются данные о том, что такая вакцинация способна снизить внутригоспитальный риск инфицирования ВГВ в десятки раз и пренебрегать такой ценной возможностью недопустимо.

Учитывая, что инфекции, вызванные ВГВ и ВГС широко распространены среди ОБ, своевременное выявление этих инфекций у указанного контингента больных становится важной клинической задачей. Эта задача предопределяет целесообразность обязательного проведения серологических исследований крови на наличие HBsAg и anti-HCV всех ОБ уже в момент их поступления в стационар.

Соответственно, выявление у ОБ любого из этих маркеров инфицирования должно становиться прямым показанием для проведения у этих ОБ более детального серологического обследования с целью более определения характера течения указанных инфекций. В то же время, в силу наличия у большинства ОБ иммунодепрессии, у них регулярно отмечаются, те или иные, нарушения антителообразования, усиливающиеся на фоне химиотерапии и/или лучевой терапии.

По этой же причине у них может изменяться естественная динамика и последовательность появления в крови вирусных антигенов и антител к ним. Эти особенности затрудняет не только серологическую идентификацию маркеров, но и корректную трактовку результатов серологических исследований. Поэтому применение только иммуноферментного метода для выявления инфицированных не только ВГС, но и ВГВ у ОБ сопряжено с высоким риском получения ложноотрицательных результатов.

В этих условиях в распознавании этих заболеваний важное значение приобретают и методы молекулярной диагностики, основанные на детекции в крови онкологических больных ДНК ВГВ и РНК ВГС, которые позволяют наиболее объективно оценить наличие и количественно оценить уровень вирусемии.

И, наконец, поскольку, как будет отмечено ниже, клиническое значение названных инфекций предопределяется наличием у ОБ не только серологических (и молекулярных) маркеров инфицирования ВГВ и/или ВГС, но и биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени, особую значимость приобретает определение в крови инфицированных ОБ концентрации билирубина и, главное, активности основных "печеночных ферментов" - аланин-аминотрансферазы (АлАТ), аспартат-аминотрансферазы (АсАТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ).

Однако биохимическая и, в том числе, энзимологическая диагностика ВГВ- и ВГС-ассоциированных дисфункций печени у ОБ затруднена тем, что у большинства из них выявляются отклонения от нормы ряда показателей метаболического гомеостаза, на фоне которых не просто идентифицировать те сдвиги, которые обусловлены дисфункцией печени и, особенно, при ее метастатическом поражении.

Но главная трудность связана с нестабильностью у этих больных корреляции между интенсивностью репродукции гепатотропных вирусов и выраженностью поражения гепатоцитов (а значит и активностью "печеночных" ферментов). Кроме того, у ОБ эти инфекции нередко протекают в субклинических формах, при которых активность этих ферментов в крови может лишь периодически повышаться.

Таким образом, становится понятным, что проведение лабораторного исследования крови ОБ направлено не только на выявление маркеров инфицирования ВГВ и ВГС, но и признаков наличия у этих больных субклинической дисфункции печени.

1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ У ОБ. В большинстве источников литературы отмечается, что клиническое течение и симптоматика этих инфекций у ОБ отличаются значительным своеобразием, затрудняющим клиническую диагностику и объективную оценку состояния пациентов. Несмотря на относительную ограниченность

информации и неоднозначность суждений по поводу особенностей течения этих инфекций у онкологических больных, сегодня можно считать установленным следующее.

Наряду с клиническими манифестными формами (в том числе, желтушными), обе эти инфекции могут протекать и в субклинических формах - последние регистрируются значительно чаще чем первые.

Характерной особенностью течения этих инфекций у ОБ считается их выраженная склонность к первично-хроническому течению.

По данным клиники НЦО определено среднее соотношение 4 основных клинко-патогенетических форм этих инфекций: 1) желтушная форма (с наличием желтухи), отмеченная менее, чем у 1% ОБ, инфицированных ВГВ и примерно в 1,5% ОБ, инфицированных ВГВ; 2) безжелтушная форма с умеренной гипербилирубинемией (уровень билирубина до 50 мкм/л), отмеченная менее, чем у 10% ОБ, инфицированных ВГВ и примерно у 14% ОБ, инфицированных ВГС; 3) гиперферментемическая форма, протекающая без желтухи (при нормальном уровне билирубина), но с повышением активности АлАТ, а иногда и активности АсАТ и ГГТ - такая форма была отмечена примерно 35% ОБ, инфицированных ВГВ и примерно у 45% ОБ, инфицированных ВГС и 4) инаппаратная форма, протекающая без изменения уровня билирубина и активности печеночных ферментов - такая форма была отмечена примерно 55% ОБ, инфицированных ВГВ и примерно у 40% ОБ, инфицированных ВГС.

2. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВГВ- И ВГС-ИНФЕКЦИЙ У ОБ. Принимая общий показатель инфицированности ВГВ и ВГС взрослого населения нашей страны равным примерно 7%, и учитывая, что частота выявления ВГВ- и ВГС-инфекций у ОБ, как минимум, в 3 раза выше, чем у здоровых лиц, следует ожидать, что около четверти всех больных, находящихся в онкологических клиниках инфицировано ВГВ и/или ВГС.

Столь широкое распространение гепатитных вирусных инфекций среди ОБ позволяет рассматривать их в качестве часто выявляемой у этих больных интеркуррентной патологии и закономерно ставит на повестку дня вопрос об оценке их клинического значения с позиций онколога, решающего задачи, связанные с ведением и лечением ОБ.

Очевидно, такую оценку можно дать лишь располагая достоверной информацией о характере влияния этих инфекций на течение, а возможно, и отдаленный прогноз онкологических заболеваний. В силу этого, ниже мы кратко охарактеризуем пролученные нами данные, отражающие возможное влияние этих инфекций на эволюцию онкологических заболеваний.

Общеизвестно, что наличие у ОБ клинически манифестных ГВ и ГС (как и гепатита любой другой природы) является абсолютным противопоказанием к применению практически все методов, применяемых для лечения этих заболеваний - хирургического, лучевого и лекарственного.

Вместе с тем, как следует из приведенных выше данных, такие формы течения ВГВ- и ВГС-инфекций отмечаются лишь у небольшой части инфицированных этими вирусами ОБ - у большинства этих больных инфекции протекают в субклинических формах.

Именно поэтому ниже мы приведем краткую информацию, демонстрирующую клиническое значение именно таких форм течения как ВГВ-, так и ВГС-инфекций.

Во-первых, известно, что у ОБ под действием противоопухолевой химиотерапии (ХТ) и/или лучевой терапии (ЛТ) может происходить реактивация вирусной инфекции - возобновление прекратившейся репродукции вирусов, приводящее к клинической манифестации инфекции и развитию тяжелых поражений печени, не только отягощающих состояние пациентов и не позволяющего продолжать лечение в ранее по избранной программе, но и прямо угрожающего жизни пациентов.

Поэтому риск реактивации вынуждает прекратить лечение онкологического заболевания или, как минимум, снизить его интенсивность, редуцируя дозы противоопухолевых препаратов (и ионизирующего излучения) и урежая частоту их введения (и облучения).

Очевидно, что такое изменение программ лечения неизбежно снижает эффективность лечения.

Во-вторых, нами установлено, что наличие у ОБ серологических маркеров инфицирования ВГВ и/или ВГС прямо коррелирует не только с частотой, но и выраженностью токсических проявлений и многих эффектов побочного действия ХТ.

Кроме того, было установлено существование корреляции между выявлением в крови ОБ названных маркеров инфицирования и частотой и выраженностью лучевых реакций, развивающихся при ЛТ.

И, в-третьих, в процессе проспективных наблюдений за больными различными онкологическими заболеваниями было обнаружено, что наличие этих же маркеров инфицирования коррелировало с менее благоприятным течением и прогнозом некоторых из этих заболеваний.

В частности, оказалось, что субклинически протекающие репродуктивные ВГВ- и ВГС-инфекции оказывали неблагоприятное влияние на непосредственные и отдаленные результаты консервативного лечения больных раком молочной железы, раком матки и ходжкинской лимфомы. И, хотя аналогичное влияние этих инфекций на течение других онкологических заболеваний пока не обнаружено, изложенное выше указывает на потенциальную способность этих инфекций, протекающих даже в субклинической форме, негативно влиять на течение, по крайней мере, некоторых онкологических заболеваний.

Вместе с тем, более детальное изучение характера влияния названных вирусных инфекций на течение перечисленных выше онкологических заболеваний позволило установить, что отмеченное выше влияние как на побочные эффекты лечения онкологических заболеваний, так и на течение этих заболеваний обусловлено двумя, по-видимому, не равноценными группами факторов.

Первая группа факторов обусловлена самими инфекционными процессами, вызванными ВГВ и ВГС, как таковыми. Действие этих факторов, скорее всего, опосредуется через иммунную систему, поскольку эти вирусы обладают иммунотропными свойствами, а их продолжительная репродукция закономерно сопровождается перестройкой иммунологической реактивности на иммунопатологический "лад" и, в итоге, ее ослаблением.

Вторая и, вероятно, наиболее важная, группа факторов обусловлена формирующейся на фоне течения этих инфекций, субклинической дисфункцией печени, условно названной нами "субклинической гепатопатией" (СКГ).

Поэтому важнейшим аспектом клинического значения этих инфекций следует признать их способность вызывать развитие у ОБ СКГ. Такая СКГ представляет собой компенсированное нарушение функции печени, обнаруживаемое у значительной части ОБ, инфицированных ВГВ и/или ВГС, но поддающееся идентификации только с помощью лабораторно-биохимических методов в форме повышения активности сывороточных аминотрансфераз, а в некоторых случаях и умеренной гипербилирубинемии.

СКГ выявлялись нами почти у половины ОБ, инфицированных только ВГВ, более, чем у половины ОБ, инфицированных только ВГС и у примерно 75% ОБ, одновременно инфицированных ВГВ и ВГС.

Теоретически оценивая возможное клиническое значение СКГ, следует подчеркнуть, что в основе СКГ, по-видимому, лежит функционально компенсированное повреждение (цитоллиз) гепатоцитов, не сопровождающимся развитием клинических признаков патологии печени, но проявляющееся в форме биохимических изменений крови и, в первую очередь, в повышении в крови активности "главных печеночных" ферментов - АлАТ и АсАТ.

В то же время, наличие у ОБ биохимических признаков СКГ косвенно указывает на то, что функциональные возможности (по меньшей мере, в отношении барьерной, дотоксицирующей и синтетической функций) печени наверняка могут оказаться сниженными. Это означает, что при дополнительных функциональных "нагрузках" на печень процесс повреждения гепатоцитов может обрести более интенсивный характер, а нарушения функций печени - более выраженный характер, вплоть до развития соответствующих клинических проявлений.

3. СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ ОБ. Основу клинической значимости этих инфекций формируют данные, указывающие на то, что их наличие у ОБ, даже при их субклиническом течении, может не только отягощать течение онкологических заболеваний и снижать качество жизни пациентов, но и ограничивать

современные возможности проведения противоопухолевого лечения (хирургического, лекарственного и лучевого), а в некоторых случаях, препятствовать его проведению, вообще.

Поэтому ОБ, инфицированные ВГВ и/или ВГС должны считаться особым, в клиническом отношении, контингентом пациентов, которые нуждаются в строго индивидуализированном подходе при планировании и проведении хирургических операций (ХО) и применении консервативных методов противоопухолевого лечения - ХТ и ЛТ.

В то же время, приняв во внимание результаты многолетнего наблюдения за инфицированными этими вирусами больными различными ЗО, можно считать, что степень клинической значимости факта инфицированности, в первую очередь, предопределяется степенью вовлечения в патологический процесс именно печени.

В силу этого перед решением клинических задач, связанных с оценкой перспектив применения того или иного метода противоопухолевого лечения и, главное, с выбором общей стратегии лечения и проведении мероприятий по поддерживающей терапии всех ОБ, у которых выявлены серологические и/или молекулярные маркеры инфицирования ВГВ и/или ВГС, целесообразно разделить на 3 категории, указанные в таблице.

Таблица. Клинически значимые категории ОБ, у которых выявлены специфические маркеры инфицирования ВГВ и/или ВГС

Категории ОБ	Критерии выделения клинических категории ОБ
1-я категория	Наличие клинических признаков гепатита (желтухи, интоксикации и др.)
2-я категория	Наличие только умеренной гипербилирубинемии и/или повышения активности АлАТ, АсАТ и ГГТ
3-я категория	Отсутствие клинических признаков гепатита и биохимических признаков дисфункции печени

Судя по результатам наших клинко-лабораторных наблюдений за такими ОБ, доли этих категорий ОБ соотносились между собой примерно как - 1 : 25 : 24.

Именно определение принадлежности каждого из ОБ к одной из этих клинических категорий имеет важное практическое значение, поскольку тактика ведения этих пациентов (включая оценку возможности применения для их лечения основных методов лечения) строиться индивидуально исходя именно из того, к какой из этих категорий отнесен данный пациент.

4. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ОБ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ.

Проблема широкого распространения ВГВ- и ВГС-инфекций среди ОБ особенно важна для отделений хирургического профиля. Поэтому при поступлении ОБ в такие отделения, особое внимание должны быть обращено на два важнейших аспекта ведения таких больных: 1) необходимость обеспечения эпидемиологической безопасности врачей и медицинского персонала и его защиты от заражения при проведении ХО и других инвазивных манипуляций и 2) выбор рациональной клинической тактики ведения ОБ, которым показана та или иная ХО.

На важность обеспечения безопасности медицинского персонала хирургических отделений указывают 3 обстоятельства.

1. Поскольку ВГВ и ВГС распространяются, в основном, гемоконтактным (парентеральным) путем, роль основных факторов их передачи играют кровь и некоторые другие биологические жидкости, по сути представляющие собой физиологические дериваты крови.

2. Врачи и другой персонал хирургических отделений в процессе выполнения ХО и разнообразных инвазивных манипуляций имеют непосредственный и более частый, нежели персонал подразделений иного профиля, контакт с кровью и загрязненными ею медицинскими инструментами.

3. Любая ХО, равно как и переливание крови и ее компонентов, всегда таят в себе угрозу инфицирования пациентов, а при неосторожном проведении этих процедур и/или в силу непредвиденных (случайных) обстоятельств - и для прочего медицинского персонала.

В силу этих обстоятельств в хирургических отделениях риск реализации гемоконтактного пути инфицирования очень высок, что ставит врачей и персонал таких отделений в положение лиц, подвергающихся высокому риску заражения ВГВ и/или ВГС от своих инфицированных пациентов.

Именно поэтому медицинский персонал хирургических отделений выделяется в самостоятельную в эпидемиологическом отношении группу медицинских работников, отличающуюся наиболее высоким риском парентерального инфицирования, а ГВ и ГС считаются самым распространенным профессиональным заболеванием хирургов, вообще. Именно поэтому в таких отделениях важное значение приобретает охарактеризованный выше комплекс мер, направленных на минимизацию риска инфицирования врачей и медицинского персонала.

Конкретизируя предусмотренные с этой целью профилактические мероприятия применительно к хирургическим отделениям надо иметь ввиду ряда особенностей их реализации в таких отделениях.

У больных, у которых выявлены anti-HCV (и/или HBsAg) и которым предстоят плановые ХО, должно определяться наличие в крови молекулярных маркеров, подтверждающих репродукцию вирусов, а также их концентрации ("вирусной нагрузки").

Выявление высокой вирусной "нагрузки" должно становиться поводом для предупреждения хирургов о необходимости особо тщательного соблюдения всех возможных мер предосторожности, позволяющих минимизировать риск их инфицирования.

Более того, может быть рассмотрен вопрос о целесообразности назначения таким ОБ непосредственно за 2 недели перед ХО кратковременного (двухнедельного) курса противовирусной терапии, которая снизила бы уровень виремии в крови, а значит и уменьшила риск интраоперационного инфицирования медицинского персонала. На значении такой терапии мы остановимся ниже, в разделе 9.

И, наконец, не меньшую обеспокоенность вызывает и неоднократно документированная возможность заражения больных от медицинских работников - имеются данные о том, что инфицированные хирурги могут заражать своих пациентов с частотой до 5% случаев.

Поэтому во всех хирургических отделениях должно быть принято за правило обязательное обследование крови на HBsAg и anti-HCV всего медицинского персонала как в момент принятия на работу, так и последующее регулярное обследование его не реже одного раза в год - в ряде развитых стран выявление ВГВ- или ВГС-инфекций у лиц из медицинского персонала любого отделения хирургического профиля становится основанием для отстранения их от работы и перевода в подразделения терапевтического профиля.

Выбор рациональной тактики ведения инфицированных ОБ, нуждающихся в хирургическом лечении, требует определенных пояснений.

Госпитализация в хирургический стационар ОБ, инфицированных ВГВ и/или ВГС и нуждающихся в оперативном лечении, в первую очередь, ставит перед врачом вопрос о том, могут ли эти пациенты без особого риска подвергаться ХО?

Постановка этого вопроса вполне закономерна, поскольку проведение наркоза и ХО у пациентов с гепатоцеллюлярной дисфункцией всегда сопряжено с повышением риска развития ряда послеоперационных осложнений. Анализ и обобщение результатов наших наблюдений привели нас к заключению о том, что этот вопрос должен решаться в каждом конкретном случае и только в зависимости от клинко-патогенетической формы инфекции, которая предопределяет к какой из указанных выше категорий отнесен данный пациент.

ОБ, отнесенные к 1-й категории, могут подвергаться ХО только в тех случаях, когда отказ от ХО прямо угрожает их жизни и только при условии, если вероятность получения терапевтического эффекта от экстренно выполненной ХО перевешивает риск ее возможных последствиями для пациента. Вместе с тем, даже в таких случаях решение о назначении ХО должно быть согласовано с анестезиологом.

ОБ, отнесенные ко 2-й категории нуждаются в специальном подходе - наличие у них биохимических признаков СКГ должно рассматриваться в качестве потенциального фактора, способного негативно повлиять на течение послеоперационного периода.

Согласно результатам наших наблюдений, наличие у ОБ в период до ХО биохимических признаков СКГ может привести к умеренному увеличению кровотоочности тканей и среднего

объема кровопотери, а также продолжительности лимфореи и частоты побочных эффектов наркоза. В послеоперационном периоде у таких ОБ отмечалось: 1) снижение частоты заживления раны первичным натяжением; 2) присоединение вторичных инфекций и 3) повышение частоты случаев усугубления гепатоцеллюлярной дисфункции, имевшейся у них до ХО.

Эти данные указывают на то, что решение о целесообразности проведения ХО у таких ОБ в каждом конкретном случае должно приниматься с учетом не только результатов лабораторных исследований, но и всего комплекса клиничко-лабораторных данных о пациенте. При этом у каждого пациента ожидаемый эффект от планируемой ХО обязательно должен тщательно соотноситься с риском возможных интра- и послеоперационных осложнений. Во всех подобных случаях целесообразность проведения ХО должна оцениваться с участием терапевта-гастроэнтеролога.

В случаях же, когда ХО является плановой и может быть отсрочена, можно попытаться назначить пациенту гепатотропные препараты с различными механизмами действия, с тем, чтобы улучшить предоперационное состояние печени и, соответственно, ослабить негативное влияние на нее наркоза и самого вмешательства. Тактика этого подхода будет рассмотрена ниже, в разделе 8 нашей лекции.

ОБ, отнесенные к 3-й категории, по клиническим показаниям могут подвергаться ХО без особых ограничений. Иначе говоря, наличие у ОБ гепатотропных вирусных инфекций, протекающих без биохимических признаков СКГ, не является противопоказанием для применения у этих больных хирургического метода лечения.

5. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ХИМИОТЕРАПИИ. Как известно, ХТ на том или ином этапе лечения проводится подавляющему большинству ОБ. Поскольку часть последних инфицирована ВГВ или/и ВГС, врачу часто приходится решать вопрос о возможности проведения таким больным ХТ.

Давно известно, что клинически манифестные формы гепатитов любой этиологии из-за угрозы отягощения гепатоцеллюлярной дисфункции и развития на их фоне печеночной недостаточности рассматриваются как серьезные, а порой и непреодолимые препятствия для проведения им ХТ.

Поэтому инфицированные ВГВ или ВГС ОБ, имеющие клинические признаки острого или хронического гепатита и сегодня включаются в группу пациентов, имеющих прямые противопоказания к назначению ХТ. Однако, как уже отмечалось, клинически манифестные формы ГВ и, особенно, ГС, у ОБ встречаются довольно редко - намного чаще у них выявляются субклинические формы этих инфекций, при наличии которых однозначно решить вопрос о возможности назначения ХТ значительно сложнее. Последнее связано с двумя обстоятельствами.

Во-первых, такие формы инфекции могут сопровождаться развитием субкомпенсированной дисфункции печени, находящей выражение в наличии у таких больных биохимических признаков СКГ. ОБ с такими формами инфекций объединяются во 2-ю клиническую категорию.

Наличие лежащей в основе СКГ и даже полностью компенсированной дисфункции печени означает, что резервы детоксицирующей функции печени, скорее всего, снижены - в такой ситуации введение противоопухолевых препаратов (ПОП), абсолютное большинство которых гепатотоксичны, значительно возрастает риск усугубления дисфункции печени и обусловленного ею усиления учащения развития и усиления выраженности побочных токсических эффектов ПОП и развития печеночной недостаточности.

Во-вторых, в основе субклинических ВГВ- и ВГС-инфекций, даже в случаях когда они протекают без появления биохимических признаков СКГ, лежит репродукция вирусов в гепатоцитах. Считается, что низкая интенсивность их репродукции обусловлена двумя типами рестриктурирующих их механизмов: внутриклеточными молекулярно-генетическими и внеклеточными иммунологическими механизмами.

Назначение ПОП сопряжено с риском ослабления этих механизмов, тормозящих размножение вирусов из-за наличия у этих препаратов генотоксических и иммунодепрессивных свойств. Поэтому ослабление этих механизмов может привести к реактивации вирусов - резкому увеличению интенсивности репродукции вирусов в гепатоцитах

и нарастанию гепатоцеллюлярной дисфункции вплоть до развития печеночной недостаточности, угрожающей жизни пациента.

В наших наблюдениях было установлено, что при ХТ, проведенной по нескольким различным программам, у всех ОБ, у которых были выявлены серологические маркеры инфицирования ВГВ и/или ВГС, по сравнению с получившими лечение по тем же программам ХТ неинфицированными ОБ, отмечались более высокая частота развития токсических эффектов (главным образом, проявлявшихся в форме печеночной и гастроинтестинальной токсичности) ХТ и большая выраженность этих эффектов.

В то же время, частота и выраженность этих эффектов были несравненно выше у тех из ОБ, у которых имелись еще и биохимические признаки СКГ и, в частности, гипераминотрансфераземия, по сравнению с инфицированными ОБ, не имевшими повышения активности сывороточных аминотрансфераз и уровня билирубина в крови.

И, наконец, назначение ХТ инфицированным ОБ, у которых отсутствовали биохимические признаки СКГ привело к реактивации инфекций менее, чем в 1% случаев. На основании этих результатов был сделан вывод о том, что важнейшим фактором риска усиления побочного действия ХТ является наличие не столько субклинически протекающих гепатотропных вирусных инфекций, сколько признаков СКГ, которые, по сути, являются одной из форм "минимального" гепатита на стадии полной функциональной компенсации дисфункции печени.

Исходя из этого были сформулированы общие рекомендации, которые следует принимать во внимание при решении вопроса о назначении ХТ ОБ, у которых выявлены маркеры инфицирования ВГВ и ВНС.

1. Назначение ХТ ОБ, относящимся к 1-й клинической категории, полностью противопоказано вплоть до исчезновения не только клинических, но и биохимических признаков патологии печени.

2. ОБ, относящиеся ко 2-й клинической категории, выделяются в особую группу больных, как пациентов, относительные противопоказания к проведению ХТ. ХТ таким пациентам может назначаться только в ситуациях, если: а) признаки СКГ выражены умеренно и б) отказ от ХТ прямо угрожает быстрым распространением опухолевого процесса.

При решении провести ХТ таким ОБ им должны назначаться минимальные дозы ПОП, причем при возможности выбора среди последних предпочтение всегда должно отдаваться ПОП с наименее выраженной гепатотоксичностью.

Кроме того, во всех случаях ожидаемый эффект ХТ у каждого пациента обязательно должен тщательно соотноситься с возможными тяжелыми побочными эффектами, а решение о проведении ХТ у таких ОБ в каждом конкретном случае должно приниматься с тщательным учетом не только результатов лабораторных исследований, но и всего комплекса клинико-лабораторных данных о пациенте.

При этом особую ценность приобретают результаты биохимических исследований, отражающих функциональное состояние микросомальных оксидаз печени и биохимической системы сопряженных с глутатионом ферментов, обеспечивающих детоксикацию свободно-радикальных соединений и, в том числе, токсических метаболитов ПОП.

3. ОБ, отнесенные к 3-й клинической категории, т.е. не имеющие биохимических признаков СКГ, могут получать ХТ практически без ограничений. Иными словами, наличие в крови специфических инфицирования ВГВ или ВГС не является серьезным препятствием для проведения им ХТ.

В то же время, теоретически существующий риск реактиваций гепатотропных инфекций у таких ОБ должен приниматься во внимание как довод в пользу назначения таким больным предпочтительно среднетерапевтических, а не высоких доз ПОП.

Потенциальная способность ВГВ- и ВГС-инфекций выступать в качестве факторов, ограничивающих возможности применения ХТ, указывает на необходимость разработки подходов, способных расширить возможности применения ХТ у нуждающихся в ней инфицированных ОБ путем снижения риска развития токсических эффектов ХТ и ее отдаленных последствий. Сегодня с этой целью могут использоваться три основных подхода: 1) целенаправленный подбор и использование для лечения таких ОБ наименее гепатотоксичных ПОП; 2) рациональная редукция доз введения ПОП и снижение интенсивности режимов проведения цикловой ХТ до приемлемого уровня и 3) лекарственная

премедикация ОБ, имеющих биохимические признаки СКГ. Последний подход более подробно охарактеризован ниже, в разделе 8.

6. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ОБ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ. В литературе представлены данные о том, что ЛТ ОБ, у которых имелся острый или хронический гепатит вирусной этиологии, способна вызвать не только отягощение клинического течения патологии печени, но и учащение и усиление выраженности общих лучевых реакций. В то же время, данные о влиянии ЛТ на субклинические инфекции, вызванные ВГВ и ВГС весьма ограничены; имеются лишь отдельные сообщения о том, что проведение ЛТ таким пациентам может приводить к реактивации ВГВ-инфекции.

Широкое распространение у ОБ именно таких форм этих инфекций ставит перед радиологом вопрос о том, могут ли эти пациенты подвергаться ЛТ без особого риска учащения развития и усиления выраженности лучевых реакций и осложнений ЛТ?

Между тем, вопрос о возможной роли субклинически протекающих ВГВ- и ВГС-инфекций в качестве фактора, способного влиять на частоту и выраженность типичных осложнений ЛТ и связанных с ней лучевых реакций до сих пор специально не исследован.

Именно поэтому при необходимости применения ЛТ у ОБ, в крови у которых выявляются HBsAg и/или anti-HCV у врача-радиолога возникают вполне понятные опасения по поводу более высокого риска развития у ОБ упомянутых последствий, которые могут усугубить состояние пациентов и негативно отразиться на течение основного заболевания.

Эти опасения должны быть признаны достаточно обоснованными в силу логических посылок, которые мы кратко охарактеризуем. Развитие лучевых реакций после ЛТ, как и ее осложнений обусловлено, главным образом, появлением в организме токсических свободно-радикальных соединений (включая сверхактивные формы кислорода), способных альтерировать биомолекулы и клетки (не только опухолевые, но и здоровые) и вести к развитию различных сдвигов в биохимическом гомеостазе. В этом отношении осложнения ЛТ не имеют принципиального отличия от побочного токсического действия большинства ПОП.

С одной стороны, при формально латентном течении вирусных инфекций, когда они не сопровождаются появлением даже биохимических признаков СКГ, обусловленное ЛТ появление в организме свободно-радикальных соединений может привести к изменению взаимоотношений клеток и вирусов и, в итоге, вызвать реактивацию таких инфекций и, соответственно, отягощение характера их течения.

С другой стороны, при наличии у инфицированных ОБ признаков СКГ следует ожидать наличия у них ослабления детоксицирующей функции печени и, в том числе, ее способности синтезировать глутатион, являющийся основным активным компонентом функционирующей в печени биохимической системы детоксикации свободно-радикальных веществ. Это означает, что у ОБ в признаками СКГ частота и выраженность лучевых реакций и осложнений ЛТ могут быть выше, чем у ОБ с сохраненной функцией печени.

Эти соображения побудили нас провести специальное клиническое наблюдение за группой ОБ, в котором исследовался характер зависимости частоты и выраженности лучевых реакций и осложнений ЛТ от наличия в крови у этих ОБ: 1) HBsAg и/или anti-HCV и 2) биохимических признаков СКГ.

Ретроспективный анализ полученных в этом наблюдении результатов и их обобщение показал, что частота регистрации типичных лучевых реакций и осложнений ЛТ у больных, имевших в крови HBsAg или anti-HCV, но не имевших биохимических признаков СКГ не имела существенных отличий от таковой у получивших такую же ЛТ неинфицированных ОБ из контрольной группы.

В то же время, у ОБ, в крови которых были выявлены HBsAg или anti-HCV и одновременно с этим биохимические признаки СКГ, частота регистрации лучевых реакций и осложнений ЛТ статистически устойчиво превосходила аналогичные показатели как у инфицированных больных, не имевших признаков СКГ, так и у неинфицированных больных из контрольной группы.

Полученные результаты позволили нам прийти к заключению о том, что важнейшим фактором риска развития лучевых реакций и осложнений ЛТ являлось наличие у ОБ не столько серологических маркеров инфицирования, сколько СКГ, которые по существу являлись одной

из форм "минимального" гепатита на стадии полной функциональной компенсации дисфункции печени.

Исходя из этой закономерности, можно сделать вывод о том, что обнаружение HBsAg и/или anti-HCV у нуждающихся в лучевом лечении ОБ, при отсутствии у них изменений биохимических показателей крови и, в первую очередь, повышения активности АлАТ и АсАТ не является серьезным препятствием для проведения им ЛТ или поводом для снижения интенсивности лечения.

Напротив, обнаружение у ОБ HBsAg и/или anti-HCV вместе с повышением активности aminotransferases должно рассматриваться как относительное противопоказание к проведению ЛТ.

Имея дело с такими пациентами, дать однозначный ответ на вопрос о возможности проведения им ЛТ достаточно трудно, поскольку наличие у них СКГ указывает на высокую вероятность наличия у них нарушения детоксицирующей и барьерной функций печени, что может повысить риск развития более выраженных побочных эффектов ЛТ. Поэтому, при необходимости проведения ЛТ таким пациентам следует заранее продумывать все существующие возможности снижения риска развития лучевых реакций и осложнений и, в том числе, использование до начала ЛТ короткого курса гепатотропной терапии препаратами с различными механизмами действия, направленного на улучшение функционального состояния печени.

На основе сделанных выводов стало возможным сформулировать следующие рекомендации.

1. ОБ, относящиеся к 1-й клинической категории, должны считаться пациентами, имеющими абсолютные противопоказания для проведения ЛТ.

2. ОБ, относящимся ко 2-й клинической категории, ЛТ может назначаться лишь в ситуациях, если: а) признаки СКГ выражены умеренно или б) отказ от ЛТ прямо угрожает быстрым распространением опухолевого процесса и развитием локальных осложнений, связанных с нарастаем массы или объема ЗО.

И если решение провести ЛТ принято, то таким ОБ им должны назначаться минимальные (но терапевтически целесообразные) дозы облучения по программам, при которых риск развитие общих лучевых реакций наиболее низок.

Кроме того, при подготовке таких ОБ к ЛТ вполне обоснован подход, предполагающий проведение короткого курса гепатотропной терапии до начала ЛТ и между ее отдельными курсами по программам, описанным ниже, в разделе 8.

3. ОБ, отнесенные к 3-й клинической категории, могут получать ЛТ практически без ограничений. В то же время, как и при ХТ, теоретически существующий риск реактиваций гепатотропных инфекций должен приниматься во внимание как довод в пользу назначения таким ОБ предпочтительно наименее интенсивных программ облучения.

7. ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕДСТВИЙ СКГ У ИНФИЦИРОВАННЫХ ОБ. Учитывая, что проведение ХТ или/и ЛТ у ОБ, инфицированных ВГВ или ВГС, может сопровождаться более частыми побочными эффектами лечения и осложнений, обусловленными в основном наличием СКГ у этих ОБ, возникает вопрос о возможности профилактики этих нежелательных последствий применения противоопухолевого лечения.

Как уже упоминалось, одним из наиболее доступных подходов к такой профилактике является рациональное использование до начала хирургического или консервативного лечения короткого курса премедикации таких больных, направленный на улучшение функционального состояния печени.

Опыт наших клинических наблюдений показал, что такая премедикация может оказаться достаточно эффективной при рациональном использовании до начала противоопухолевого лечения нескольких гепатотропных препаратов с различными механизмами действия.

Такой подход во многих случаях позволял заметно улучшить и, даже, нормализовать биохимические показатели крови, отражающие функциональное состояние печени и, соответственно, в дальнейшем ослабить негативное влияние на нее ХТ и ЛТ.

Поэтому применение этого подхода облегчало проведение лечения (как ХТ, так и ЛТ) в полном, или близком к нему, объеме и способных предотвратить или, по крайней мере, значительно снизить риск, развития острой печеночной недостаточности.

Сравнение использованных с этой целью нескольких групп гепатотропных препаратов показало, что наилучший терапевтический эффект обеспечила комбинация из 3 препаратов: 1) индуктора активности монооксидаз печени; 2) препарата, содержащего силимарина и 3) урсодезоксихолевой кислоты.

Индукторы активности монооксидаз печени, например, зиксорин, обеспечивают ускорение процессов детоксикации эндогенных метаболитов и ксенобиотиков и, тем самым, ослабление их воздействия на гепатоциты.

Препараты, содержащие силимарин, обладают мембраностабилизирующим действием и активируют репаративные процессы в печени и улучшают микроциркуляцию в ее тканях. Кроме того, они препятствуют деструкции гепатоцитов при воздействии на печень гепатотоксических агентов.

Препараты урсодезоксихолевой кислоты, наряду с умеренно выраженным желчегонным действием (последнее облегчает удаление из печени частично или полностью "биотрансформированных" продуктов или экскретируемых в химически неизменной форме ксенобиотиков), оказывают многокомпонентное гепатотропное действие.

В частности, в наших наблюдениях было показано, что назначение даже 2-х недельного курса лечения комплексом названных выше трех препаратов инфицированным ОБ с признаками СКГ позволило эффективно снизить выраженность клинико-лабораторных проявлений дисфункции печени, а у части пациентов даже полностью нормализовать важнейшие изменившиеся биохимические параметры крови.

С этой же целью оправдано применение витаминов и, в первую очередь, витаминов С, А и Е, обладающих антиоксидантными свойствами, а также лекарственных средств, стимулирующих регенераторные процессы в изменении печени (солкосерил, актовегин и др.), а также гептрала (адеметионина), обладающего рядом ценных гепатотропных свойств.

8. МЕСТО ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТОВ В И С В ЛЕЧЕНИЯ ОБ. Широкое распространение ВГВ- и ВГС-инфекций среди ОБ и их потенциальная способность не только негативно влиять на клиническое течение некоторых онкологических заболеваний и, но и главное, ограничивать современные возможности адекватного лечения этих заболеваний ставит перед онкологами ряд достаточно сложных задач.

Во-первых, клинически манифестные формы ГВ и ГС у ОБ являются абсолютным противопоказанием для проведения не только ХО, но и ХТ и ЛТ основного заболевания. Поэтому наличие ГВ или ГС у ОБ лишает их возможности получить адекватное лечение по поводу основного (онкологического) заболевания.

Во-вторых, ныне существующие возможности гепатотропной терапии, пригодной для лекарственной профилактики клинических последствий СКГ у ОБ пока ограничены и позволяют полностью предотвратить неблагоприятное влияние дисфункции печени на частоту и выраженность побочных токсических эффектов ХТ и общих лучевых реакций при ЛТ. Поэтому выявление у ОБ признаков даже умеренно выраженной СКГ вынуждает онколога решать задачу по изменению тактики лечения основного заболевания и использовать менее интенсивные программы и режимы лечения, что неизбежно снижает его эффективность.

В-третьих, ГВ и частично ГС являются иммунозависимыми заболеваниями, а наличие этих заболеваний у ОБ существенно ограничивает возможности применения иммуномодуляторов, назначаемых не только для стимуляции приобретенного противоопухолевого иммунитета у ОБ, но и для восстановления супрессии иммунологических показателей, вызванной иммунодепрессивным действием ХТ и частично ЛТ.

В-четвертых, существует риск реализации потенциальной способности гепатотропных вирусных инфекций негативно воздействовать на развитие онкологических заболеваний, что ставит вопрос о заблаговременной профилактике такого действия этих инфекций.

В силу перечисленных соображений выявление у ОБ специфических маркеров инфицирования ВГВ или/и ВГС должно становиться поводом для обсуждения вопроса о целесообразности применения у этих пациентов этиотропной (противовирусной) терапии ГВ или ГС.

Проблема применения средств для противовирусной терапии ОБ, инфицированных ВГВ или ВГС весьма обширна и может быть рассмотрена лишь в отдельной лекции.

Вместе с тем, здесь отметим, что с этой целью уже сегодня успешно применяются лекарственные препараты на основе альфа-интерферонов человека и их рекомбинантных аналогов. Использование этих препаратов для лечения ОБ может считаться оправданным еще и потому, что эти препараты, уже нашли применение при лечении ряда онкологических заболеваний (рак почки, меланома, неходжкинские лимфомы и др.) в качестве ПОП. Вместе с тем, эти препараты обладают некоторыми побочными эффектами, которые ограничивают их применение в онкологической клинике.

Этих побочных эффектов лишен другой высокоэффективный противовирусный препарат - тимозин-альфа1, который также применяется для лечения некоторых онкологических заболеваний. Однако, накопленный опыт применения этого препарата все еще ограничен.

И, наконец, для лечения ГВ и ОБ находят применение и препараты на основе аналогов нуклеозидов (прежде с этой целью использовался ламивудин, а сегодня и ряд других более эффективных препаратов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Среди ОБ, находящихся в профильных клинических учреждениях широко распространены инфекции, вызванные ВГВ и ВГС, что требует соблюдения врачами и прочим медицинским персоналом особых мер предосторожности и проведения в таких стационарах комплекса противоэпидемических мероприятий.

Учитывая широкое распространение среди ОБ инфекций, вызванных ВГВ и ВГС и высокую частоту развития на их фоне субклинически протекающих нарушений функций печени своевременное выявление этих инфекций, как и субклинических дисфункций печени, является важной клинической задачей.

С целью своевременного выявления названных вирусных инфекций и биохимических признаков субклинических дисфункций печени все госпитализируемые ОБ должны проходить обязательное лабораторное обследование, включающее определение в крови HBsAg, anti-HCV, а также определение активности АлАТ, АсАТ, ГГТ и концентрации билирубина в крови.

Все ОБ, у которых обнаружены HBsAg и/или anti-HCV или даже умеренно выраженные биохимические признаки СКГ должны проходить углубленное клинико-инструментальное и лабораторное обследования.

Результаты этих исследований позволяют более объективно определить состояние гомеостаза и до начала лечения объективно оценить перспективы эффективности планируемого лечения, а также степень риск развития осложнений и побочных токсических проявлений ХТ и ЛТ, с тем, чтобы обеспечить максимальную индивидуализацию предполагаемого лечения.

При планировании стратегии и тактики лечения ОБ, у которых выявлены HBsAg или/i anti-HCV, должны выделяться в особую группу пациентов, терапия которых должна строиться на строгом соблюдении принципа индивидуализации и, в прямой зависимости от клинико-патогенетической формы течения у них ВГВ- и ВГС-инфекций.

При выборе, назначении и проведении таким ОБ любого типа терапии во всех случаях предпочтение должно отдаваться тем методам и программам, применение которых сопровождаются наименьшей частотой развития побочных эффектов лечения, а результаты применения которых наименее подвержены неблагоприятным влияниям, связанным с субклиническими нарушениями функций печени.

В случаях когда лечение приходится проводить ОБ, имеющим биохимические признаки нарушений функции печени, т.е. в ситуации, когда повышен риск развития побочных эффектов лечения, на повестку должны быть поставлены вопросы о целесообразности проведения лекарственной профилактики таких эффектов, а также противовирусного лечения таких пациентов.

XRONIKA

16 iyun 2011-ci il Azərbaycan Respublikası Prezidentinin sərəncamı ilə Azərbaycan səhiyyəsinin inkişafında xidmətlərinə görə Məmmədov Murad Giyas oğluna Azərbaycan Respublikasının “Əməkdar Həkim” fəxri adı verilib

16 iyun 2011-ci il Azərbaycan Respublikası Prezidentinin sərəncamı ilə Azərbaycan səhiyyəsinin inkişafında xidmətlərinə görə Hüseynova Rufa Abdul qızı Azərbaycan Respublikasının “Tərəqqi” medalı ilə təltif olunub

"AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA VƏ HEMATOLOGIYA JURNALI"NA QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR

"Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı"nda kliniki, eksperimental, nəzəri onkologiyanın, tibbi radiologiyanın və hematologiyanın aktual məsələlərinə həsr olunmuş azərbaycan, rus və ingilis dillərində orijinal məqalələr, qısa məlumatlar və redaktora məktublar dərc olunur. Bundan başqa, jurnalda onkologiya və hematologiya məsələlərinə aid elmi icmallar (redaksiya heyətinin sifarişi ilə) dərc olunur. Redaktora məktublar ancaq ingilis dilində qəbul edilir və resenziya olunmur: onların məzmununa məsuliyyəti bütövlükdə müəllif özü daşıyır.

1. Məqalələrin və qısa məlumatların əlyazmaları A4 formatlı kağızda 1 nüsxədə aşağıdakı şərtləri nəzərə alaraq çap olunmalıdır: interval –1,0; vərəqin sol tərəfində - 3,2 sm, sağ tərəfində –1,8 sm, aşağı tərəfində – 2,8 sm, yuxarı tərəfində – 2,3 sm boş sahə saxlanılır. Hər səhifədə sətirlərin sayı 55-dən artıq olmamalıdır. Əlyazmaların həcmi ədəbiyyat siyahısı ilə birgə orijinal məqalələr üçün 8 səh., qısa məlumatlar üçün – 3 səh., redaktora məktub üçün isə - 40 sətirdən artıq olmamalıdır.

Məqalənin birinci səhifəsində məqalənin adı (böyük hərflərlə), müəlliflərin inisialı və soyadı, müəssisə və nazirliyin adı, şəhər göstərilir.

2. İfadə dəqiq, uzun girişlərsiz və təkrarlırsız 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 mötərizədə verilir. Bütün ixtisas və şərhlər mətnə girdə mötərizədə verilir. Formullar ya çap, ya da əlyazma şəklində olmalıdır.

İşlənən rəqəm materialını kiçik cədvəl şəklində vermək olar. İllüstrasiyaların (qrafik, diaqramma, foto və şəkil) ümumi həcmi 160x160 mm ölçülü kvadrat sahədən artıq olmamalıdır.

3. Ədəbiyyat siyahısı məqalənin mətnindən dərhal sonra verilir. Mənbələr əvvəl azərbaycan və rus, sonra isə – qərbi avropa dillərində birinci müəllifin soyadını əlifba sırası ilə göstərməklə çap olunur. Ancaq birinci üç müəllifin inisialı və soyadı göstərilir (müəlliflərin sayı üçdən çox olduğu halda onlar "və b." ya "et al." işarələri ilə əvəz olunur). Jurnalda dərc olunan məqalələrin adı tam göstərilir. Sonra mənbələrin adı (jurnal, monoqrafiya, topla və s.), onların buraxılış məlumatları, birinci və sonuncu səhifələri göstərilir. Dissertasiyalara istinadlar gətirmək düzgün deyil. Redaktora məktubda ədəbiyyata istinad 2 dənədən artıq olmamalıdır.

4. Redaksiya heyətinə əlyazmanın 2 nüsxəsi, kompyuter disketi (material Windows operasion sistemində Times New Roman şrifti ilə – rus, ingilis və azərbaycan variantları üçün; şriftin ölçüləri: mətn üçün 11, ədəbiyyat üçün – 9) və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. Ayri 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. Ayri vərəqdə verilən bütün müəlliflərin adı, atasının adı və soyadı, elmi dərəcələri və elmi adları, vəzifələri barədə məlumat redaksiyaya təqdim edilən məqaləyə əlavə olunmalıdır. Burada dəqiq ünvan və müəlliflərin biri ilə əlaqə saxlamaq üçün onun telefon nömrəsi də göstərilməlidir.

6. Redaksiya heyətinin çap olunan materialı, onun həcmindən asılı olmayaraq, qısaltmağa və onun üzərində düzəlişlər aparmağa səlahiyyəti var. Jurnalda qəbul olunmayan əlyazmalar müəllifə ancaq onun xahişi ilə qaytarıla bilər.

7. Jurnal müəlliflər tərəfindən elektron daşıyıcısınınlarında təqdim olunan versiyalar əsasında hazırlanır. Redaksiya heyəti müəlliflər tərəfindən yol verilən orfoqrafik səhvlərə və texniki hazırlanmasına məsuliyyət daşımır.

Əlyazma AZ 1012, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş., H.Zərdabi küçəsi, 79B, Milli onkolo-giya mərkəzinə göndərilməlidir

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В "АЗЕРБАЙДЖАНСКОМ ЖУРНАЛЕ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ"

В "Азербайджанском журнале онкологии и гематологии" на азербайджанском, русском или английском языках публикуются оригинальные статьи, краткие сообщения, письма редактору, а также научные обзоры (по заказу редакционной коллегии), посвященные актуальным вопросам клинической, экспериментальной, теоретической онкологии и медицинской радиологии, а также гематологии. Письма редактору принимаются только на английском языке и не рецензируются: ответственность за их содержание всецело лежит на авторах.

1. Рукописи статей и кратких сообщений должны быть напечатаны в 1 экземпляре на листах формата А4 с соблюдением условий: интервал - одинарный; поля: левое - 3,2 см, правое - 1,8 см, нижнее - 2,8 см, верхнее - 2,3 см и не более 55 строк на страницу. Объем рукописей, включающий указатель литературы, не должен превышать: для оригинальных статей - 8 стр., для кратких сообщений - 3 стр., для писем редактору - 40 строк.

На первой странице статьи пишутся: 1) название работы (печатается прописными буквами); 2) инициалы и фамилии авторов; 3) название учреждения и ведомства, город.

2. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных введений и повторов. Рекомендуется в тексте выделять рубрики: введение и цель работы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение и литература. Ссылки на цитируемую литературу в тексте даются в виде арабских цифр (в квадратных скобках), соответствующих номерам источников в указателе литературы. Все сокращения и пояснения в тексте даются в круглых скобках. Формулы должны быть либо полностью напечатаны, либо полностью вписаны от руки.

Цифровой материал работ можно представлять в виде небольшой таблицы. Общий объем иллюстраций (графики, диаграммы, фотографии и рисунки) не должен превышать квадратного поля размером 160x160 мм.

3. Указатель литературы печатается сразу после текста статьи. Источники приводятся в алфавитном порядке по фамилии первого автора: сначала на азербайджанском и русском, затем - на западно-европейских языках. Указываются фамилии и инициалы только первых трех авторов (если авторов более трех, то остальные авторы заменяются обозначением «и др.» или «et. al.»). Название журнальных статей приводится полностью. Далее указываются названия источника (журнал, монография, сборник и т.д.) и его выходные данные, а также номера первой и последней страниц. Ссылки на диссертации не допускаются. Письма редактору могут иметь до 2-х ссылок на литературу.

4. В адрес редколлегии высылаются экземпляры рукописей, компьютерные дискеты с материалами (набранными в операционной системе Windows, шрифт **Times New Roman** - для русского, английского азербайджанского вариантов; размер шрифта: 11 - для текста и 9 - для литературы) и сопроводительное письмо учреждения. На отдельном листе представляется краткое резюме (объем - до 10 строк) на английском языке, если работа написана на азербайджанском или русском языках, и название работы и фамилии авторов на азербайджанском и русском языках, если работа написана на английском языке. Направляемая в редакционную коллегию рукопись должна быть подписана всеми авторами.

5. К статье должен быть приложен лист с указанием фамилии, имени и отчества всех авторов, их ученых степеней и званий и занимаемых должностей. Здесь же приводится точный почтовый адрес и номер телефона, по которому можно связаться с одним из авторов.

6. Редколлегия сохраняет за собой право сокращать публикуемые материалы независимо от их объема. Не принятые в журнал рукописи возвращаются авторам только по их просьбе.

7. Журнал верстается по версиям, предоставленным авторами на электронных носителях. За орфографию рукописи и техническое оформление редакционная коллегия ответственности не несет.

Рукопись направлять по адресу: AZ 1012, Азербайджанская Республика, г.Баку, ул.Г.Зардаби, 79В, Национальный центр онкологии.

M Ü N D Ə R İ C A T – C O N T E N T S – O Г Л A B Л E Н И Е

ICMALLAR - REVIEWS - ОБЗОРЫ

Наследственная предрасположенность к злокачественным опухолям
Алиев Д.А., Мамедов М.К.....3

Причины неэффективности химиотерапии злокачественных опухолей и пути ее преодоления
Зейналов Р.С., Мусаев И.Н.....9

ORIJNAL MƏQALƏLƏR - ORIGINAL ARTICLES - ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Скрининг рака предстательной железы: современный взгляд и состояние проблемы в Азербайджане
Гулиев Ф.А., Али-заде А.М., Мусаев Т.Н.....17

Azərbaycan Respublikası və şimal-şərq regionu rayonlarında qida borusu xərçəngi ilə xəstəliyin bəzi statistik göstəriciləri
Əbdürrəhimov A.R.....21

Профилактика и ранняя диагностика заболеваний молочной железы
Ватанха В.С.....25

Реакции и осложнения после радиотерапии у больных раком пищевода
Исаев И.Г., Аскерова Л.Н., Насирова Г.Г.....31

Плейотропность биологической активности тимозина-альфа 1 как основа терапевтической эффективности задаксинапри онкологических и инфекционных заболеваниях
Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов Г.М., Сафарова С.М.....34

Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у живущих в Азербайджане больных бета-талассемией
Таги-заде Р.К., Азимова А.А., Алифаттахзаде С.А., Мамедов М.К.....37

Внебольничная пневмония у лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких: выбор антибактериальной терапии
Садыгов А.С., Мамедов Дж.Т., Багирзаде А.А., Аббасалиева К.Т.....40

İnstrumental müayinələr zamanı böyrəküstü vəzilərin ölçülərinin anatomik ölçülərlə müqayisəli təhlili
İmamverdiyev S.B., Astanov Y.M., Qasimov E.C.....44

Сравнительная оценка способов иммуномоделирующей терапии у больных с перитонитом и тромбгеморрагическим синдромом
Гасанов Ф.Д.....48

QISA MƏLUMATLAR - BRIEF COMMUNICATIONS - КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Сравнительное изучение показателей общей и безрецидивной выживаемости у больных раком молочной железы с рецепторным статусом ER-PR-HER-2+ при различных вариантах адъювантной химиотерапии

Алиев Д.А., Джафаров Р.Д., Наджафов Т.А., Зейналов Р.С., Рагимова С.Э., Ализаде Ф.Ш.
Меджидова Л.А., Джавадов Р.В., Османов Ш.Ш.....57

Uşaqlıq boynu xərcənginin skriningi

Mərdanlı F.A., Aliyev Ş.A., Nadirova T.Ə, Mədədova V.M.....59

Оценка ранних результатов эндоскопического удаления гигантских аденом толстой кишки

Гаджиев А.Р.....61

Davamlı uşaqlıq qanaxmalarında endometriyanın ablasiyasının effektivliyi

Aliyev Ş.A., Əliyeva G.A.....63

Экстракт ункарин, как средство поддерживающей терапии в онкологии

Меньшикова Е.П., Корниенко А.И., Малышев С.Н.....65

Протоколы диагностики и лечения нелактационного мастита.

Пирвелиев В.В , Спесивцев Ю.А., Любимов М.В.....69

REDAKTORA MƏKTUBLAR – LETTERS TO EDITOR – ПИСЬМА РЕДАКТОРУ71

MÜHAZIRƏLƏR – LECTURES - ЛЕКЦИИ

Вирусные гепатиты В и С в онкологической клинике: стратегия и тактика ведения больных, инфицированных вирусами гепатитов В и С

Мамедов М.К.....72

XRONİKA.....84

Əlyazmaların tərtib edilməsi haqqında qaydalar.....85

Правила оформления рукописей86