

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

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

Четверть века назад было впервые описано тяжелое заболевание - синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), среди клинических проявлений которого важное место принадлежало злокачественным опухолям (ЗО) [4]. За эти годы стало очевидным, что в борьбе с этим недугом важная роль должны быть отведена и онкологам.

Более пятнадцати лет назад, когда Национальный центр онкологии (в то время Республиканский онкологический научный центр) оставался в числе разработчиков Комплексной научной программы АН СССР, АМН СССР и Министерства здравоохранения СССР по изучению проблемы СПИД, нами в журнале "Вопросы онкологии" был опубликован первый в бывшем СССР научный обзор, посвященный онкологическим аспектам СПИД и инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1,2].

С тех пор многое в проблеме взаимосвязи онкологических заболеваний и инфекции, вызванной ВИЧ (ВИЧ-инфекции), изменилось, а представления о патогенезе и клинико-терапевтических особенностях ВИЧ-ассоциированных ЗО заметно расширились.

На смену представлению о связи ВИЧ-инфекции только с саркомой Капоши (СК) и лимфомами (ЛФ) пришло понимание того, что с этой инфекцией могут быть ассоциированы и другие ЗО. Более того, оказалось, что прежние оценки относительного онкологического риска у ВИЧ-инфицированных лиц оказались ниже реальных - частота возникновения некоторых из ЗО у них, по сравнению с общей популяцией населения, оказалась значительно выше ранее предполагаемой.

Так, согласно современным представлениям, среди ВИЧ-инфицированных лиц, по сравнению с общей популяцией, ЗО регистрируются чаще: СК - почти в 100 тысяч раз, первичная ЛФ головного мозга - в 3 тыс раз, ЛФ Беркита - в 1 тыс раз, В-клеточные неходжкинские ЛФ - в 60-120 раз, лейкозы - в 11 раз, ходжкинские ЛФ - почти в 8 раз, рак шейки матки и прямой кишки - в 4-10 раз, саркомы мягких тканей - в 7 раз, миеломная болезнь - в 4-5 раза и рак легкого и рак молочной железы - в 2-3 раза [18,30].

Доля ЗО, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, в общем балансе онкологической заболеваемости продолжает неуклонно расти, что существенно повышает не только научную, но и клиническую значимость ВИЧ-инфекции для онкологов [15,21,22].

Эта проблема уже двадцать лет неизменно обсуждается на всех крупных международных онкологических форумах, а в издаваемые в последние годы руководства по онкологии все чаще включаются, хотя и не большие по объему, разделы, посвященные клинической характеристике ЗО, наиболее часто выявляемых на фоне ВИЧ-инфекции. Уже обсуждается вопрос о целесообразности включения формы "онко-СПИД" в классификацию ВИЧ-инфекции и самостоятельного раздела, посвященного ВИЧ-ассоциированным ЗО, а также в учебную программу первичной специализации онкологов и повышения их квалификации [10,11].

Между тем, учебная литература, содержащая информацию о таких ЗО, к сожалению, все еще остается ограниченной, а информированность онкологов в этой области – неудовлетворительной [26].

Все эти обстоятельства побудили нас вернуться к указанной проблеме и попытаться в данном обзоре кратко, в свете существующих сегодня представлений и на основе опыта, накопленного за четверть века изучения ВИЧ-инфекции, охарактеризовать патогенетические и клинико-терапевтические особенности онкологических заболеваний, наиболее тесно ассоциированных с ВИЧ-инфекцией.

В первую очередь, рассмотрим вопрос о природе взаимосвязи ЗО и ВИЧ-инфекции и патогенез ВИЧ-ассоциированных онкологических заболеваний.

Несмотря на принадлежность к семейству ретровирусов и таксономическую близость к онкогенным для человека лимфотропным вирусам HTLV-1 и HTLV-2, в настоящее время ВИЧ не относится к числу "классических" онкогенных вирусов - в его геноме не выявлены какие-либо участки, обладающие прямой онкогенной активностью, а экспериментально доказать наличие у него и у его белков трансформирующей активности не удалось [3,29].

В то же время, ВИЧ, как и другие ретровирусы, способен "внедрять" ДНК-копию своего генома в геном клетки. Это указывает на то, что теоретически ВИЧ может проявить онкогенные свойства посредством одного из двух механизмов [28].

Первый из них может реализоваться за счет какого-либо молекулярного промотора, находящегося в составе интегрируемой части ДНК-копии генома ВИЧ и способного "включить" транскрипцию одного из клеточных протоонкогенов, гиперэкспрессия которого может оказаться причиной трансформации клетки. Сегодня считается, что наиболее вероятным кандидатом на эту роль является ген, обозначенный символом "tat" - продукт его экспрессии рассматривается как важнейший потенциальный инициатор "превращения" протоонкогенов в функционирующие онкогены и, соответственно, процесса трансформации клеток. Не исключено также, что аналогичную роль могут играть и некоторые другие участки генома ВИЧ [5].

В основе второго механизма могут лежать последствия инсерционных мутаций, формирующихся при встраивании ДНК-транскрипта вирусной РНК в ДНК клетки и сопровождающихся случайным повреждением какого либо гена-супрессора (антионкогена) в клеточном геноме.

Однако, ни первый, ни второй механизмы не дают удовлетворительного ответа на вопрос о том, почему на фоне ВИЧ-инфекции чаще всего возникают именно СК и ЛФ, а не другие ЗО.

Прежнее представление о том, что ЗО, возникающие у ВИЧ-инфицированных лиц, представляют собой вторичные онкологические заболевания, частота развития которых возрастает на фоне обусловленной ВИЧ иммунологической недостаточности и, в частности, депрессии естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР), до сих пор не утратило своего теоретического значения [8].

Факт депрессии ЕПР у ВИЧ-инфицированных лиц подтверждается результатами многочисленных исследований, демонстрирующих наличие дисфункций макрофагов и, главное, заметное снижение функциональной (цитотоксической в отношении аллогенных и, в том числе, опухолевых клеток) активности естественных киллерных клеток (ЕКК), являющихся важнейшими эффекторными иммунными клетками, обеспечивающими ЕПР и уничтожающими постоянно возникающие в организме аномальные и, в том числе, злокачественно трансформированные клетки по мере их появления. Об этом же свидетельствуют и регулярно выявляемые у ВИЧ-инфицированных лиц нарушения процесса продукции интерферонов - важнейших гуморальных факторов ЕПР, а также и изменения чувствительности к ним ряда иммунных клеток.

Действительно, в условиях снижения эффективности иммунологической "самозащиты" организма от спонтанно малигнизированных клеток в организме формируется выраженная вторичная предрасположенность к опухолевому росту и, соответственно, возрастание частоты возникновения в нем ЗО. Это позволяет проводить некоторую, хотя и условную, аналогию между патогенезом ЗО на фоне ВИЧ-инфекции и других иммунодефицитных состояниях, хотя имеются данные о том, что относительный риск возникновения онкологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных заметно выше, нежели при многих врожденных и приобретенных иммунодефицитах [20].

Изложенная точка зрения хорошо согласуется с некоторыми фактами. Так, известно, что "спорадическая" СК, генуинно возникающая без участия ВИЧ и поражающая лиц пожилого возраста, в подавляющем большинстве случаев сопровождается депрессией клеточного иммунитета, причем выраженность этой депрессии прямо коррелирует с агрессивностью клинического течения СК.

Известно также, что при иммунодефицитных состояниях и, особенно при нарушениях клеточных факторов иммунитета, значительно возрастает частота развития, главным образом, ЗО, исходящих преимущественно из элементов лимфотропной системы. Если учитывать данные о гистогенезе СК, то становится понятным почему не только ЛФ и, в первую очередь, СК являются одним из наиболее частых ЗО, возникающих у реципиентов пересаженных органов и других лиц, получивших массивную иммуносупрессивную терапию.

Вместе с тем, несмотря на достаточную теоретическую привлекательность, данная гипотеза все же не дает исчерпывающего объяснения причинам очень частой ассоциации ВИЧ-инфекции и некоторых ЗО. К примеру, возрастание частоты возникновения ходжкинской ЛФ, отмечаемое у ВИЧ-инфицированных лиц, не характерно для иммунодефицитов иной этиологии, а тот факт, что частота ЗО при ВИЧ-инфекции ощутимо превышает их частоту при других первичных и вторичных иммунодефицитах, косвенно свидетельствует о существовании каких-то дополнительных факторов, стимулирующих возникновение ЗО у ВИЧ-инфицированных лиц [23].

Это стало поводом для дополнения концепции об иммунозависимой природе ЗО, возникающих у ВИЧ-инфицированных лиц, достаточно убедительной гипотезой о том, что повышение частоты возникновения ЗО на фоне ВИЧ-инфекции является результатом проявления онкогенной активности других вирусов на фоне иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией. Такой дополненный вариант названной выше концепции рассматривает ВИЧ-инфекцию в качестве фактора, повышающего перmissивность организма в отношении реализации онкогенных потенций других вирусов. Иными словами, согласно этой концепции, причиной появления ЗО является то, что онкогенные вирусы "воспользовались" возникшим иммунодефицитом. Отметим, что обоснованность этой концепции уже получила ряд подтверждений.

Изучая этиологические факторы СК у больных СПИД еще в 1994 г. американцы Y.Chang и M.Moog установили, что ее возникновение, как отмечалось выше, специфически связано с онкогенными свойствами вируса герпеса 8 типа, который ныне признается основным этиологическим фактором при СК [19,27].

Возникновение В-клеточных ЛФ специфически связывается с вирусом Эпштейна-Барр, который, по-видимому, активируя клеточный онкоген "с-тус", приводит клетку к трансформации. Возможно также участие в этом процессе не только Т-лимфотропных ретровирусов человека (HNLV-1/2), но и В-лимфотропного вируса человека (HBLV) из семейства герпесвирусов (вирус 6 типа), а также вируса гепатита С. Довольно частое развитие у ВИЧ-инфицированных лиц рака шейки матки, плоскоклеточного рака языка и клоакогенного рака прямой кишки связывают с онкогенными вирусами папилломы человека.

Роль вирусов в качестве аддитивных этиопатогенетических факторов при других ЗО, возникающих у больных СПИД, все еще продолжает изучаться, хотя до сих пор остается неясной природа причин появления ЗО на тех стадиях ВИЧ-инфекции, когда иммунологическая недостаточность еще не сформировалась.

И, наконец, отдельного рассмотрения требует и концепция, отводящая важную роль в ВИЧ-ассоциированном канцерогенезе эпигенетическим факторам и, в частности, связанным с нарушениями авторегуляции клеточно-тканевого гомеостаза.

Она исходит из того, что массивная гибель Т-лимфоцитов и истощение пула поликлонально активированных В-лимфоцитов стимулирует интенсивную пролиферацию лимфоидных клеток-предшественников. Это приводит к преобладанию в общем пуле иммуноцитов малодифференцированных клеток над дифференцированными функционально полноценными клетками, способными продуцировать кейлоны. В условиях снижения продукции кейлонов происходит ослабление негативного контроля пролиферации и продолжающие пролиферировать "молодые" клетки на определенном этапе этого процесса полностью выходят из-под контроля тканевого гомеостаза, давая начало опухолевому росту [6,7].

Эта концепция позволяет понять причины возникновения ЗО при участии не только онкогенных и неонкогенных вирусов, но и инфекционных агентов иной природы. Так, в ее границах получает вполне приемлемое осмысление ранее высказанное предположение о роли микобактерии в возникновении опухолей легких у ВИЧ-инфицированных лиц - они, вызывая хронический воспалительный процесс в легких, или гормонально-зависимую гиперплазию эпителиоцитов в молочной железе, в итоге, становятся причиной стимуляции ускоренной пролиферации клеток, на фоне чего многократно возрастает риск появления трансформированных клеток, которые в условиях ослабленного иммунобиологического надзора за гомогенностью клеточных популяций беспрепятственно размножаются, формируя ЗО.

Разумеется, что в действительности связь ЗО с ВИЧ-инфекцией, наверняка, является более сложной, нежели их трактует каждая из рассмотренных гипотез, поскольку ни одна из них в отдельности не может удовлетворительно объяснить весь накопленный фактический материал. Поэтому следует ожидать, что объяснить связь ЗО и ВИЧ-инфекции, по-видимому, сможет

лишь теория мультифакториального генеза, учитывающая как инфекционные и иммунологические, так и генетические и экологические факторы [9,30].

Теперь кратко охарактеризуем те ЗО, которые наиболее часто возникают у ВИЧ-инфицированных лиц.

СК и сегодня остается наиболее типичным для ВИЧ-инфекции онкологическим заболеванием и отмечается почти у 30% больных СПИД. Более того, выявление СК на фоне наличия в крови антител к ВИЧ считается основанием, достаточным для постановки клинического диагноза СПИД [13,20].

СК представляет собой умеренно злокачественную опухоль ангиоцеллюлярного гистогенеза. До "выхода на арену" ВИЧ-инфекции она оставалась редким заболеванием и среди всех ЗО на ее долю приходилось не более 0,03% (идиопатическая или "спорадическая" СК), исключая страны экваториальной Африки, в которых СК составляла 4-6% всей онкологической патологии ("эндемическая" СК). Кроме того, была известна третья разновидность этой ЗО - "иммуносупрессивная" СК, которая часто возникает у лиц, получивших массивную или длительную иммуносупрессивную терапию [16].

После 1979 г. показатель заболеваемости СК стал эксплозивно расти, а связь такой СК с ВИЧ-инфекцией послужила поводом назвать ВИЧ-ассоциированную СК "эпидемической СК". Такая СК стала первой ЗО человека, которая приобрела эпидемическое распространение [14].

Уместно отметить, что ряд авторов приводит доказательства того, что СК не является истинной ЗО, а представляет собой реактивную поликлональную гиперплазию сосудистых эндотелиальных, гладкомышечных и адвентициальных клеток, в которых не экспрессированы онкогены и нет мутаций.

Патогенез "спорадической" СК связывают с дисбалансом некоторых паракринных цитокинов, влияющим на пролиферативную активность сосудистых клеток и угнетающим их апоптоз. Основным фактором, инициирующим развитие СК, считается хроническая инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 8 типа. В случае "эпидемической" СК в ее возникновение вносит вклад и продукт экспрессии tat гена ВИЧ, способствующий формированию цитокинового дисбаланса [25].

Тот факт, что у ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов СК возникает почти в 10 раз чаще, нежели у лиц из других групп повышенного риска инфицирования ВИЧ, пока не нашел удовлетворительного объяснения, хотя высказано мнение о возможной роли некоторых ростовых факторов, содержащихся в ректально инкорпорируемой сперме, а также инфицирования другим агентами, например, вирусом цитомегалии [4,17].

Клиническая картина "спорадической" и "эндемической" СК хорошо известна. Поражая ограниченные участки кожи, в основном, дистальных отделов нижних конечностей преимущественно у мужчин старше 60 лет и у лиц, подвергшихся массивной иммуносупрессивной терапии, она чаще всего протекает в нодулярной форме.

Ее первичные элементы имеют вид мелких безболезненных сине-фиолетовых узелков. Она характеризуется благоприятным течением (8-12 лет), длительными периодическими ремиссиями, сравнительно редко метастазирует и очень хорошо поддается лечению даже самыми "мягкими" противоопухолевыми препаратами.

"Эпидемическая" СК, несмотря на свою морфологическую идентичность ее классическим вариантам, существенно отличается от них по клиническим проявлениям и характеру течения (патоморфоз), а также отсутствием свойственных "классической" СК длительных ремиссий. На фоне ВИЧ-инфекции это заболевание отмечается преимущественно у лиц молодого и среднего возраста обоего пола.

Его отличает преимущественное поражение кожи и значительный полиморфизм проявлений: первичными элементами могут быть пятна с яркой окраской, папулы и узелки красного, темно-вишневого, синюшно-багрового, фиолетового и бурого цветов, покрытые скудными чешуйками, или окрашенные бородавчатые вегетации величиной до 0,5 см и более. Узелки выступают над поверхностью кожи, часто изъязвляются с образованием длительно незаживающих язв с кровянисто-некротическим налетом и бугристым дном. Наряду с этим, отмечаются множественные геморрагии в виде пурпуры, экхимозов. Часто развивается отек кожи и подкожной клетчатки.

Характерным является преобладание мультифокальных диссеминированных и генерализованных форм с нетипичной для этого заболевания локализацией: более чем у 90% больных первичные элементы СК располагаются на коже головы, туловища и верхних конечностей.

СК, протекающие на фоне ВИЧ-инфекции, отличаются более злокачественным течением, интенсивным ростом опухоли и частым формированием отдаленных метастазов с быстрым вовлечением в процесс глубоко лежащих лимфоузлов (чаще всего, средостения, забрюшинного пространства) и слизистых оболочек и серозных покровов внутренних органов (висцеральная форма).

Наиболее часто поражаются слизистые оболочки рта, носоглотки, легкие, печень, селезенка и кишечник. При кишечной локализации формируется соответствующая клиника, часто отмечается синдром мальадсорбции, а также тяжелые осложнения в виде непроходимости кишечника и его перфорации (синдром Мэллори-Вейса), приводящие к кровотечениям и перитонитам.

У больных висцеральной формой СК часто отмечаются оппортунистические инфекции – примерно, в 15% случаев, поражающих легкие, и в 10% случаях – органы желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что СК и пневмоцистная пневмония в отдельности или в комбинации друг с другом составляют почти 90% всех клинических проявлений СПИД.

Применение средств, обеспечивающих отчетливый терапевтический эффект при "классической" СК в случаях ее развития на фоне ВИЧ-инфекции, чаще всего оказывается малоэффективным. На протяжении только первого года после постановки диагноза СК показатель летальности достигает 35%, что в несколько раз превышает аналогичный показатель при "классической" СК. Этот же показатель при сочетании СК с "оппортунистическими" инфекциями приближается к 70%.

ЛФ возникают, примерно, у 7-10% больных СПИД, причем, не менее 90% из них относятся к неходжкинским ЛФ (НХЛ), имеющим В-лимфоцитарное происхождение. Несколько реже встречаются ЛФ, относящиеся к "ни-В, ни-Т" фенотипу, ЛФ типа Беркитта, диффузные недифференцированные крупноклеточные лимфобластные, лимфоплазмоцитарные и гистиоцитарные иммунобластные ЛФ и некоторые другие типы (кроме Т-клеточных) НХЛ.

Ходжкинские ЛФ составляют не более 10% всех ЛФ, регистрируемых у больных СПИД, хотя частота их регистрации ХЛ у них заметно выше, чем у неинфицированных лиц.

У ВИЧ-инфицированных лиц выявляются ангиоиммунобластные лимфаденопатии (болезнь Кастанельмана), имеющие некоторое сходство с истинными ЛФ; некоторые авторы считают их "прелимфомами" [12].

Среди ЛФ, возникающих у ВИЧ-инфицированных лиц, наиболее часто встречается первичная ЛФ головного мозга, принятая, как и СК, в качестве одного из прежних главных диагностических критериев клинически манифестной ВИЧ-инфекции, т.е. СПИД.

ЛФ, развивающиеся у больных СПИД, также имеют некоторые особенности – в своем большинстве они имеют нетипичное течение, отличаются высокой степенью злокачественности, очень плохо поддаются адекватному лечению.

До 40% ЛФ у больных СПИД характеризуются преимущественно экстракраниальной локализацией с преобладанием генерализованных форм и частым иммунобластным поражением внутренних органов (печени, селезенки, костного мозга, легких, средостения и даже миокарда). Зачастую, ЛФ развиваются в сочетании с СК и вторичными и, в том числе, с "оппортунистическими" инфекциями.

Первичные ЛФ головного мозга протекают крайне тяжело, часто осложняются церебральными геморрагиями. Вторичные опухоли мозга при СПИД почти всегда сопровождаются нарушениями, связанными с первичным опухолевым очагом, и чаще всего, экстракраниальными ЛФ.

Суммарная частота всех остальных ОЗ, возникающих у больных СПИД, обычно не превышает 5-7%. Среди них наиболее часто регистрируются рак шейки матки, отнесенный к числу ВИЧ-ассоциированных ЗО только в 1993 г., плоскоклеточный рак кожи (чаще локализованный в аногенитальной области), назоорофарингельный и тестикулярный рак. Другие ЗО, среди которых надо упомянуть рак языка, легкого и толстой кишки, у ВИЧ-инфицированных лиц выявляются значительно реже.

Необходимо подчеркнуть, что течение онкологических заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции, в целом, отличается необычайной агрессивностью, отчетливой тенденцией к более быстрому росту и распространению.

Кроме того, ЗО, возникшие у больных СПИД, сами по себе, значительно хуже поддаются адекватной противоопухолевой терапии, по сравнению с аналогичными ЗО у лиц, не инфицированных ВИЧ. Помимо этого, серьезное отягощение течения и ухудшение прогноза ЗО на фоне ВИЧ-инфекции, как правило, происходит и за счет частого присоединения вторичных интеркуррентных и, в том числе, оппортунистических инфекций, отягощающих состояние пациентов.

Все это, так или иначе, отрицательно отражается на состоянии пациентов и ведет к ощутимому сокращению продолжительности жизни больных.

Лечение ЗО у ВИЧ-инфицированных больных представляет собой довольно сложную терапевтическую задачу, основная трудность которой, в основном, связана с ограниченностью возможностей использования высокоэффективных средств и методов, широко применяемых в клинической онкологии. Дело в том, что большинство этих методов (лучевая терапия) и средств (противоопухолевые цитостатики), само по себе, оказывает выраженный иммунодепрессивный эффект и их назначение ВИЧ-инфицированным пациентам, практически, всегда приводит к усугублению уже имеющейся у них депрессии иммунологической реактивности, а, зачастую, и к реактивации латентных инфекций, что также препятствует продолжению лечения в необходимом объеме. Попытки применять методы противоопухолевой терапии в сочетании с различными иммуномодификаторами не только продолжают, но и считаются весьма перспективными.

Внедрение в широкую практику высокодозной антиретровирусной терапии уже привело к ощутимому снижению показателей заболеваемости СК и ЛФ головного мозга (но не Неходжкинские ЛФ, вообще) среди ВИЧ-инфицированных. Более того, есть данные о том, что эта терапия в ряде случаев может приводить к стабилизации и даже регрессии ЗО (по крайней мере, СК) и, соответственно, увеличению продолжительности жизни. Однако, возможности комбинирования данной терапии с противоопухолевым лечением нуждаются в дальнейшем изучении.

В заключение отметим, что клинический интерес к этой патологии со стороны онкологов в обозримом будущем не угаснет в силу ряда объективных причин.

Во-первых, ЗО у ВИЧ-инфицированных лиц представляют собой своеобразные и весьма интересные, с точки зрения онколога, естественные модели вирусассоциированных иммунозависимых неопластических процессов. Это означает, что углубленное изучение сопряженных с ВИЧ-инфекцией ЗО позволит в еще большей степени приблизиться к пониманию причинно-следственных взаимоотношений между ЗО и сопровождающими (или предворяющими) их иммунными нарушениями и сможет оказать стимулирующее влияние на совершенствование существующих и создание новых методов лечения иммунодефицитных состояний у онкологических больных [24].

Во-вторых, можно ожидать, что часть разработок новых методов и средств для лечения больных СПИД и коррекции иммунной недостаточности у них может обогатить арсенал современной клинической онкологии. Во всяком случае, иммуотропные средства, эффективные при патогенетическом лечении больных СПИД, могут, в той или иной степени, оказаться полезными для проведения коррекции иммунных сдвигов, неизбежно возникающих в процессе лечения пациентов с ЗО с помощью методов и химиопрепаратов, угнетающих иммунологическую реактивность. Поэтому успехи, хотя пока еще весьма скромные, достигнутые в области патогенетической терапии больных СПИД, должны постоянно находиться в центре внимания онкологов.

Возможна и обратная связь, заключающаяся в том, что некоторые из цитостатических препаратов, которыми уже располагает или в ближайшем будущем обогатится клиническая онкология, могут в известной степени оказаться пригодными для терапии больных СПИД, когда последний клинически проявляется в форме ЗО. В первую очередь, это относится к все шире используемым в онкологии средствам для поддерживающей терапии (supportive therapy), позволяющим поддерживать качество жизни больных на приемлемом уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. - Вопросы онкологии, 1990, №5, с.515-522. 2. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С. - Азерб. мед. Ж., 1989, №7, с.75-79. 3. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. ВИЧ-инфекция. СПб: Питер, 2000, 318с. 4. Кадырова А.А. - Современ. достижения... 2006, №2, с.3-8. 5. Мамедов М.К. - Ж. микробиол., 1989, №12, с.26-33. 6. Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2001, №2, с.99-108. 7. Мамедов М.К. - Биомедицина, 2003, №3, с.3-11. 8. Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, №2, с.188-190. 9. Мамедов М.К. - Биомедицина, 2005, №3, с.3-11. 10. Мамедов М.К. - Биомедицина, 2006, №1, с.41-47. 11. Мамедов М.К., Кадырова А.А. - Биомедицина, 2006, №3, с.3-12. 12. Мамедов М.К., Оруджев Э.М. - Азерб. Ж. онкологии, 1997, №1-2, с.3-5. 13. Мамедов М.К., Гаиров Н.Т., Рустамов Р.Ш. Синдром приобретенного иммунодефицита. Баку: Ишыг, 1991, 143с. 14. Молочков В.А., Снарская Е.С., Лезкинская Е.М. - В кн.: Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова. М.: РЛИМ, 2004, с.362-363. 15. Покровский В.В. - Тер. архив, 2004, №4, с.9-14. 16. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. М.: Геотар Медицина, 2000, 489с. 17. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. ВИЧ-инфекция. СПб.: ООО Двадцать первый век, 2004, 694с. 18. Хайленко В.А., Агафонов В.А. - В кн.: Мат-лы 4-го съезда онкологов и радиологов СНГ. Баку, 2006, с.26. 19. Beral V., Newton R., Sitas F. - J. Natl. Cancer Inst., 1999, v.91, p.1440-1441. 20. Biggar R., Horn J., Green M., Fraumeni J. - J. Natl. Cancer Inst., 1985, v.74, p.793-797. 21. Booth W. - Science, 1987, v.237, p.969-970. 22. Bower M., Fife K. - In: Treatment of cancer. Eds. P.Price, K.Sikora. London-NY-New Delhi: Arnold, 2002, p.1055-1074. 23. DeMario M., Leibowitz D. - Semin. Oncology, 1998, v.25, p.492-497. 24. Feigal E. - Biochim. Biophys. Acta, 1999, N.1, p.1423-1431. 25. Gallo R. - Science, 1998, v.282, p.1837-1839. 26. Johnson C. - Amer. J. Epidemiol., 1997, v.146, 470-475. 27. Lyons S., Leibowitz D. - Semin. Oncology, 1998, v.25, p.461-463. 28. Poeschla E., Cuchschager G., Wong-Staal F. - In: Cancer. Principles and practice in oncology. Eds. V.De Vita et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p.154-155. 29. Tirelli U., Spina M., Carbone A., Monfardini S. - In: Oxford textbook of oncology. Eds. R.Souhami et al. NY: Oxford Univ. Press, 2002. p.2477-2491. 30. Volberding P., Palefsky J. Viral and immunological malignancies. BC Decker Inc.: Hamilton, 2006, 420p.

Summary

ONCOLOGIC DISEASES AND HIV-INFECTION

J.Aliyev, M.Mamedov

The paper is dedicated to the problem of review contains the basic information reflected main oncologic aspects of HIV-infection: epidemiologic, clinical-therapeutical and etiopathogenic.

The authors briefly characterized malignant tumors most frequently registered in HIV-infected persons, discussed main possible mechanisms of relation between AIDS and malignant tumors and presented data concerning of peculiarity of its clinical course in HIV-infected persons.

* * *

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR-ORIGINAL ARTICLES-ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МЕСТНОГО РЕЦИДИВА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.Д.Джафаров, К.Р.Гулиева, Ф.А.Зейналов
Национальный центр онкологии; МСЧ №4, г.Баку

Рак молочной железы более двух десятилетий продолжает прочно занимать первое место среди всех онкологических заболеваний в странах Европы, Северной Америки, а также в нашей стране. Рак молочной железы является основной причиной смерти женщин в возрасте от 40 до 60 лет.

Проблема рака молочной железы обусловлена массовостью заболевания, посредственными исходами лечения, что выражается относительно небольшой продолжительностью жизни пациентов, а также большим процентом рецидива и прогрессирования процесса. В последние годы всё больше исследователей приходят к мысли о мультифакториальной природе рака молочной железы, которая может реализоваться в болезнь при участии факторов внешней среды. Под рецидивом мы понимаем возврат, появление опухоли в прежнем месте после оперативного удаления или оперативно-лучевого лечения первичного процесса.

Целью работы является многофакториальный анализ причин возникновения рецидива рака молочной железы и их прогнозирование.

Задача исследования изучить рецидив в зависимости от следующих факторов:

- возраста больных
- размера первичной опухоли
- группы крови и резус-фактора
- онкомаркера СА 15-3
- локализации рецидива
- морфологии
- поражения левой или правой молочной железы
- отношения к менопаузе
- времени возникновения
- типа лечения
- поражения регионарных лимфоузлов, органов и костей.

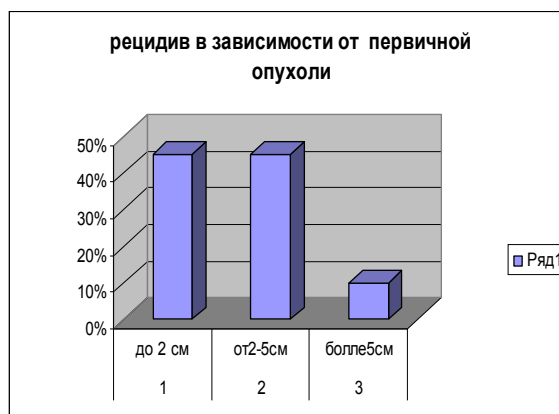
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материалом для исследования послужило 1339 больных находившихся в Национальном центре онкологии в период 2003-2005 гг., из которых 52 был поставлен диагноз «Рецидив рака молочной железы».

В 2003 г. было 536 больных, из которых у 23 (4,5%) встречался рецидив; в 2004 г. – 370, из которых у 19 (5,1%) - обнаружен рецидив, и в 2005 г. из 433 больных рецидив был у 10 (2,3%).

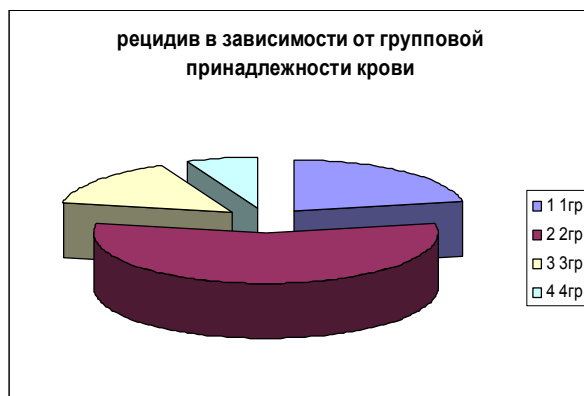
Возраст больных колебался от 31 до 75 лет, средний возраст составил 53 года. Возрастные группы были распределены следующим образом: от 30 до 40 лет – число больных составляло 3 (5,8%). Среди больных в возрасте от 41 до 50 лет рецидив встречался в 19 (36%) случаях; в возрасте от 51 до 60 лет – также в 19 случаях; а у женщин от 61 до 70 лет - в 6 (11%). У женщин старше 71 лет рецидив был у 5 (9,6%) больных.



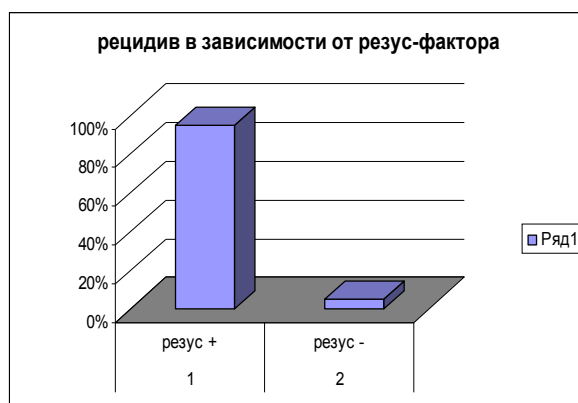
Обследуя больных в зависимости от размеров первичной опухоли, мы обнаружили рецидив у 18 (45%) при размерах опухоли до 2 см; у 18 больных - от 2 до 5 см. При размерах опухоли более 5 см рецидив обнаружили у 4 (10%) больных.



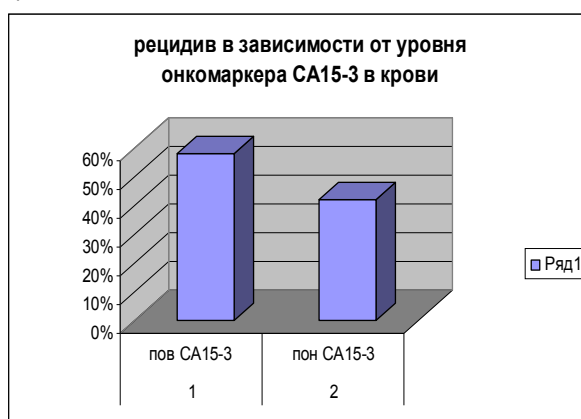
Анализируя рецидив в зависимости от групповой принадлежности крови, мы обнаружили рецидив у 14 (20,5%) с I группой крови, со II группой крови - у 25 (51%) больных. Больные раком молочной железы с III группой крови рецидив был у 7 (14%), а с IV группой – 3 (6%) больных.



В зависимости от резус-фактора у 47 (95%) больных с рецидивом рака молочной железы был положительный резус, а у остальных 5 (5%) - отрицательный резус.



В зависимости от уровня онкомаркера СА 15-3 в крови мы обнаружили повышенное СА 15-3 (в N 35 пг) у 15 (58%), пониженное - 11 (41%), а остальным больным анализы по обнаружению онкомаркера в крови не были произведены.



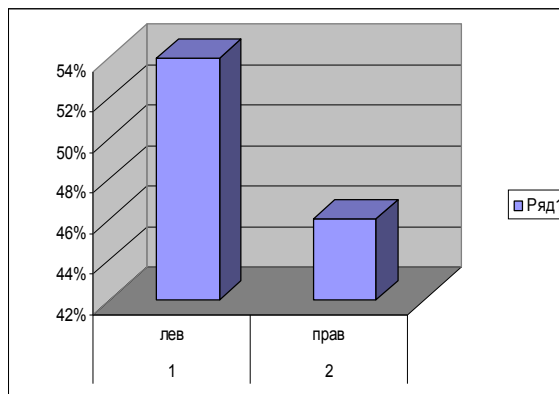
Обследуя больных в зависимости от локализации рецидива, по парастернальной линии рецидив был у 31 (78%), выше рубца – 5 (12%), ниже рубца – 4 (10%) больных.



Исследуя рецидив в зависимости от морфологии опухоли, мы обнаружили рецидив у 33 (63%) больных с инфильтративным раком; в 16 (30%) случаях обнаружили просто раковые клетки, у 2 (4%) – метастатическая карцинома, у 1 (1%) - высокодифференцированная аденокарцинома и у 1 (1%) – низкодифференцированные раковые клетки.



Анализируя рецидив в зависимости от того, где находится первичный очаг: в левой молочной железе или правой, мы обнаружили рецидив у 28 (54%) с локализацией в левой и у 24 (46%) - в правой молочной железе.



В зависимости от того, наступила менопауза или нет, мы обнаружили рецидив у 30 больных, у которых наступила менопауза и у 13 больных – менопауза ещё не наступила. А у остальных больных гинекологический анамнез указан не был.



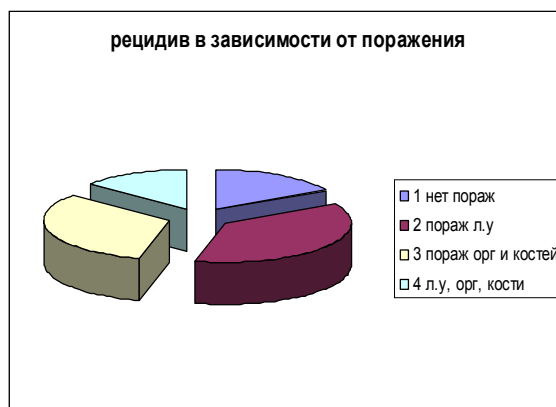
Исследуя рецидив в зависимости от времени возникновения, мы обнаружили рецидив у 7 (13%) больных в сроки до 1 года, у 12 (23%) - от 1 года до 2 лет, у 14 (26%) - от 2 до 5 лет и, наконец, рецидив после 5 лет - в 19 (36%) случаях.



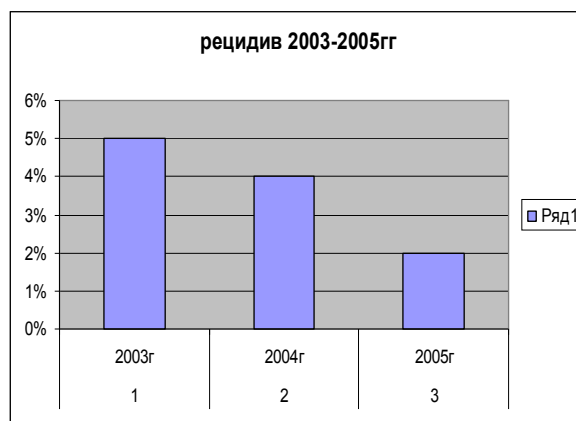
Анализируя рецидив в зависимости от типа лечения, мы встречали рецидив у 24 (46%) больных при комбинированном лечении, включающем хирургическое лечение и полихимиотерапию, у 10 (19%) больных, которым проводили хирургическое лечение в сочетании с лучевой терапией и полихимиотерапией: 5 (9,6%) пациентам проводилось хирургическое лечение в сочетании с лучевой терапией; 2 (3,8%) – только лучевое лечение, 9 (17,3%) - только хирургическое лечение, 3 (5,7%) - только полихимиотерапия.



В зависимости от поражения регионарных лимфоузлов, органов или костей у 9 (17,3%) больных не было этих поражений, у 19 (36,5) - поражение только регионарных лимфоузлов, у 17 (32,6%) - поражение различных органов (печень, другая молочная железа, лёгкие) и костей (в основном, Th 7-8) и у 7 (13,5%) – поражение регионарных лимфоузлов, органов и костей.



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При сравнении местных рецидивов по частоте встречаемости по годам от 2003 по 2005 гг. нами было установлено, что в 2005 г. рецидив встречался реже, чем в предыдущие годы. Это объясняется тем, что в 2005 г., чаще всего, в комплексном лечении рака молочной железы применяли послеоперационную лучевую терапию. Наибольшее количество местных рецидивов рака молочной железы в наших исследованиях приходилось на женщин в возрасте от 40 до 60 лет, т.е. на женщин, находившихся в трудоспособном возрасте.



При анализе рецидивов рака молочной железы нами было выяснено, что частота рецидивов была прямо пропорциональна размерам опухоли. На долю местных рецидивов приходились опухоли в размерах от 2 до 5 см.

В зависимости от групповой принадлежности крови мы обнаружили, что чаще рецидив встречался у женщин со II группой крови и с положительным резус-фактором. Чаще онкомаркер СА 15-3 был повыше. Наши данные совпадают с литературными данными.

При изучении частоты возникновения рецидива рака молочной железы в зависимости от гистологической структуры опухоли в преобладающем большинстве случаев обнаружили инфильтративный рак.

При сравнении локализации рецидивов чаще рецидив был у больных по парастеральной линии и в левой молочной железе.

Промежуток времени с момента окончания лечения до появления рецидива занял срок от 1 года до 2 лет. Наши данные совпали с литературными данными. Этот период требует систематического наблюдения женщин.

Чаще рецидив был у больных, которым хирургическое лечение не дополнялось лучевой терапией.

У наших больных при сравнительном анализе обнаружили, что при наличии поражения регионарных лимфоузлов у наблюдаемых женщин чаще возникает рецидив.

В наших исследованиях местный рецидив от общего количества больных (1339 человек) составил 4% (52 человек), но на основе проведенного нами многофакторного анализа и выборе правильной тактики лечения можно снизить этот процент до более низких чисел.

Summary

THE PROGNOSIS OF LOCAL RESIDIV IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

R.Jafarov, K.Quliyeva, F.Zeynalov

In our researcies local residiv was 4% from all cvantity of patients with breast cancer.

* * *

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ

Д.А.Алиев, А.А.Солтанов, А.Г.Гатамов, Ф.М.Фарзалиев, В.А.Али-заде, Р.А.Юнусов
Национальный центр онкологии, г.Баку

За последнее время возможности диагностики онкологических заболеваний в связи с усовершенствованием компьютерных технологий и чувствительности воспринимающих приборов возросли. Такие современные методы диагностики, как цифровая рентгеновская томография, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография, дают только предположительные данные о наличии очагового образования, а для морфологической верификации необходимы инвазивные методы исследования, но они имеют свои четкие показания и ограничения. Так, не все объемные образования доступны для трансторакальной пункционной биопсии, а бронхоскопия позволяет получить материал только при прорастании опухоли в стенку бронха крупного или среднего калибра.

Диагностика и лечение новообразований средостения, которые составляют относительно высокую заболеваемость в пределах 7% в структуре онкологических заболеваний человека, до сих пор является одной из наиболее сложных и актуальных проблем торакальной хирургии. По морфологической структуре различают более 100 новообразований средостения, хотя все они имеют сходную клинко-рентгенологическую симптоматику, что требует дифференцированный подход к данной патологии в диагностике и лечении, т. е. только знание точного морфологического диагноза позволит определить оптимальный вариант лечебной тактики [3]. Исходя из вышесказанного, проблема морфологической верификации и идентификации объемных образований средостения посредством диагностических торакотомий остается весьма актуальной.

Опухоли средостения – это новообразования различного генеза, которые объединяются лишь одними анатомическими границами. Эти границы охватывают часть грудной полости, ограниченную с боков медиастинальной плеврой, сзади - грудным отделом позвоночного столба и шейками ребер, спереди - грудиной, снизу - диафрагмой, а сверху условной границей считается уровень верхней апертуры грудной клетки. К опухолям средостения относятся не только истинные опухоли, но и различные по локализации, происхождению и течению кисты и опухолевидные образования. Все новообразования средостения по источнику их происхождения можно разделить на следующие группы:

1. Первичные новообразования средостения, к которым относятся опухоли и кисты, развившиеся из тканей, эмбриогенетически присущих медиастинальному пространству, или из аберрантных тканей, сместившихся в средостение при нарушении эмбриогенеза.
2. Вторичные злокачественные опухоли средостения (метастазы злокачественных опухолей органов, расположенных вне средостения, в лимфатические узлы средостения).
3. Опухоли органов средостения (пищевод, трахея, тимус, перикард, грудной лимфатический проток).
4. Опухоли из тканей, ограничивающих средостение (плевры, грудины, диафрагмы).
5. Псевдоопухолевые заболевания (поражение лимфатических узлов при туберкулезе, саркаидоз, паразитарные кисты, аневризмы и пороки развития крупных сосудов, ограниченные воспалительные процессы и некоторые др.).

Гисто-генетическая классификация первичных опухолей средостения может быть представлена двумя группами.

I. Опухоли, возникающие из тканей, обычно находящихся в средостении

1. Опухоли нервной ткани:

- а) из нервных клеток - ганглионеврома, симпатогониома
- б) из оболочек нерва - невринома, нейрофиброма, невrogenные саркомы.

2. Опухоли производных мезенхимы:

- а) из волокнистой соединительной ткани - фиброма, фибросаркома
- б) из жировой - липомы, гиберномы, липосаркомы
- в) опухоли сосудов - гемангиома, лимфангиома, гемангиоперицитомы
- г) из мышечной - лейомиома, лейомиосаркомы
- д) из лимфо-ретикулярной ткани - лимфомы, ретикулосаркомы.

II. Опухоли развившиеся из тканей, смещенных в средостение при нарушении эмбриогенеза

1. Опухоли из зачатков щитовидной и парашитовидной железы:

- а) аденома, рак

2. Опухоли из мультипотентных клеток:

- а) зрелая и незрелая тератома
- б) хорионэпителиома
- в) семинома.

Новообразования средостения могут быть классифицированы по принципу локализации. В переднем отделе средостения наиболее часто встречается загрудинный зоб, опухоли вилочковой железы, тератомы, лимфомы, сосудистые новообразования, кисты и дивертикулы перикарда, жировые опухоли. В задних отделах - энтерогенные кисты, поражения грудного лимфатического протока, невrogenные опухоли, в средних - бронхиальные кисты, саркоидоз, лимфомы. Нет типичной локализации у фибром, фибросарком, лейомиом. Ценность данного деления по топографическому принципу условна, т. к. опухоли и кисты одной и той же морфологической структуры могут встречаться в разных отделах средостения.

Однако, наиболее часто встречающимися новообразованиями средостения являются невrogenные опухоли, тимомы, лимфомы, а также медиастинальные формы рака.

Невrogenные опухоли наиболее часто встречаемы и составляют от 12 до 21% от всех новообразований средостения. Около 80% из них являются злокачественными новообразованиями и более половины носят асимптоматический характер. Они возникают из оболочек нервов (невриномы, нейрофибромы, невrogenные саркомы), нервных клеток (симпатогониомы, ганглионевромы, параганглиомы, хемодектомы). Наиболее часто невrogenные опухоли развиваются из элементов пограничного ствола и межреберных нервов, редко - из блуждающего и диафрагмального нервов. Обычной локализацией этих опухолей является заднее средостение. Значительно реже невrogenные опухоли располагаются в переднем и среднем средостении.

Невринома - наиболее распространенная невrogenная опухоль, развивается из клеток оболочек нервов. Несколько реже встречается нейрофиброма. Обычно они локализуются в заднем средостении, одинаково часто как справа, так и слева. Опухоли характеризуются медленным ростом, но могут достигать больших размеров. Описаны случаи их малигнизации. При этом, нейрофибромы более склонны к злокачественному перерождению. Злокачественные опухоли оболочек нервов - невrogenные саркомы, характеризуются быстрым ростом. Основным методом лечения этих опухолей является хирургическое удаление через торакотомия или посредством торакоскопа. При невозможности их удаления хирургическими методами по причине инвазии в окружающие структуры методом выбора является лучевая или химиотерапия.

Тимомы по частоте встречаемости занимают 2 место среди опухолей средостения, составляя около 20%. Различают опухоли, исходящие из мозгового и коркового слоев тимуса: эпителиоидная (эпидермоидная, веретенноклеточная, лимфоэпителиальная, гранулематозная) и лимфоидная тимома. Кроме того, выделяют гиперплазию и задержку инволюции вилочковой железы. По степени дифференцировки клеток тимомы бывают доброкачественными и злокачественными. Однако, понятие "доброкачественная тимома" весьма условно, так как в ряде случаев те опухоли, которые при гистологическом исследовании расцениваются как доброкачественные, нередко, имеют тенденцию к инфильтративному росту, метастазированию и дают рецидивы после их удаления. Типичное расположение тимом - в переднем отделе верхнего средостения.

У мужчин и женщин тимомы встречаются одинаково часто. Они обнаруживаются в любом возрасте - от раннего детского до старческого. У детей довольно часто наблюдается гиперплазия вилочковой железы, которая может привести даже к развитию компрессионного синдрома органов средостения. Доброкачественные тимомы длительное время могут протекать бессимп-

томно, достигая иногда значительных размеров. Злокачественные опухоли вилочковой железы характеризуются бурным инфильтративным ростом, ранним и обширным метастазированием. У 10-50% больных тимомы и задержкой инволюции тимуса выявляются симптомы миастении, которая может протекать в двух формах: глазной миастении и генерализованной. Миастения может развиваться как при злокачественных, так и доброкачественных опухолях вилочковой железы, нарушении процессов ее физиологической инволюции. Хирургическое лечение остается основным методом лечения этого вида опухолей, но адьювантная химиотерапия и лучевое облучение используется при иноперабельных опухолях или при наличии метастазов [6].

Лимфомы составляют около 10% всех новообразований средостения и обычно локализируются в переднем средостении. Около 60-70% лимфом являются лимфомами Ходжкина. Ретикулосаркому, диффузную и нодулярную лимфосаркому (гигантофолликулярную лимфому) называют также "злокачественными лимфомами". Эти новообразования представляют собой злокачественные опухоли из лимфоретикулярной ткани, поражают чаще лиц молодого и среднего возраста. Первоначально опухоль развивается в одном или нескольких лимфатических узлах с последующим распространением на соседние узлы. Генерализация наступает рано. В метастатический опухолевый процесс, помимо лимфатических узлов, вовлекаются печень, костный мозг, селезенка, кожа, легкие и другие органы. Более медленно протекает заболевание при медуллярной форме лимфосаркомы (гигантофолликулярной лимфоме).

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) обычно имеет более доброкачественное течение, чем злокачественные лимфомы. В 15-30% случаев в I стадии развития заболевания может наблюдаться первичное локальное поражение лимфатических узлов средостения. Клиническая картина характеризуется неправильным волнообразным течением. Появляется слабость, потливость, периодические подъемы температуры тела, боли в грудной клетке. Но характерные для лимфогранулематоза кожный зуд, увеличение печени и селезенки, изменения в крови и костном мозге на этой стадии часто отсутствуют. Первичный лимфогранулематоз средостения может длительно протекать бессимптомно, при этом, увеличение медиастинальных лимфатических узлов долгое время может оставаться единственным проявлением процесса. При медиастинальных лимфомах наиболее часто поражаются лимфатические узлы переднего и переднего верхнего отделов средостения, корней легких. Окончательный диагноз устанавливается при морфологическом исследовании материала, полученного при биопсии новообразования. В зависимости от нозологического диагноза и стадии заболевания лечение лимфом строится на использовании программ полихимиотерапии и лучевой терапии. В качестве цитостатических агентов, чаще всего, используются циклофосфан, рубомицин, винкристин, преднизолон (программа СНОР) и некоторые др. препараты [3].

Под медиастинальной формой рака понимаются метастазы рака в средостение без выявленного первичного очага. Эта форма наблюдается обычно при небольших опухолях с высокой биологической активностью к распространению по лимфатическим путям, а также при мелко-клеточном раке легкого. Больных беспокоят неопределенные боли в груди, непостоянная одышка, непродуктивный кашель. При левостороннем поражении лимфатических узлов средостения заболевание проявляется осиплостью голоса или афонией, при правостороннем – синдромом сдавления верхней полой вены.

Опухоль Аскина – это периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль торакопульмональной зоны. Опухоль Аскина локализуется в грудной стенке, париетальной или висцеральной плевре, перикарде, диафрагме или периферических отделах легочной паренхимы. Новообразование может сопровождаться болевым синдромом. Поражение ребер, как правило, носит эрозивный характер, с последующим переломом их. А это, в свою очередь, может вызвать закрытый или клапанный пневмоторакс, что сильнее отягощает состояние больного. На рентгенограмме может занимать как почти всю половину грудной клетки, так верхнюю или нижнюю ее часть. Однако, имея такие большие размеры, опухоль может незначительно или вообще не смещать органы средостения в противоположную сторону. Опухоль Аскина, как и все примитивные нейроэктодермальные опухоли, лечится тремя методами: хирургическое лечение, лучевая терапия и химиотерапия. Но на сегодняшний день хирургический метод лечения как для пациентов с саркомой Юинга, так и для больных с опухолью Аскина, эстезионейробластомой, периферической примитивной нейроэктодермальной опухолью остается основным. Хирургическое лечение направлено на удаление всей или части опухоли из грудной клетки [1,2].

За период 1999-2006 гг. в отделении торакальной онкологии Национального Онкологического Центра Азербайджанской Республики было произведено около 300 операций по поводу легких, плевры, пищевода и средостения. Из них у 62 больных опухолевый процесс локализовался в средостении: мужчин было 39 (63%), а женщин - 23 (37%). Средний возраст больных составил 38 лет. У 32 больных операция носила сугубо диагностический характер, тогда как у остальных она завершилась хирургическим удалением образования. Послеоперационные осложнения развились у одного больного, который и скончался на вторые сутки от диффузного кровотечения, что составило 1,6% летальности. У 2 больных с предположительным диагнозом внутригрудного зоба применялся шейный доступ Кохера (рис.1), а остальным – переднебоковая торакотомия в четвертом или в пятом межреберье.

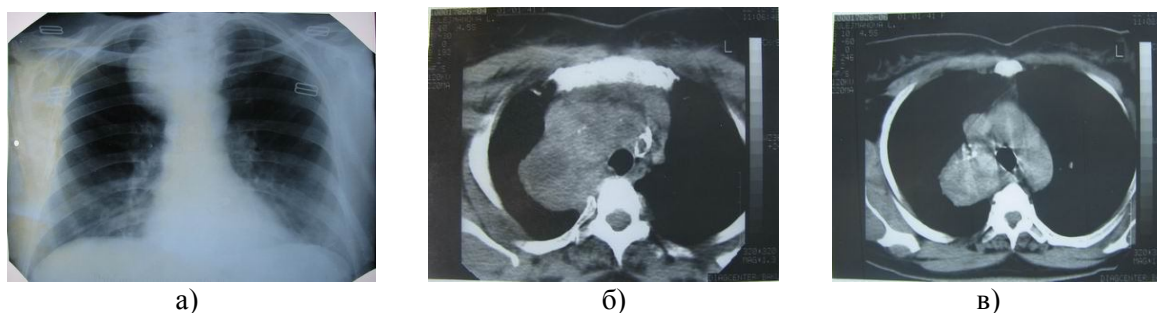


Рис.1. а) рентгенограмма больной с внутригрудным зобом; б, в) компьютерная томограмма: опухоль расположена в заднем средостении, ее нижний полюс достигает дуги аорты; в) опухоль средостения удалена через шейный доступ Кохера (случай описан в Азербайджанском журнале онкологии и смежных наук (Баку, 2000, т.6, №1-2)

Таблица 1. Виды и число случаев опухолей средостения

| Группы новообразований | Гистологические типы опухолей | | Число случаев | Процентное соотношение | |
|--|--|--------------------------------|----------------|------------------------|-------|
| | | | | | |
| 1. Первичные опухоли средостения | Опухоли нервной ткани | Невринома | 4 | 6,5% | |
| | | Опухоли производной мезенхимы | Дерматофиброма | 1 | 1,6% |
| | Гемангиоперицитомы | | 1 | 1,6% | |
| | Лимфома | | Ходжкина | 5 | 8,1% |
| | | | Неходжкина | 9 | 14,5% |
| | Опухоли, смещенные в средостение во время эмбриогенеза | Тератома | 3 | 4,8% | |
| Примитивная нейроэктодермальная опухоль (Опухоль Аскина) | | 5 | 8,1% | | |
| 2. Вторичные опухоли средостения | | Медиастинальные опухоли легких | 11 | 17,7% | |
| 3. Опухоли органов средостения | | Тимома | 6 | 9,7% | |
| | | Внутригрудной зоб | 4 | 6,5% | |
| 4. Опухоли из тканей, ограничивающих средостение | | Мезотелиома | 3 | 4,8% | |
| 5. Псевдоопухолевые заболевания | | Туберкулез | 3 | 4,8% | |
| | | Саркаидоз | 7 | 11,3% | |
| Итого | | | 62 | 100% | |

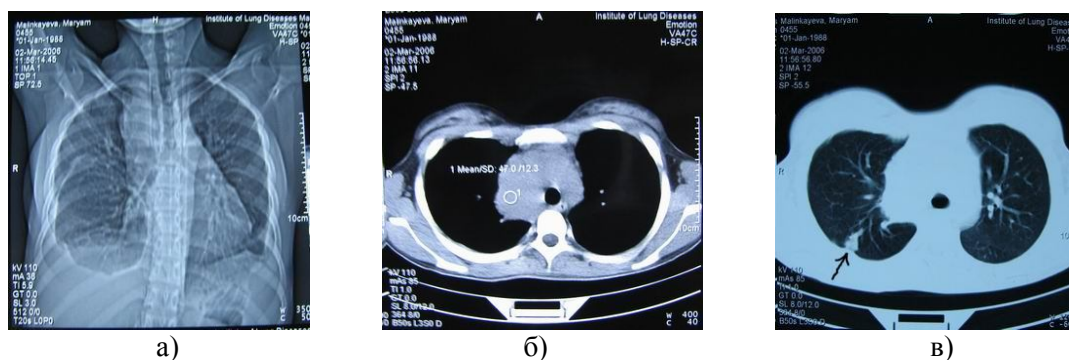


Рис 2. а) обзорная компьютерная томография абсцесса средостения, вызванного туберкулезом; б) средостенный (виден участок уплотненного очага в легком - показан стрелкой); в) легочный режим

При морфологическом исследовании биоптатов, взятых во время диагностических торакотомий, чаще всего встречались лимфомы – у 14(22,6%) больных, саркаидоз у 7(11,3%), медиастинальные опухоли легких – у 11(17,7%) (табл.1). Считаю уместным продемонстрировать компьютерную томографию больной, имеющую клиническую, рентгенологическую и компьютерно-томографическую семиотику лимфомы. Однако, во время операции было обнаружен абсцесс в средостении, который был санирован, а морфологическое исследование биоптата капсулы и резецированного уплотненного очага легкого верифицировало туберкулезный генез процесса (рис.2). С учетом морфологической верификации опухоли средостения больные были направлены в соответствующие отделения НЦО (в отделения онкогематологии, химиотерапии и лучевой терапии) для дальнейшего лечения. При установлении туберкулеза эти больные были направлены в НИИ туберкулеза МЗ Азербайджанской Республики.

Диагностическая торакотомия, в отличие от других методов диагностики, является оправданной в плане морфологической верификации, однако, в настоящее время этот тип диагностики стал замещаться более перспективным методом, а именно видеоторакоскопией. Благодаря торакоскопии, удастся снизить травматичность операции и, во многом, облегчить хирургическую диагностику перед началом лечения. Этот метод позволяет оценить эффективность ранее проведенной консервативной терапии, помогает решить задачи дифференциальной диагностики, а также ведет к сокращению сроков пребывания больных в стационаре до 5 дней [4,5]. Эти преимущества делают видеоторакоскопию идеальным методом диагностики и лечения, особенно для больных пожилого возраста и пациентов, которым недавно проводились химиотерапия и/или лучевая терапия, а также больным с низкими функциональными показателями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Солтанов А.А. и др. - Азерб. Ж. онкологии и смежных наук. Баку, 2004, т.11, №2;
2. Колесников И.С. Хирургия легких и плевры. Л.: Медицина, 1988;
3. Beau V., Daniel H. – J. Chest, 2005, v.128, p.2893-2909;
4. Ken Y., Brian M., David K. - US Respiratory Care, 2005;
5. Pideikas D., Cicenias S., Krasauskas A. - Acta Medica Lituanica, 2005, v.12, №4, p.30-37;
6. Peter W., Brian O'Sullivan, Georgi D. – In.: Cancer Medicine, ed.5, Hamilton, London.

Summary

SOME ASPECTS OF DIAGNOSTIC OF THE TUMOR OF MEDIASTINUM

J.Aliyev, A.Soltanov, A.Hatamov, F.Farzaliyev, V.Ali-zade, R.Yunusov

The tumors of the mediastinum represent neoplasms of a different genesis, but they have similar feature – anatomical localization. The treatment of these tumors depends on exact morphological diagnosis, which can be diagnosed due to biopsy of the tumor. Not all invasive measures are possible, and method of the choice is diagnostic thoracotomy. The cases of sixty-two patients with neoplasm of mediastinum that had been treated between 1999 and 2006 were reviewed retrospectively. There were thirty-nine male and twenty-three female patients who had a mean age of thirty-eight years. Most com-

mon tumors were lymphomas - 22,6%, sarcoidosis - 11,3% and mediastinal tumors of the lung - 17,7%. To 32 patients was made diagnostic thoracotomy, to another thirty patients after thoracotomy, was made surgery resection of the tumors.

* * *

СОЧЕТАНИЕ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ОРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.Д.Алиев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В последние годы в большинстве стран мира, в том числе и в нашей стране, наблюдается рост заболеваемости предопухолевыми процессами и раком слизистой оболочки полости рта [2,14].

Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта (СОПР) считается наиболее частой нозологической формой предопухолевых процессов. Она встречается у 13% больных с патологией СОПР в возрасте после 30 лет и старше. В старшем возрасте и, в основном, у мужчин она встречается в 7-10 раз чаще [3,8,11,12].

Лейкоплакия СОПР относится к разряду факультативных предраков и частота злокачественной трансформации в зависимости от склонности к малигнизации некоторых ее форм составляет 15-75% [8,11,15].

Традиционно считают, что основной причиной развития лейкоплакии является хроническое раздражение и травматизация СОПР [11]. Однако, в значительном числе фундаментальных клинических работ, посвященных исследованиям этиологии и патогенеза лейкоплакии, к сожалению, остаются вне обсуждения некоторые аспекты заболеваний полости рта в связи с неопластическим перерождением участков ротовой полости, вызванных указанными патологиями. Поэтому изучение механизмов перерождения предопухолевых процессов в злокачественную стадию остается актуальной проблемой современной онкологии.

Анализ половых и возрастных особенностей развития лейкоплакии позволяет нам считать перспективным и целесообразным рассмотрение лейкоплакии СОПР во взаимосвязи с обменом половых стероидных гормонов. В доступной нам литературе представлены лишь единичные работы по изучению обмена половых стероидных гормонов и, в частности, транспорт их белками крови, оценка чувствительности клеток-мишеней СОПР к половым стероидам. Полагаем, что изучение этого вопроса представляется особенно актуальным, поскольку в ранее опубликованных исследованиях было показано, что СОПР в норме и при различных заболеваниях, в том числе опухолях, является тканью-мишенью половых стероидных гормонов [3,10]. Следовательно, оценка чувствительности очагов поражения при лейкоплакии и опухолях СОПР позволит выделить патогенетические варианты этих болезней и обосновать возможность применения их патогенетической терапии с учетом использования препаратов, влияющих на процессы метаболизма стероидов в клетках-мишенях.

Однако, в сложном механизме перерождения лейкоплакии СОПР в рак и проведении патогенетически направленной терапии не исключается местная терапия заболевания с устранением факторов местных раздражителей лейкоплакических очагов СОПР, способствующих ускорению процессов малигнизации очагов поражения.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение частоты и особенностей сопутствующей патологии полости рта при лейкоплакии СОПР и выявление факторов травматического и иного воздействия на клиническое течение лейкоплакии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находилось 50 мужчин и 35 женщин, страдающих различными формами лейкоплакии в возрасте от 34 до 76 лет, с преобладающим числом лиц в возрасте от 40 до 70 лет. Средний возраст во всей группе больных лейкоплакией, в целом, составил $55,3 \pm 2,8$ года. По клиническим признакам больные лейкоплакией были разделены на группу с плоской лейкоплакией – 50 больных (59%) (средний возраст этой группы был равен $56,5 \pm 4,3$ года), группу с веррукозной формой – 25 больных (29%) (средний возраст этой группы был равен $54,5 \pm 4,5$ года) и группу больных с эрозив-

но-язвенной формой заболевания – 10 (12%) больных (средний возраст этой группы был равен $55 \pm 14,5$ года).

У 34 (40%) больных очаги лейкоплакии локализовались на слизистой оболочке щек, у 29 (34%) – на красной кайме нижней губы, у 9 (10%) – в области дна полости рта, у 5 (6%) – на языке, у 5 (6%) – на альвеолярном отростке и у 3 (4%) – на небе. У 22 (26%) больных очаги лейкоплакии локализовались одновременно в нескольких местах СОПР и губ. У 14 (16%) больных имелось одновременно несколько форм лейкоплакии. Таким образом, у наблюдавшихся нами больных очаги лейкоплакии в полости рта наиболее часто локализовались на слизистой оболочке щек.

По анамнестическим данным, длительность существования очагов лейкоплакии была следующей: до 1 года лейкоплакия была у 9 (10%) больных, от 1 года до 5 лет – 58 (68%), свыше 5 лет – 18 (22%). Причем, среднее значение длительности заболевания у больных плоской формой лейкоплакии составило $2,4 \pm 0,6$ лет, у больных веррукозной формой – $4,3 \pm 1,1$ лет и у больных эрозивно-язвенной формой – $4,7 \pm 2,7$ лет. Средняя продолжительность заболевания, в целом, во всей группе больных составила $3,8 \pm 1,2$ лет.

Каждый из обследованных пациентов имел какую-либо сопутствующую патологию. Среди сопутствующей патологии преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Из заболеваний желудочно-кишечного тракта в большинстве случаев встречался хронический гастрит – 36 (42%) человек, в основном, с пониженной секрецией – 19 (22%). Пациентов язвенной болезнью желудка и 12-ти перстной кишки – 7 (8%). Хронический холецистит был у 5 (6%) пациентов. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы преобладали ишемическая болезнь сердца – 14 (16%) и гипертоническая болезнь – 22 (26%). Хроническими неспецифическими заболеваниями легких страдали 12 пациентов (14%), заболеваниями мочеполовой системы – 10 (12%).

Всего у 85 больных имелось 116 очагов лейкоплакии, при этом, у 50 больных с плоской формой было 74 очага, у 25 с веррукозной формой – 29 очагов, у 10 эрозивно-язвенной формой – 13 очагов.

Чаще других плоской лейкоплакией страдали больные в возрасте старше 60 лет – 37,9%, в то время как 34,5% составляли больные в возрасте менее 50 лет, а 27,6% - от 50 до 60 лет.

Частота встречаемости веррукозной формы у больных до 50 лет и у больных от 51 до 60 лет была одинаковой – по 35,3% и только в возрасте более 60 лет частота встречаемости составляла 29,4%.

Эрозивная форма лейкоплакии чаще имела место у больных в возрасте от 50 до 60 лет (50%), в то время как в возрасте до 50 лет и более 60 лет частота встречаемости была одинаковой – по 25%.

Изучалась частота (%) и интенсивность поражения зубов кариесом (индекс КПУ); выявлялась степень осложненных форм кариеса со значительным разрушением коронковой части зубов; рентгенологическими и тестовыми исследованиями (PI – пародонтальный индекс, РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс) выявлялись заболевания пародонта (гингивиты и пародонтиты) и особенности их клинического течения; гигиеническое состояние полости рта (ИГ) изучалось по методике Федорова-Володкиной; определяли степень отложения над- и поддесневых зубных камней; определяли протяженность и частоту дефектов зубных рядов; наличие несъемных зубных протезов из разнородных металлов и съемных протезов из акриловых пластмасс; выявлялась пригодность имеющихся в полости рта протезов к использованию и выявлялась степень нуждаемости больных в зубном протезировании. Учитывали другие факторы риска травматизации СОПР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Обследование полости рта больных лейкоплакией СОПР показало неблагоприятный ее исходный уровень. Высокий уровень кариеса и его осложненных форм, тяжелые степени заболевания пародонта, высокая нуждаемость в зубном протезировании были связаны, прежде всего, с двумя важными факторами, характерными для обследованных больных. Первый фактор – возрастной. Из 85 обследованных больных подавляющее большинство были в возрасте от 40 до 70 лет. Средний возраст по всей группе был на уровне $55,3 \pm 2,8$ лет. Второй фактор – каждый из обследованных пациентов имел, ту или иную, сопутствующую соматическую патологию. В основном, они страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и легких. В литературе имеется достаточное число убедительных исследований, свидетельствующих о высокой стоматологической заболеваемости у взрослых пациентов и у больных с различной патологией внутренних органов и систем [1,4,5,6,7,9,13]. Полученные нами данные о состоянии полости рта 85 больных с различными формами лейкоплакии СОПР полностью согласуются с данными литературы и также свидетельствуют о высокой стоматологической заболеваемости. Так, кариес зубов отмечен у всех обследованных с высокой его интенсивностью. Независимо от клинической формы течения лейкоплакии и продолжительности заболевания, с увеличением возраста обследованных, наблюдалось возрастание индекса КПУ. Если у больных в возрасте от 40 до 50 лет индекс КПУ был равен, в среднем, 10,5 ед., то у больных в возрасте 50-60 лет этот показатель дос-

тигал 14,3-15,0 ед., а старше 60 лет – 18,5-20,2 ед. В полости рта обследованных отмечалось обилие острых краев разрушенных зубов-антагонистов, наблюдалось снижение высоты прикуса, что и являлось дополнительным травматическим фактором для СОПР. Достаточно указать, что наибольшая локализация лейкоплакических очагов наблюдалась на слизистой щеки (34%) – по линии смыкания зубов. В индексе КПУ показатель К – кариозные зубы (или их осложненные формы) наблюдался в 19,5% случаев. Число удаленных зубов втрое превышало число кариозных. Около 12-15% зубов оказались пломбированными, из которых более половины считались неудовлетворительными.

Высокая частота удаленных зубов объясняется еще и высокой поражаемостью пародонта. При отсутствии своевременного лечения зубы, пораженные пародонтитом, в конечном итоге удаляются, т.к. они теряют свою жевательную функцию, служат источником интоксикации и травмируют окружающие ткани. Следует указать, что все обследованные пациенты страдали генерализованным пародонтитом различной степени тяжести, независимо от формы течения лейкоплакии. Легкие степени поражения тканей пародонта были характерны для больных до 40-летнего возраста и частично для пациентов в возрасте 40-50 лет (от 18,5% до 24,5%), тогда как средние и тяжелые формы течения заболеваний пародонта (в старших возрастных группах) достигали, соответственно, до 30,5% и 50,5%.

Проведенные тесты исследования тканей пародонта наглядно свидетельствовали о тяжести течения заболеваний пародонта среди обследованных. Так, показатели PI у больных до 50 лет были на уровне 0,1-1,4; при средней степени тяжести – 1,5-3,9, а у больных старше 60 лет – 4,0-8,0 ед. Показатели РМА у больных 40-50 лет были на уровне $35,6 \pm 1,08$, у больных в возрасте 41-50 лет – $40,2 \pm 1,18$, а у больных старше 60 лет – $49,3 \pm 1,45$. Характерно, что показатели PI и РМА наиболее высокими были у больных с обильными зубными отложениями и при наличии глубоких пародонтальных карманов.

ИГ свидетельствовал об уровне по уходу за состоянием полости рта. Так, только у 20,5% отмечался достаточный уход за полостью рта (1 балл), у 25-28% (до 2,8 баллов) отмечался нерегулярный уход за состоянием полости рта, остальные больные имели по 4-5 балла, что соответствует неудовлетворительному уровню ИГ. Такое состояние полости рта влияло не только на течение заболеваний пародонта, но и на течение лейкоплакии. Характерно, что показатели 4-5 балла ИГ наблюдались у больных веррукозной и эрозивно-язвенной формой лейкоплакии.

Данные нашего исследования показали, что все пациенты нуждались в оказании ортопедической стоматологической помощи, включающей не только первичное протезирование зубных рядов, но и повторное после устранения неполноценных протезов. Больные отмечали жалобы, характерные для гальваноза полости рта. У всех больных было обнаружено более 350 одиночных металлических коронок из нержавеющей стали; из нержавеющей стали, покрытой нитридом титана и сплавов золота. У многих отмечалось сочетание различных коронок. У более половины обследованных отмечались мостовидные зубные протезы, изготовленные также из разнородных металлов. Безусловно, наличие в полости рта протезов из разнородных металлов способствовало появлению симптомов гальваноза, что крайне нежелательно для больных с лейкоплакией СОПР. Характерно, что металлические зубные протезы были отмечены у всех больных с веррукозной и эрозивно-язвенной формой лейкоплакии. Более 14% больных старше 60 лет имели съемные пластиночные протезы из акриловых пластмасс, которые в подавляющем большинстве случаев не отвечали функциональным требованиям и служили серьезным фактором травмирования СОПР. Учитывая комплекс отрицательных факторов, связанных с акриловыми пластмассами (травмирование СОПР, химическое, физическое, аллергическое и др. воздействия на ткани СОПР), они должны быть абсолютным противопоказанием для изготовления съемных протезов как при лейкоплакии, так и других заболеваниях СОПР.

Проведенные нами исследования показали, что при лейкоплакии СОПР, одновременно в полости рта обнаруживается характерная для людей общая оральная патология – кариес и болезни пародонта. Их осложненные формы, наличие в полости рта разноименных металлов зубных протезов и амальгамовых пломб, протезов из акриловых пластмасс, способных оказывать отрицательное влияние на течение лейкоплакии СОПР.

Результаты проведенных исследований дают нам основание заключить, что у больных с различными формами лейкоплакии, прежде всего, необходима тщательная санация полости рта. Следует выявить и устранить все раздражающие факторы, провести лечение кариеса и его

осложнений, устранять нависающие края пломб, недоброкачественно изготовленные протезы, систематически удалять зубную бляшку, над- и поддесневые зубные камни, провести рациональное зубное протезирование (беспаячные, цельнолитные конструкции протезов, использование благородных металлов, съемные пластиночные протезы из полиуретана, литьевых термопластов медицинской чистоты). Очень важно своевременно выявить и устранить гальваноз полости рта, обусловленный пломбами из амальгамы, металлическими вкладками или разноименными металлами зубных протезов. Объем местного лечения зависит от формы лейкоплакии. К примеру, для эрозивно-язвенной формы лейкоплакии характерно, кроме кератоза, наличие эрозий, язв, трещин, которые под действием раздражителей и других факторов в полости рта увеличиваются в размерах, не выявляют склонности к заживлению и всегда сопровождаются возникновением болевых реакций. К факторам риска в полости рта следует также отнести курение и прием алкоголя, чрезмерное употребление пряностей и горячей пищи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Seyidbəyov O.S., Qarayev R.M. Parodontit böyrəkdaşı və onun ağırlaşması olan xroniki böyrək çatışmazlığında klinikası, terapiyası və gigiyenik tədbirləri. Bakı, 2006, 105s.; 2. Алиев Д.А., Зейналов Р.С., Марданлы Ф.А. - Азерб. Ж. онкологии и смежных наук, Баку, 2004, №2, с.3-11; 3. Алиев А.Д., Макаров Я.Л. – Азерб. Ж. онкологии и смежных наук, Баку, 2004, №2, с.11-21; 4. Алимский А.В. – Стоматология, 1999, №1, с.29-31; 5. Ахмедов С.И. – Дисс. ... канд. мед. наук, Баку, 2004, 183с.; 6. Бородин Н.Б., Куторгин Г.Д. – Консилиум, 1999, с.50-52; 7. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. Киев, 2000, 462с.; 8. Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф. и др. Заболевания слизистой оболочки полости рта. ОАО «Стоматология», М., 2001, 271с.; 9. Заболотный Т.Д. – Дисс. ... док. мед. наук, Львов, 1991, 374с.; 10. Кушлинский Н.Е., Дяттерев В.Г. Метаболизм и механизм действия андрогенов. М.: Изд-во РАМН, 2005, 180с.; 11. Машкилейсон А.Л. Предрак красной каймы и слизистой оболочки рта. М.: Медицина, 1970; 12. Рыбаков А.И., Банченко Г.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М.: Медицина, 1978, с.175-178; 13. Сафаров А.М. – Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Баку, 2003, 21с.; 14. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2002 году: заболеваемость и смертность. МНИОИ им. П.А. Герцена, М., 2004, 256с.; 15. Banoczy J., Squier C., Kremer M. et al. – Eur. J. Oral Sci., 2003, v.111, №4, p.312-315.

S u m m a r y

COMBINATION OF LEUKOPLAKIA OF ORAL MUCOUS MEMBRANE WITH CONCOMITANT ORAL PATHOLOGY

A. Aliev

Were investigated 85 patients (50 male and 35 female) with different forms of leukoplakia of oral mucous membrane. Among investigated patients was revealed as concomitant common somatic, as dental morbidity. Was determined that complicated forms of teeth caries, periodont diseases, dentition defects occurrence, prosthesis by dissimilar metals and acrylic plastics have baneful influence on leukoplakia clinical course.

* * *

QIDA BORUSU XƏRÇƏNGİNİN ŞÜA MÜALİCƏSİ ZAMANI MÜXTƏLİF ŞÜA REAKSIYALI XƏSTƏLƏRDƏ BAŞ VERƏN İMMUNO–METABOLİK DƏYİŞİKLİKLƏRİN NƏTİCƏLƏRİ

N.X.Həsənov

Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.

Məlum olduğu kimi, qida borusu xərçəngi (QBX) xəstəliyi ilə xəstələnmə göstəricisi Azərbaycan Respublikasında, müvafiq olaraq, kişilər üçün 6,57, qadınlar üçün – 4,78 vahid təşkil edir və mədə, ağciyər və dəri xərçəngindən sonra 4 yerdə durur. Son illərdə bu patologiya ilə xəstələnmə və ölüm göstəriciləri durmadan artır. Əksər müəlliflərin fikrinə QBX xəstələnmə və ölüm göstəricilərinin artması insan ömrünün uzanması, xəstələrin həkimə keç mürəjət etməsi və bir sıra ölkələrin iqtisadi

sadi xüsusiyyəti ilə əlaqələndirilir. Belə ki, xəstələrin 80% klinikaya ixtisaslaşdırılmış müalicə üçün ahıl yaşda (60 yaşdan yuxarı) xəstəliyin III–IV mərhələsində müraciət edirlər. Deyilənlər bu problemin həllini onkologiya elmi üçün mürəkkəb və aktual sahələrdən birinə çevirir [1].

QBX müalicəsində cərrahi, şüa və kombinə edilmiş metodlar tətbiq edilir. Lakin müasir torakal cərrahiyyənin, reanimasiya və anestezioloji xidmətin nailiyyətlərinə baxmayaraq, cərrahi müalicənin nəticələrində nəzərə çarpacaq dərəcədə dəyişiklik qeyd edilmir, ölüm göstəricisi yüksək olaraq qalır.

Belə ki, qidalanmanın pozulması ilə əlaqədar olaraq immuno–metabolik sistemdə baş verən dəyişikliklər şüa reaksiya və fəsadlarının baş verməsinə və ŞT kursunun axıra çatdırılmamasına səbəb olur. Bunun qarşısını almaq və şüa reaksiya və fəsadlarını azaltmaq üçün klinikada müxtəlif metodlardan istifadə olunur. Bunlardan biri də QBX şüa müalicəsi zamanı baş verən immuno–metabolik dəyişikliklərin təyin edilməsi və onların müxtəlif dərman preparatları ilə korreksiyasının aparılması nəticəsində ümumi və yerli şüa reaksiyalarının aradan qaldırılması ilə hüceyrədə proliferativ proseslərin sürətləndirilməsidir.

Onkoloji xəstələrin immun sistemi 3 qrup xoşağəlməz faktorların təsirinə məruz qalır: 1) şişin sistem təsiri; 2) autoimmun proseslərin immunosupressiv təsiri; 3) müalicə faktorlarının (kimya və şüa terapiyasının) immunodepressiv təsiri. Bu sonuncu faktor qrupu (kimya və şüa terapiyası) aparılan onkoloji xəstələrdə çox vacib əhəmiyyət kəsb edir. Belə hallarda möhkəmləndirici terapiyanın təkmilləşdirilməsi immun sisteminin disfunksiyasının xarakterinin və dərinliyinin dəqiqləşdirilməsini tələb edir [2,3].

Hər hansı onkoloji xəstəliyin gedişinin xarakteri və nəticəsi bir sıra faktorlarla müəyyən olunur. Bunların arasında orqanizmin immun vəziyyəti və onun reaktivliyi əsas rol oynayır.

Orqanizmin immun vəziyyətinin şiş xəstəliyinin və müalicənin effektivinə təsirinə gəldikdə isə, birinci növbədə, təbii şişəleyhinə rezistentliyi və spesifik şişəleyhinə immuniteti göstərmək lazımdır.

İmmunoloji reaktivliyin komponentlərinin obyektiv qiymətləndirmək üsulu çox çətin və əziyyət tələb edir, ona görə də praktik səhiyyədə geniş tətbiq tapmayıb. Buna əsasən kliniki onkologiyada orqanizmin immun reaktivliyinin mümkün olan üsullarla qiymətləndirilməsi ən–ənə olub [5].

Hazırkı zamanda belə üsullardan periferik qanın bəzi immunokompetent hüceyrələrinin hesablanması və onların subpopulyasiyalarının münasibətlərinin təyini hesab olunur. Qanda geniş yayılmış immunoqlobulin yığılmasının təyin edilməsi, hansı ki, bir çox patologiyalarda informativ qiymətləndirmə diaqnostik məna daşıyır, bəzi şişəleyhinə immunitet xüsusiyyətlərinin reallaşması onkologiyada geniş tətbiq olmayıb.

QBX orqanizmin bütöv xəstəliyinin yaranmasının vacib patogenetik mexanizmi progressiv multifaktorlu, alimentar zəifləməsi tipinin kobud metabolik dəyişikliyinə

formalaşmasıdır. Ona görə də, belə zəifləmə, əlbəttə, metabolik immunodepressiya-ya aparır. Məlumdur ki, immun sistem homeostazın saxlanmasını, orqanizmin metabolik statusunu təyin edir.

Ondan başqa, bu xəstəlik, şübhəsiz, şişin immunodepressiv xüsusiyyətinə görə immunoloji funksiyaların istismar etməyi ilə müşayət edilir. Nəzərə alsaq ki, QBX müalicəsinin əsas konservativ üsulu şüa terapiyasıdır, onun istifadəsi orqanizmə immunosupressiv təsir göstərir [4].

MATERIAL VƏ METODLAR. Biz Milli onkologiya mərkəzinin şüa müalicəsi şöbəsinə qospitalizə edilmiş 120 qida borusu xərçəngi ilə xəstənin qan zərdabında ümumi zülalın, kreatinin, bilirubin, qlutasionun, orta molekulyar peptidin səviyyəsini, protrombin indeksini və qan zərdabında «qaraciyər» fermentlərinin – aktivliyinin alanin-aminotransferaza, aspartat-aminotransferaza, qamma-qlutamultranspeptidaza, qlutasion-peroksidazanın, qlutasion-reduktazanın aktivliyinin, T-limfositlərin nisbi kəmiyyətini, T-xəlpər-induktor (Tx) və T suppressor-killer (Ts) subpopulyasiyalarının münasibətini (TKH), faqositar metabolik aktivliyi neytrofillər (NST-testinin köməkliyi ilə), təbii killer hüceyrələrin (TKH) sitostatik aktivliyini, α və γ -interferonun qan zərdabında konsentrasiyasını və şişin nekroz faktorunu, eyni zamanda, qan zərdabında sirkulyasiya edən immun komplekslərin səviyyəsini dinamik immunoloji və biokimyəvi müayinə etmişik. Xəstələrin 58 kişi, 62 isə – qadın olmuşdur.

Bunlardan 84 xəstədə (41 kişi, 43 qadın) 2-ci kliniki mərhələ, 33 xəstədə (16 kişi, 17 qadın) – 3-cü kliniki mərhələ, 3 xəstədə (1 kişi, 2 qadın) – 4-cü kliniki mərhələ olmuşdur. Qeyd etmək lazımdır ki, tədqiqat müddətində 1-ci kliniki mərhələ ilə QBX xəstəsinə təsadüf edilməmişdir. Bu bir daha QBX ilə xəstələrin ixtisaslaşdırılmış müalicə üçün xəstəliyin gecikmiş mərhələsində klinikaya müraciət etmələrini sübut edir. Xəstələrə şüa terapiyası radikal proqramla aparılıb. Birdəfəlik mənbə dozası (BMD) 2 Qr olmaqla 3 şüa sahəsindən həftədə 5 dəfə cəmi mənbə dozası (CMD) 65–70 Qr distansion qamma terapiya (DQT) verilib. Müalicə dövründə leykopeniya müşahidə olunduqda konservativ müalicə (neyroqen və ya sikloferon) preparatları ilə aradan qaldırılmışdır.

Qanın immunoloji və biokimyəvi müayinəsi 3 dəfə aparılıb: şüa terapiyasından (ŞT) qabaq, ŞT kursunun ortasında və ŞT kursu qurtardıqdan 2 həftə sonra.

Xəstəliyin ilk simptomlarının üzə çıxması ilə xəstələrin klinikaya daxil olması arasındakı vaxt əsasən 1,5 aydan 16 aya kimi olmuş, orta hesabla, 5,8 ay təşkil etmişdir. Ədəbiyyatda QBX simptomatologiyası geniş və hərtərəfli şərh olunduğu üçün bu məsələnin üzərində geniş dayanmadan, təkcə onu qeyd etmək lazımdır ki, qida borusunun keçiriciliyinin pozulması – disfagiya və ağrılar xəstələrin böyük əksəriyyətində müşahidə olunur. Məhz bu simptomlar onları həkimə müraciət etməyə məcbur edir. Başqa əlamətlər isə mədə qıçqırması, salivasiya, arıqlama xəstələr tərəfindən böyük həyacana səbəb olmur. Kliniki axtarışa daxil olan xəstələrin 99,7% disfagiyadan şikayət etmişdir və, Roqaçyova B.J. təsnifatına görə, onların 27 1-ci dərəcəli (bərk qidaların qəbulunun çətinləşməsi), 51 – 2-ci dərəcəli (sıyıq qidaların qəbulunun çətinləşməsi), 31 – 3-cü dərəcəli (mayelərin qəbulunun çətinləşməsi), 11 – 4-cü dərəcəli (qidanın tamamilə keçməməsi) qida borusu keçiriciliyinin pozğunluğu təyin edilmişdir. Müxtəlif xarakterli ağrılar isə xəstələrin 69% həkimə müraciət etməyə məcbur etmişdir.

Qida borusunda şiş toxumasının yerləşdiyi nahiyənin öyrənilməsinin kliniki və elmi əhəmiyyəti böyükdür. Belə ki, şüa terapevtləri şişin yerləşdiyi nahiyəni və qonşu orqanlara münasibətini bilmədən müalicə planını qura bilməzlər. Eyni zamanda, ədəbiyyatdan məlum-

dur ki, aparılan müalicənin nəticələri qida borusunun müxtəlif şöbələrində eyni olmur. Deyilənləri nəzərə alaraq, biz öz tədqiqatımızda qida borusunun 5 şöbəyə bölünməsi sxemindən istifadə etmişik.

Göründüyü kimi, 120 xəstədən 14 boyun, 10 – yuxarı döş, 61 – orta döş, 26 – aşağı döş və 9 – abdominal şöbənin xərçəngi müəyyən edilmişdir.

Qida borusu boyunca şişin ölçüsü 84 xəstədə 3–5 sm, 33 – 5–8 sm, 3 – 8 sm çox olmuşdur.

Bizim tədqiqat apardığımız xəstələrin 69 nəfərində ekzofit, 37 – endofit və 14 – qarışıq formada inkişaf edən xərçəng təyin edilmişdir.

Xəstələrin 120 diaqnoz histoloji təsdiq olunmuşdur. 110 – yastı hüceyrəli xərçəng (80 – yüksək, 25 – orta, 5 isə – zəif differensiasiyalı), 1 – differensiasiya olunmayan xərçəng, 9 isə – adenokarsinoma müəyyən edilmişdir.

Eyni zamanda, birincili müayinə zamanı başqa orqanlarda uzaq metastazlar müəyyən edilmiş və cərrahi əməliyyat olunmuş xəstələr tədqiqata daxil edilməmişdir.

Şüa terapiyasının effektivini öyrənmək, şüa reaksiya və fəsadlarının tezliyini müəyyən-ləşdirmək üçün xəstələr müalicənin sonunda hərtərəfli kliniki və instrumental müayinələrdən keçmişlər. Müalicənin bilavasitə nəticələri BST kriteriyalarına uyğun qiymətləndirilmişdir.

Bir çox müəlliflərin fikrinə görə, şüa müalicəsi almış QBX ilə xəstələrin böyük əksəriyyəti birinci 3 il ərzində ölür və orta yaşama müddəti 13–15 ay təşkil edir. Deyilən səbəbə görə biz müalicə zamanı müxtəlif dərəcəli şüa reaksiyalar baş verən xəstələrdə immuno–metabolik dəyişiklərin bilavasitə nəticələrini öyrənmişik.

Şüa müalicəsinin orqanizmə təsir edən əsas göstəricisi şüa reaksiyalarıdır. Ona görə də şüa müalicəsi alan xəstələrdə şüa reaksiyalarının profilaktikası və müalicəsi müalicə kompleksinin vacib hissəsidir. Alınan nəticələri variasion statistikada istifadə olunan riyazi düsturlarla öyrənilmişdir. Laborator müayinələr MOM–nun kliniki–biokimyəvi laboratoriyasında b.e.ə. T.K.Məmmədova ilə və «Biosis» tibb mərkəzinin laboratoriyasında S.M.Axundova ilə birlikdə aparılmışdır.

NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ. QBX görə şüa terapiyası alan 120 xəstə kliniki müşahidələrin nəticələrinə görə yerli və ümumi şüa reaksiyalarından asılı olaraq 3 qrupa bölünmüşük.

I qrupa şüa reaksiyası almayan 30 xəstə daxil edilmişdir. Onlarda ŞT davam etdirilməsinə mane olan ciddi kliniki əlamətlər müşahidə olunmamışdır.

II qrupa yerli şüa reaksiyası olan 48 xəstə daxil edilmişdir. Yerli şüa dəyişiklikləri birbaşa ionlaşdırıcı şüalanmanın təsirinə məruz qalan toxumalarda yaranan patoloji haldır. Toxumaların şüalanması zamanı onun bütün struktur elementləri, parenxima, sinir ucluqları, damarlar və digər birləşdirici toxuma elementləri zədələnilir.

III qrupa ümumi şüa reaksiyalı 42 xəstədə daxil edilmişdir. Kliniki əlamətlərinə görə sinir sisteminin pozğunluğu, qıjıqlanmanın artması, ağlağanlıq, yuxu pozğunluğu, baş ağrıları, kəskin ümumi zəiflik, əsəbilik, mədə–bağırsağ sisteminin funksional pozğunluğu: iştahanın azalması, yanğı, hipersalivasiya, ürək–bulanma və qusma qeydə alınmışdır.

QBX ilə xəstələrdə şüa terapiyasından qabaq həm antigendən asılı, həm də antigendən asılı olmayan immunoloji reaktivliyin həlqəsinin depressiyası əlamətləri aşkar olunmuşdur. Şüa terapiyası əvvəl immunodepressiyanı gücləndirmişdir. Lakin immunostimulyatorlarla (Sikloferon, Neypogen və Reaferon) aparılan korreksiyadan sonra immunoloji göstəricilər tədricən normallaşmışdır.

ŞT əvvəl xəstələrin qanının zərdəbində ŞNF və DİK səviyyəsinin konsentrasiyası, donorların analoji göstəriciləri ilə müqayisədə, ciddi fərq qeyd olunmamışdır. Lakin ŞT zamanı xəstələrin qanının zərdəbində ŞNF və DİK səviyyəsinin konsentrasiyasının artması təyin olunmuşdur. ŞT qurtardıqdan sonra ŞNF səviyyəsinin konsentrasiyasının azalması, DİK səviyyəsinin konsentrasiyasının artması təyin olunmuşdur.

Şüa reaksiyalı xəstələrin qanının zərdəbində ŞNF və DİK səviyyəsinin konsentrasiyası şüa reaksiyası olmayan xəstələrdən yüksək olub.

Eyni zamanda, ümumi şüa reaksiyası olan xəstələrlə şüa reaksiyası olmayan xəstələrdə həmin göstəricilərin fərqi statistik dürüst mənə kəsb etmirsə də, ümumi şüa reaksiyalı xəstələrdə ŞNF və DİK orta səviyyəsi şüa reaksiyası olmayan xəstələrin həmin göstəricilərdən yüksək idi ($p < 0,05$).

Həmin faktı biz belə qiymətləndirdik ki, şüa reaksiyalı xəstələrdə autoimmun komponentli iltihabi reaksiyaya hazırlıq vəziyyəti var.

Şüa reaksiyalı xəstələrdə qanın zərdəbində SAI, TKH və α -İTF və γ -İTF orta səviyyəsi şüa reaksiyası olmayan xəstələrdən aşağı idi, baxmayaraq ki, fərqi statistik dürüst mənəsi $p < 0,1$ intervalında olub.

I qrupa daxil olan xəstələrin ŞT əvvəl biokimyəvi göstəriciləri ilə donorların analoji göstəricilərinin müqayisəsində bütün göstəricilərin azalması təyin edilmişdir. Biz bu dəyişikliyi QBX zamanı disfagiyanın baş verməsi nəticəsində qidalanmanın pozulması ilə əlaqələndirmişik. ŞT zamanı zülalın, protrombin indeksinin, QF miqdarının azalması müşahidə olunmuşdur. Digər göstəricilərin, bilirubinin, AIAT, AsAT, QQT, OMP, QPO, QR aktivliyinin yüksəlməsi və kreatinin miqdarının arması qeyd olunmuşdur. Bilirubinin, AIAT, AsAT, QQT, OMP, QPO, QR aktivliyinin yüksəlməsini ŞT zamanı ionlaşdırıcı şüanın təsiri zamanı yaranan sərbəst radikalların əmələ gəlməsi ilə əlaqələndirmişik. ŞT zamanı kreatinin miqdarının armasını isə şişin parçalanması ilə əlaqədar olaraq böyrəklərdə başlayan kompensator nefropatiyanın ŞT zamanı artması ilə əlaqələndirmişik.

Beləliklə, son olaraq aşağıdakı nəticələri əldə etmişik.

QBX olan xəstələrin bir hissəsində şüa reaksiyası qeyd olunur. Yerli və ümumi şüa reaksiyası olan xəstələrin qanının zərdəbində orta-molekulyar peptidlərin orta səviyyəsi şüa reaksiyası olmayan xəstələrdən yüksək olması aşkar olundu ($P < 0,01$).

ŞR olan xəstələrdə ümumi zülalın, bilirubinin, protrombin indeksinin orta göstəriciləri, həmçinin alanin-aminotransferaza (AIAT), aspartat-aminotransferaza (AsAT) və qamma-qlutamin transferazanın (QQT) aktivliyində ŞR olmayan xəstələrin göstəriciləri ilə müqayisədə fərq aşkar olunmamışdır.

Ümumi şua reaksiyası olan xəstələrdə qlutationun səviyyəsinin aşağı olması yerli şua reaksiyası olan xəstələrdən daha kəskin olub ($P < 0,05$). QBX ilə xəstələrdə şua terapiyasından qabaq həm antigendən–asılı, həm də antigendən asılı olmayan immunoloji reaktivliyin həlqəsinin depressiya əlamətləri aşkar olunmuşdur. QBX ilə xəstələrdə şua terapiyası əvvəl immunodepressiyanı gücləndirir, sonra immunoloji göstəricilər tədricən normallaşır.

Yerli və ümumi şua reaksiyalı xəstələrin qanının zərdabında şişin nekroz faktoru (ŞNF) və dövr edən immunitet komplekslərin (DİK) səviyyəsinin konsentrasiyasının şua reaksiyası olmayan xəstələrdən yüksək olması aşkar olundu. Yerli və ümumi şua reaksiyalı xəstələrdə qanın zərdabında sitotoksik aktivlik indeksi (SAİ), təbii killer hüceyrələri (TKH), alfa–interferon (α –İTF) və qamma– interferonun (γ –İTF) orta səviyyəsi şua reaksiyası olmayan xəstələrdən aşağı olması aşkar olundu ($P < 0,05$).

Ümumi şua reaksiyalı xəstələrdə şişin nekroz faktoru (ŞNF) və dövr edən immunitet komplekslərin (DİK) orta səviyyəsi şua reaksiyası olmayan xəstələrin həmin göstəricilərindən yüksək olub ($P < 0,01$).

Leykopeniya müşahidə olunan xəstələrə Neypogen, immun depressiya müşahidə olunan xəstələrə isə – Roferon bədən çəkisinə uyğun müvafiq dozalarda təyin edilmişdir.

ƏDƏBİYYAT

1.Алиев Д.А., Мусаев И.Н., Зейналов Р.С. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, №1, с.3-6; 2.Алиев Б.М., Хыдыров Х.Б., Кондратьева Н.Ф. - Мед. радиология, 1990, №4, с.24-27; 3.Алиев Д.А., Аскеров Н.М., Мамедов М.К. и др. - Здоровье, 2004, №8, с.72; 4.Аскеров Н.М., Гасанов Н.Х. - Азерб. Ж. онкологии, 2005, №2, с.97; 5.Аскеров Н.М., Гасанов Н.Х. – Здоровье, 2006, №3; 6.Jondal M., Holm K., Wigzell H. - J. Exp. Med., 1972, v.136, №2, p.207-215.

* * *

СОСТОЯНИЕ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

А.Р.Алиев

Национальный центр онкологии, г.Баку

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется свыше 750000 новых случаев рака желудка (РЖ) [6]. В странах СНГ РЖ занимает второе место среди злокачественных опухолевых заболеваний. При этом, больные РЖ поступают в стационар с осложненным клиническим течением. Большинство из них резко ослаблены, что отрицательно влияет на результаты лечения [5]. Основными проявлениями этого состояния являются нарушения алиментарного питания в связи с наличием анорексии или обтурационного синдрома, анемия различного генеза, нарушения метаболизма. Изменения обменных процессов находятся в прямой зависимости от тяжести состояния больных РЖ [3], а именно, тяжесть нарушений метаболизма белков, липидов, углеводов, электролитов, микроэлементов, витаминов и водного баланса зависит от степени обтурации просвета кишки и интенсивности кровопотери. Наиболее ощутимые сдвиги наблюдаются в метаболизме белков и углеводов [1,4]. Одновременно идет нарушение водно-электролитного баланса, увеличение плазменного объема, снижение гематокрита и объема циркулирующей крови [2].

Целью исследования было определение параметров нарушений функционального состояния различных звеньев гомеостаза у больных с осложненным клиническим течением РЖ.

В проведенной работе использованы результаты комплексного обследования и хирургического лечения 184 больных РЖ, находившихся на стационарном лечении в отделении абдоми-

нальной онкологии Онкологического научного центра (ОНЦ) Азербайджанской Республики в период с 1998 по 2005 годы включительно.

Для оценки состояния гомеостаза всем больным РЖ проведено исследование, заключающееся в определении и изучении состояния периферической крови, белкового обмена, степени активности различных ферментов, тимоловой пробы (ТП) и концентрации билирубина (БЛР) в крови, электролитного обмена у этой категории пациентов.

Основная часть пациентов были представителями мужского пола – 132 (71,74%). Большинство больных РЖ (152) находилось в возрастной группе от 51 до 70 лет, что составило 82,61%.

У большинства оперированных больных опухоль располагалась в антральном отделе, у меньшего числа – в теле, и, наконец, лишь у 17 больных она была выявлена в кардиальном отделе желудка.

Больные РЖ по клиническим стадиям заболевания распределены как на основании результатов интраоперационной ревизии и заключения морфологического исследования удаленного препарата, так и данных комплексного дооперационного обследования. Стадийность заболевания устанавливалась в зависимости от распространенности злокачественного опухолевого процесса, согласно общепринятой международной классификации стадийности РЖ по системе TNM.

Итак, преобладающее большинство больных РЖ обратилось или было направлено в онкологическое учреждение на более поздних стадиях заболевания. Из 184 пациентов злокачественными опухолями желудка у 74 (40,22%) была установлена III ($T_3N_1M_0$, $T_4N_1M_0$), а у 89 (48,37%) – IV ($T_3N_1M_1$, $T_4N_1M_1$, $T_4N_2M_1$) клиническая стадия заболевания. Лишь у 21 больного (11,41%) была констатирована I и II ($T_2N_0M_0$, $T_3N_0M_0$) стадия заболевания.

Зачастую, диагноз РЖ устанавливается после присоединения грозных осложнений основного заболевания, побудивших больных обратиться в стационар. Большинство больных РЖ поступили в ОНЦ с осложненным клиническим течением. Первыми проявлениями рака, побудившими пациентов обратиться в стационар, явились различной степени выраженности и тяжести осложнения основного заболевания. При РЖ наиболее часто встречающимися осложнениями являлись стеноз и кровотечение из опухоли. Из 184 больных РЖ у 124 (67,39%) отмечено осложненное течение онкологического заболевания. Наиболее часто встречающимся осложнением РЖ являлся стеноз. В нашем исследовании он был выявлен у 102 (55,43%) пациентов РЖ. Кровотечение различной степени интенсивности наблюдалось в 18 случаях, что составляет 9,78% от общего числа больных РЖ. Перфорация злокачественной опухоли желудка – наиболее отягчающее состояние больного осложнение, требующее безотлагательного хирургического вмешательства. В наших наблюдениях было констатировано 4 случая этого осложнения, что составило 2,17%.

Изучение состояния некоторых показателей гомеостаза позволило установить значительные нарушения со стороны периферической крови. Умеренное снижение гемоглобина (110-80 г/л) выявлено у 128 (69,57%) больных РЖ. Выраженное снижение гемоглобина (менее 80 г/л) определено у 27 (14,67%) у больных РЖ, при этом, число эритроцитов у них не превышало $3,0 \times 10^{12}$.

Изучение показателя активности АлАТ проведено 184 больным РЖ. При этом, было отмечено, что при II и III стадиях заболевания из 95 пациентов РЖ у 52 (54,74%) наблюдается повышение активности этого фермента. При IV клинической стадии РЖ из 89 больного у 54 (60,67%) выявлена гипераланин-аминотрансфераземия. Всего из 124 пациентов с осложненным течением ракового процесса желудка (стеноз различной степени выраженности, кровотечение различной интенсивности, перфорация) в 77 (62,09%) случаях зафиксировано повышение активности АлАТ, а в случаях с неосложненным течением – из 60 больных у 29 (48,33%). Итого в нашем наблюдении у 57,61% пациентов отмечено повышение активности АлАТ.

Изучение активности АсАТ в сыворотке крови было проведено 178 больным РЖ. При этом, установлено, что при III стадии заболевания из 92 пациентов у 29 (31,52%) наблюдается повышение ее активности. Из 86 больного с IV стадией РЖ в 31 (36,05%) случае также было зафиксировано повышение активности АсАТ. При наличии осложненного течения основного заболевания (перфорация, стеноз, кровотечение) из 123 больных у 47 (38,21%), а при неосложненном – из 55 пациентов у 13 (23,64%) констатировано повышение АсАТ. Итак, в наших исследованиях из 178 больных РЖ у 60 (33,71%) было установлено повышение АсАТ.

Изучение ГГТ было проведено 174 больным РЖ. Было установлено, что из 91 больного РЖ с III клинической стадией у 36 (39,56%) отмечается повышение активности данного фермента. При IV стадии заболевания из 83 больных у 30 (45,78%) также констатировано повышение ГГТ. Повышение активности ГГТ зафиксировано в 58 (47,93%) случаях при наличии и в 18 (33,96%) при отсутствии клинически осложненного течения основного заболевания. Итак, в наших наблюдениях при РЖ повышение активности ГГТ составляет 37,93%.

Изучение ЩФ также было проведено 174 больным РЖ. При этом, выявлено, что из 91 пациента РЖ с III стадией заболевания у 30 (32,97%) наблюдается повышение активности ЩФ, а при IV стадии её повышение выявлено у 33 (39,76%) из 83 больных. Из 121 пациента с осложненным течением РЖ у 49 (40,5%) констатировано повышение активности ЩФ, а при неосложненном течении основного заболевания в 14 (26,42%) случаях из 53. Итак, при РЖ у 63 (36,21%) больных отмечается повышение активности ЩФ.

Изучение активности ХЭ было произведено 162 больным РЖ. В результате анализа установлено, что из 85 больных РЖ с III клинической стадией у 12 (14,12%) наблюдается снижение активности ХЭ, а из 77 пациентов с IV стадией заболевания - в 14 (18,18%) случаях. При осложненном и неосложненном клинических течениях в 20 (17,39%) и 6 (12,76%) случаях, соответственно, зафиксировано снижение активности ХЭ. Таким образом, у 26 (16,05%) пациентов РЖ было констатировано снижение активности ХЭ.

Анализ результатов проведенного исследования показал, что повышение частоты выявления всех исследованных ферментных дисфункций печени наблюдается с увеличением стадии заболевания и с усугублением клинического течения РЖ. Различия в повышении активности АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ и снижении ХЭ наиболее выражены при сопоставлении больных с наличием осложнений основного заболевания и их отсутствием. Особенно эта разница ощущается при сравнении показателей ферментативного обмена пациентов РЖ с III клинической стадией без наличия осложнений основного заболевания и больных с IV клинической стадией с осложненным клиническим течением.

Изучение белкового обмена было проведено 184 больным РЖ. При этом, было установлено снижение уровня общего белка ниже нормы из 95 больных с III стадией заболевания у 34 (35,79%), а из 89 с IV стадией - у 34 (38,2%). Всего из 124 больных с осложненным течением РЖ в 50 (40,32%) случаях зафиксирован уровень общего белка ниже нормы, а при неосложненном клиническом течении - из 60 больных в 18 (30%). Уровень альбуминовой фракции в крови ниже нормы из 95 больных РЖ с III клинической стадией заболевания у 34 (35,79%), а при IV - из 89 у 37 (41,57%). При осложненном клиническом течении РЖ снижение альбумина в крови ниже нормы из 124 больного установлено у 51 (41,13%), а при неосложненном - из 60 у 20 (33,33%). Снижение ПИ ниже 80% из 95 больных с III клинической стадией заболевания констатировано у 14 (14,74%), а с IV - из 89 у 16 (17,98%). Из 124 больного с осложненным клиническим течением РЖ снижение ПИ установлено в 23 (18,55%), а из 60 с неосложненным - в 7 (11,67%) случаях.

В результате исследования установлено, что при всех случаях снижения ПИ отмечается снижение уровня общего белка и его альбуминовой фракции. Анализ полученных данных также показал, что с увеличением стадии заболевания частота выявления нарушения белкового обмена повышается. Наличие осложненного клинического течения РЖ также повышает частоту выявляемости изменения исследуемых в сыворотке крови показателей белкового обмена и степени их выраженности.

В результате проведенного исследования было установлено повышение ТП у 43 (23,37%) больных РЖ, при этом, повышение более 10 ЕД - в 18 (9,78%) случаях. Повышение порогового значения ТП среди пациентов с осложненным клиническим течением установлено у 34 (18,48%), а с неосложненным - у 9 (4,89%). Разница между полученными величинами статистически достоверна в интервале $p < 0,05$. Проведенное исследование показало, что при наличии осложнений основного процесса и с увеличением клинической стадии заболевания частота выявления повышения ТП, а также и степени ее выраженности повышаются.

Результаты исследования при определении БЛР в сыворотке крови показали повышение его концентрации у 15 (8,15%) больных РЖ, причем, более 1,5 раз - всего у 3 (1,63%) пациентов. Выявлено также и то, что при присоединении осложненного клинического течения частота

развития нарушений пигментной функции печени повышается. У всех больных РЖ при повышении БЛР отмечается повышение АлАТ, ГГТ и ТП.

Итак, наиболее часто у больных РЖ отмечалось повышение активности АлАТ. Далее, по мере убывания частоты выявления нарушений биохимических показателей наблюдалось повышение ГГТ, ЩФ, ТП, снижение ХЭ, ПИ, увеличение концентрации билирубина в крови. Результаты исследования также показали и то, что при увеличении концентрации билирубина в крови отмечаются изменения всех исследуемых биохимических показателей в сторону ухудшения. Исходя из сказанного выше, можно заключить, что при проявлении лабораторных признаков печеночной нефропатии наблюдаются изменения активности ферментов, повышение ТП и снижение ПИ и ХЭ. Частота выявления снижения ХЭ и ПИ в нашем исследовании, практически, одинакова и встречается сочетанно, причем, при этом, отмечается повышение ТП и повышение активности АлАТ, ГГТ, ЩФ. В подавляющем большинстве случаев повышение ТП сопровождается повышением АлАТ, ГГТ и ЩФ. Повышение активности ЩФ и ГГТ в большинстве случаев наблюдалась нами одновременно и, при этом, практически, всегда было зафиксировано повышение АлАТ. Иначе говоря, наиболее информативным показателем гепатоцеллюлярной дисфункции является АлАТ, а наименее чувствительным – повышение в крови концентрации билирубина.

Итак, по предложенным ранее клиническим классификациям гепатопатий, в нашем исследовании из 106 больных РЖ с установленной гепатопатией у 92 (86,79%) выявлено наличие ее субклинической фазы [2,3]. Из них у 63 (59,43%) больных констатирована умеренная степень ее, а у 29 (27,36%) – выраженная. У 14 (13,21%) пациентов было установлено наличие манифестирующей фазы. Из них у 11 (10,38%) имелась компенсированная и лишь у 3 (2,83%) – декомпенсированная степень.

Статистическая обработка выполнена методом табличной корреляции. При этом, факториальными признаками взяты повышение клинической стадии РЖ и присоединение осложнений основного заболевания, а результативным - наличие и повышение степени выраженности гепатопатий (по АлАТ). Полученные результаты статистически достоверны.

Изучение больных РЖ выявило нарушения в электролитном обмене, особенно при таких осложнениях, как декомпенсированный стеноз желудка и глубокая анемия, обусловленная кровотечением. При этом, дефицит натрия установлен у 28 (15,22%) больных РЖ, калия – 23 (12,5%), хлоридов – 21 (11,41%).

Таким образом, РЖ приводит к выраженному изменению гомеостаза. Осложненное клиническое течение РЖ, сопровождающееся нарушением алиментарного питания, обусловленного дисфагией и стенозом различной степени выраженности и раковой интоксикацией, приводит к истощению функциональных ресурсов организма, что, в конечном итоге, проявляется более тяжелыми метаболическими дисфункциями. Проведенное исследование установило состояние периферической крови у больных РЖ, нарушение белкового и электролитного обменов, широту распространения гепатопатий и степень их выраженности. Хотя функциональные резервы у больных РЖ снижены, в большинстве случаев до операции они находятся в компенсированном состоянии. Однако, вследствие влияния общей хирургической агрессии как в интра-, так и в постоперационном периодах выявленные нарушения метаболизма некоторых органов и систем, в большинстве своем носящих субклинический характер, могут перейти в манифестирующие, оказывая отрицательное влияние на результаты лечения, усугубляя прогноз основного заболевания. Таким образом, у больных РЖ необходимо проведение более тщательного исследования и оценки функционального состояния органов и систем организма в зависимости от видов осложнений основного заболевания и степени их выраженности, что приведет к целенаправленной подготовке больных к операции и правильному выбору методов корригирующей терапии и ведении их как в интра-, так и в постоперационном периодах. Данный подход, вероятно, улучшит условия переносимости планируемого хирургического вмешательства, что, в конечном итоге, окажет благоприятное влияние на результаты лечения больных РЖ, в целом.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Алиев Д.А., Мамедов М.К., Джафаров Р.Д. и др. – *Вопр. онкологии*, 1992, №3, с.330-337; 2.Амирасланов А.Т., Мистакопуло Н.Ф., Кныров Г.Г., Мистакопуло Ф.Н. *Кахексия у больных раком пищевода и желудка*. Баку: Тэбиб, 1998, с.19-145; 3.Carrere P., Costanzi A., Segala W. et. al. - *Ann. Ital. Chir.*, 1995, v.66, p.218-224; 4.Deems R., Friedman

S u m m a r y

VALUING OF HOMEOSTAZ OF PATIENTS OF THE CANCER OF STOMACH

A. Aliyev

The aim of our researches is study and analysis of main indicators of homeostasi of patients of the cancer of stomach.

Valuing of functional condition of organs and systems of organism depending on forms and complications of the cancer of stomach and degree of there expression will lead to the purposive correcting therapy at the stades of treatment and it will improve the conditions of enduring of planed operative intervention owing to the improvement of adapting activity of system postaggressive reaction and ase result it will exersize favourable influence on the results of treatment in whole.

* * *

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

А.Х.Керимов, С.Ш.Мирзоева, А.А.Аскерова, Г.А.Расулова, Р.Ш.Ганифаева, Ф.А.Зейналов
Национальный центр онкологии, г.Баку

Частота герминогенных опухолей не превышает 5% среди всех опухолей яичников. Больные с герминогенными опухолями бывают преимущественно молодого и зрелого возраста. Предполагается, что герминогенные опухоли развиваются из первичных, зародышевых клеток, которые мигрируют в гонадный бугорок к 6 неделе эмбриогенеза [10].

Герминогенные опухоли подразделяются на дисгерминомы и недисгерминомы, последние, в свою очередь - на тератому различной степени зрелости, опухоли желточного мешка, эмбриональную карциному, хориокарциному, полиэмбриому. Среди герминогенных опухолей преобладает дисгерминома [2,3].

Дисгерминома развивается из половых клеток, не подвергшихся дифференцировке. Макроскопически опухоль имеет солидное строение, на разрезе белого цвета, находится в капсуле, может достигать больших размеров. Основной путь метастазирования дисгермином – лимфогенный, в редких случаях - гематогенный.

По гистологическому строению дисгерминома сходна с “семиномой яичка”, состоит из однообразных разного вида округлых светлых клеток, расположенных диффузно [5,7].

Недисгерминомы, за исключением зрелых тератом, являются злокачественными опухолями с неблагоприятным прогнозом, в отличие от дисгермином.

Тератомы составляют 10% всех овариальных образований, развиваются из элементов одного или всех 3 зародышевых листков. Различают зрелые (солидные и кистозные дермоидные кисты) и незрелые тератомы.

Гистологически зрелые тератомы состоят из зрелых структур тканей и органов зародыша (кожа, зубы, щитовидная железа, кишечная трубка, хрящ и др.) (рис.3). Однако, возможно злокачественное перерождение элементов зрелой тератомы. Незрелые тератомы содержат эмбриональные структуры различной степени зрелости. Доброкачественные и злокачественные варианты герминогенных опухолей не дают патогномичных клинических симптомов на ранних этапах [2].

Целью исследования было изучение частоты возникновения герминогенных опухолей по отдельным гистотипам у больных с опухолями яичников, а также оптимизация методов лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материалом для исследования послужили сведения о 141 больном опухолями яичников, находившихся на обследовании и лечении в абдоминальном отделении Национального центра онкологии (НЦО) в период с 1998 по 2005 гг. Из 141 больного у 22 были герминогенные опухоли яичников. Среди них дисгерминома наблюдалась у 2, тератома - 20 (в том числе зрелая тератома

- 18, незрелая - 2). Средний возраст больных с тератомой яичников – 39 лет (от 24 до 60 лет), с дисгерминомой – 28 лет. У одной больной дисгерминома наблюдалась в периоде полового созревания – 16 лет, у другой больной в репродуктивном периоде – 40 лет.

В обследовании больных было применено гинекологическое обследование, абдоминальное и трансагинальное ультразвуковое исследование, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и желудочно-кишечного тракта, цитологическое исследование пунктата, полученного при пункции заднего свода, лабораторное исследование, включая определение в сыворотке крови опухолевых маркеров СА-125, АФП и ХГ. Диагноз во всех случаях подтвержден морфологически.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В половине случаев больные жаловались на боли внизу живота и (или) пояснице, 14 женщин отмечали увеличение объема живота, 10 – появление опухолевого образования в брюшной полости. Продолжительность заболевания составляла от 1 до 36 месяцев, нарушение менструального цикла, в виде аменореи с признаками генитального инфантилизма наблюдались у 2 больных с дисгерминомой яичника. Эти симптомы явились основанием для обращения больных к врачу. У больных с тератомой яичника нарушение менструальной функции отмечалось в крайне редких случаях. При первичном обращении к врачу у всех 22 больных при двуручном гинекологическом исследовании в проекции придатков матки было диагностировано плотное, незначительной болезненности, плохо смещаемое образование с гладкой или бугристой поверхностью. Наряду с этим, у 6 больных дермоидная киста сочеталась с фибромиомой матки, у 2 больных - 9 и 12-недельной беременностью. Впоследствии беременность была сохранена. Кроме этого, у 3 больных из-за наличия асцита дермоидная киста ошибочно расценена как опухоль брюшной полости. У всех 20 больных с тератомой отмечено поражение одного яичника.

В нашем материале дисгерминома у 2 больных на эхограммах имела эхопозитивное, средней эхогенности, часто дольчатое строение. Контуры опухоли неровные. Размеры опухолей составляют от 4 до 42 см. У обеих пациенток при ультразвуковом исследовании брюшной полости наблюдалось наличие свободной жидкости, эхографически визуализируемое в кармане Моррисона.

Метастатически измененных лимфатических узлов в забрюшинном пространстве, а также метастазов в паренхиматозных органах не было обнаружено.

В нашем материале преобладали больные со зрелой тератомой. Из 18 больных с диагнозом зрелой тератомы кистозного типа у 12 наблюдалась типичная эхографическая картина дермоидной кисты – толстостенное образование гипоехогенного строения с солитарным компонентом, выступающим в просвет кисты. Размеры образований варьируют от 4 до 25 см. У 6 больных ошибочно оказалась эхографическая дифференциация, определялось тонко- или толстостенное образование правильной овальной формы, с неоднородным внутренним содержимым, вследствие значительного количества эхопозитивных включений овальной или линейной формы.



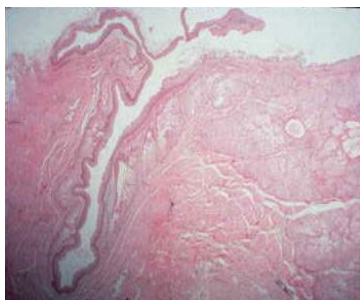
Макроскопически тератомы имели вид инкапсулированного узла с гладкой, иногда бугристой, поверхностью, эластичной или плотной консистенции. На разрезе опухоль наиболее часто представляла собой однокамерное, реже – двухкамерное кистозное образование, заполненное салом, волосами, иногда слизевидной, серозной жидкостью или имела включения костной ткани. Внутренняя поверхность стенки кисты, как правило, была гладкой или шероховатой. Стенка кистозных образований характеризовалась неравномерной толщиной, на одних участках была истончена, на других – утолщена, иногда до 3-5 см (рис.1).

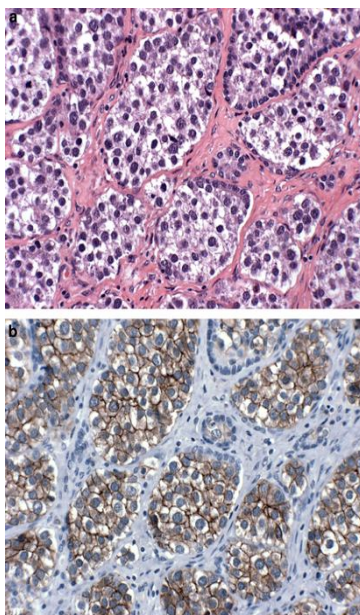


Следует отметить, что у исследуемых больных (1 – зрелая тератома солидного типа и 2 – незрелая тератома) при дополнительном исследовании наличие метастазов в забрюшинных лимфатических узлах и отдаленных органах не было обнаружено. Зрелая тератома солидного типа у 1 больной эхографически представлялась как капсульное образование кистозно-солидного строения, многокамерное с преобладанием солидного компонента с бугристой поверхностью. У 2 больных незрелая тератома на ультразвуковом исследовании также имела сходное эхографическое строение (рис.2,3).



В 17 случаях внутренняя поверхность стенки кисты была выстлана многослойным плоским эпителием с наличием придатков кожи (волосяные фолликулы, сальные и потовые железы), мышечных волокон, иногда элементов хрящевой или костной ткани. Из них в 3 случаях, наряду с вышеописанными структурами, была обнаружена эпителиальная опухолевая ткань с явными признаками злокачественного процесса, что соответствовало гистологическому заключению о наличии незрелой тератомы и в другом случае – малигнизированной дермоидной кисты. В отличие от дисгерминомы яичников, у больных с тератомой яичников нарушение менструального цикла отмечалось в редких случаях и наши данные совпали с данными других авторов (рис.4,5,6).





Таким образом, среди герминогенных опухолей яичника наибольшая встречаемость приходится на долю зрелых тератом кистозного типа – дермоидных кист (77,2%).

Процент малигнизации зрелых тератом, по нашим данным, составляет 5,3% от всех зрелых тератом кистозного типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1998, 397с.;
2. Дуда В.И., Дуда И.В. Гинекология. Минск, 2004, 552с.;
3. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. М., 2005, 250с.;
4. Гильязутдинова З.Ш., Михайлова М.К. Онкогинекология. М., 2002, 56с.;
5. Гинекология. Учебник. М., 2004, 234с.;
6. Голота В.Я., Бенюк В.А. Гинекология. М., 2005, 343с.;
7. Патрисиа Уилсон. Гинекологические заболевания. М., 2002, 178с.;
8. Хачкурузов С.Г. УЗИ в гинекологии. СПб., 2002, 242с.;
9. Митьков В.В., Медведев М.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М., 1997, III т., 163с.;
10. Talerman A. - Blausteins pathology of the female genital tract /Ed. Kurman R. 4th ed. NY: Springer, 1994, p.849;
11. Tewari K., Cappuccini F., Disaia P. et al. - Obstet. Gynecol., 2000, v.95, p.128;
12. Williams S., Blessing J., Liao S. et al. - J. Clin. Oncol., 1994, v.12, p.701;
13. Williams S., Birch R., Einhorn L. et al. - N. Engl. J. Med., 1987, v.316, p.1435.

* * *

РЕАКЦИЯ ПОЧЕК НА РАК ЯИЧНИКОВ

Д.А.Алиев, У.А.Аббасова

Национальный центр онкологии, г.Баку

В структуре заболеваемости злокачественными опухолями женских половых органов рак яичников занимает стабильное ранговое второе место после рака шейки матки и первое – по показателям смертности, превышая соответствующие показатели для рака шейки и тела матки, вместе взятые. По данным Международного агентства по изучению рака /IARC/, ежегодно в мире регистрируется более 500 тыс. новых случаев рака яичников и более 190 тыс. женщин умирает от этого заболевания [7].

Таким образом, в начале третьего тысячелетия в структуре онкологической смертности у женщин рак яичников занимает четвертое место [8]. Каждый год в Российской Федерации выявляют 11.000 вновь заболевших, а 8.500 умирают от этого заболевания [2]. Отдаленные результаты лечения больных раком яичников, опубликованные в США, в Скандинавских странах и большинстве европейских государств, показывают, что 5-летняя выживаемость за последние 20 лет существенно не увеличилась и, в целом, не превышает 30-35%, а при распространенных формах заболевания – 5-20% [6].

Несмотря на внедрение современных диагностических технологий в конце XX века (эхографии, компьютерной, магнитно-резонансной томографии, определение опухолевого маркера СА-125), 65-85% больных поступает для первичного лечения с далеко зашедшими стадиями опухолевого процесса, что и является основной причиной летальных исходов [3].

Клиническое течение злокачественных опухолей яичников отличается агрессивностью, коротким периодом удвоения опухоли и универсальным характером метастазирования. При лечении же больных злокачественными опухолями яичников особое внимание следует уделять индивидуальной оценке их общего состояния, а именно функции сердца, печени, почек, легких, показателям электролитного баланса и метаболизма, т.к. у большинства пациентов наблюдается дисбаланс, чему причиной является глубокая интоксикация, требующая максимальной коррекции. Суть системного действия, которое описано выше, состоит в том, что злокачественная опухоль способна в незатронутых ею тканях и органах вызывать глубокие морфофункциональные изменения, объединенные под названием «паранеопластический процесс».

Почки так же, как и другие органы при раке яичников, помимо их непосредственного поражения, могут стать объектом косвенных патологических воздействий со стороны злокачественного роста. Поражение почек в этом случае выражается нефропатией по типу гломеруло-нефрита. Другую группу поражения почек составляют гидронефроз и вторичная инфекция, что является следствием сдавления мочевых путей и нарушения венозного оттока вследствие сдавления или тромбоза почечных и нижней полой вены. У больных раком яичников чаще выявляется также мембранозная нефропатия, подтвержденная морфологически, хотя это тоже не является абсолютным правилом. Клинически наряду с массивными отеками, протеинурией, микрогематурией и цилиндрурией повышается артериальное давление, нарастает почечная недостаточность [1]. При развернутой клинической картине основного заболевания диагностика паранеопластической нефропатии не представляет трудности, хотя методы выявления функционального состояния почек являются трудоемкими. Наряду с лабораторными методами исследования крови и мочи применяются радиоизотопные методы исследования (динамическая сцинтиграфия, радионуклидная ренография), которые мало доступны и сложны как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Пункционная же биопсия почек имеет свои недостатки: кровотечение, абсцесс и гнойный паранефрит.

На основании вышеизложенного, целью данного исследования явилось выявление функциональных нарушений почек по анализам крови и мочи у больных раком яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В основу настоящей работы положен ретроспективный анализ результатов биохимических, общих анализов крови и мочи, данные клинического обследования, отражающие функциональные нарушения почек 376 больных раком яичников, леченных в Национальном центре онкологии с 1995 по 2003 гг., лечение которых ограничилось оперативным и постоперационной химиотерапевтическими методами лечения. Исследовались данные результатов анализов больных при поступлении в стационар, т.е. до начала специфического метода лечения. Возраст больных варьировал в пределах 18-78 лет. Большинство обследованных находилось в постклимактерическом (старше 52 лет) – 156 пациенток, 122 – в предменопаузальном и 98 – в репродуктивном возрасте. Основной диагноз больных основывался на данных анализа объективного и лабораторных исследований. Функциональное состояние почек исследовалось на основании лабораторных (общих и биохимических) методов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Длительность основного заболевания варьировала, по данным жалоб самих больных, от 1 до 5-6 месяцев. Основными клиническими проявлениями были боли внизу живота (100%), похудание (75%), потеря аппетита (83%), слабость (66%), нарушения менструальной функции (71,9%), дизурические расстройства (18,7%). 14,1% больных обратились к врачу в I; 8,78% - во II; 56,38% - в III; 20,74% - в IV стадии заболевания.

Из 376 больных 155 (41,22%) больным были произведены лапаротомия с различными объемами операций, а именно: 67 (43,23%) больным в радикальном объеме, т.е. надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекция большого сальника, 76 (49,03%) - циторедуктивные операции с удалением большей части опухолевой массы, 9 (5,81%) -паллиативный объем операций с наложением межкишечных анастомозов или выведением APN, а 3 (1,94%) - пробная лапаротомия по причине невозможности доступа к жизненно важным органам и ревизии. 23 (6,12%) больных отказались от операции, 206 (54,79%) больных получили химиотерапевтическое лечение по различным схемам, в зависимости от распространенности процесса, гистологической принадлежности, общего состояния, возраста и других критерий. Диагноз рак яичников гистологически верифицирован у 334 (88,83%) больных. Жалобы на боли в пояснице, дизури-

ческие явления предъявили 74 (19,68%) больных, из них у 37 (9,84%), по данным ультразвукового исследования, наблюдалась картина гидронефроза I или II степени, т.е. недостаточность чашечно-лоханочной системы почек. Повышение систолического давления наблюдалось у 80 (21,49%); понижение – 25 (6,65%) больных. У леченых больных наблюдались такие сопутствующие заболевания, как ХИБС, холецистит, гипертензия, фибромиома матки, киста селезенки, гастрит, сахарный диабет, бронхиальная астма, пупочная грыжа, хроническая кишечная непроходимость, ожирение III степени, ревматоидный артрит, тонзиллит, почечно-каменная болезнь, тромбоз нижних конечностей, узловой зоб, постинфарктное состояние, энтероколит, ректовагинальный свищ, аппендицит и пр., некоторые из которых могут расцениваться как паранеопластические реакции организма на основное заболевание и его осложнение - почечную недостаточность. Оперативные вмешательства и проведенные курсы полихимиотерапии не могли не оставить после себя след в виде таких осложнений, как анемия, желтуха неясной этиологии, тошнота, рвота, плеврит, внутрибрюшное кровотечение, лейкопения, толстокишечная непроходимость, спаечная болезнь, перфорация ректосигмоидного отдела толстого кишечника.

Данные биохимического анализа крови, отражающие деятельность почек, а также общий анализ мочи, позволят оценить состояние работы почек до начала специфического лечения, а именно в данном случае хирургического и химиотерапевтического. При ряде патологических состояний наблюдается так называемая азотемия, которая может быть ретенционная и продукционная.

Ретенционная азотемия, в свою очередь, может быть почечной и внепочечной. При раке яичников чаще встречается внепочечная азотемия, в патогенезе которого недостаточность кровообращения, снижение артериального кровотока, что нередко является результатом наличия препятствия оттоку мочи при опухолях мочевого пузыря, сдавлении мочеиспускательного канала и мочеточников вследствие гипертрофии простаты и опухолях яичников.

Продукционная же азотемия возникает при избыточном поступлении азотосодержащих веществ в кровь, как следствие усиленного распада тканевых белков, которая наблюдается при кахексии, лейкозе, последних стадиях опухолевого процесса, кишечной непроходимости и других патологических процессах. Функция почек при этом, как правило, не нарушена.

Повышение содержания остаточного азота в плазме крови у больных раком яичников, по данным анализа, наблюдалось в 37 (9,84%) случаях. Ниже будут рассмотрены основные продукты обмена азотистых веществ мочевины и креатинина, которые организм не в состоянии выделять иным путем, как только почечным. Почти все компоненты остаточного азота являются конечными продуктами обмена белков. По своему количеству главным конечным продуктом обмена белков является мочевина, которая в 18 раз менее токсична, чем остальные азотистые вещества сыворотки. В наших наблюдениях у 15 (3,99%) больных отмечалось повышение уровня мочевины в крови.

Другим основным продуктом обмена азотистых веществ является креатинин, повышение уровня в сыворотке крови которого наблюдается при почечных заболеваниях или опосредственном поражении почек при наличии основного заболевания. Повышение уровня креатинина в крови указывает на падение уровня гломерулярной фильтрации.

Повышение содержания креатинина в крови, помимо почечных заболеваний, имеет место при кишечной непроходимости, непроходимости мочевых путей, гиперфункции надпочечников, при беременности [4]. Повышение уровня креатинина и мочевины в крови является признаком почечной недостаточности, в то время как определение содержания креатинина – более надежный тест, т.к. повышение его в крови происходит раньше, чем повышение концентрации мочевины. Разница состоит в том, что образование креатинина не связано с метаболизмом экзогенного белка, в то время как мочевина – основная катаболическая форма белка пищи [5]. Такие патологические проявления заболевания как лихорадка, олигурия, дегидратация приводят к увеличению концентрации мочевины в крови. Отсюда следует, что образование и содержание мочевины зависит не только от нефрогенных факторов, но и является продуктом печени, которая фильтруется гломерулярным фильтром и активно реабсорбируется в тубулярной части нефрона. Повышение уровня креатинина в крови, у 376 больных раком яичников, наблюдаемых в НЦО, встречается в 3,72% случаях, что, приблизительно, соответствует повышению уровню мочевины в крови. В то же время надо указать, что креатинемия является одним из наиболее верных признаков наличия почечной недостаточности.

Анализируя данные анализов мочи, обращает на себя внимание повышенное количество, выше 0,033%, белка у значительного числа больных, а именно, у 97, что составляет 25,8% (почти ¼ часть от общего количества).

Итак, исследование функционального состояния почек имеет особо важное значение, т.к. такой основной этиологический фактор в данном случае, как онкологический процесс, а именно рак яичников, в той или иной степени является причиной паранеопластической нефропатии, которая нуждается в правильной диагностике и своевременной поддерживающей терапии, направленной на лечение основного заболевания, в результате чего можно получить ремиссии нефротического синдрома, длившиеся приблизительно от 3 до 10 лет. Из вышеописанного следует, что сопутствующие злокачественным процессам нефропатии не должны выпускаться из вида у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Алиев Д.А., Аббасова У.А., Али-заде А.М. - Азерб. Ж. онкологии и смежных наук. Баку, 2004, №2, с.35-41;
- 2.Винокуров В.Л. - В кн.: Рак яичников, 2004, с.6;
- 3.Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. - В кн.: Биохимические исследования в клинике. Л., 1981, с.126;
- 4.Нечаева И.Д. - В кн.: Винокуров В.Л. Рак яичников. 2004, с.5;
- 5.Ткачук В.А. - В кн.: Клиническая биохимия. М., 2004, с.54;
- 6.Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в странах СНГ. М., ОНЦ РАМН, 1997, с.302;
- 7.Parkin D. - IARC, 1998, XXXI, p.1033;
- 8.Va-syе P., Atkinson R., Coleman R. et al. - Br. J. Cancer, 2001, v.84, p.170-178.

* * *

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Ф.И.Искендеров

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Оперативное лечение в настоящее время остается основным и самым эффективным методом лечения больных злокачественными опухолями надпочечников [2,4,6,9]. Установление диагноза “опухоль надпочечников” является показанием для хирургического лечения. Наличие сопутствующих заболеваний, большие размеры опухоли и даже имеющиеся единичные метастазы не являются противопоказанием для оперативного лечения [3,10,11].

Операции по поводу злокачественных опухолей надпочечников относятся к числу технически сложных оперативных вмешательств и, нередко, сопровождаются различными осложнениями [1,5,7,8]. Целью данной работы явилось проведение анализа частоты и характера осложнений оперативного лечения больных злокачественными опухолями надпочечников и оценка их исходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы результаты оперативного лечения у 101 больного злокачественными опухолями надпочечников в возрасте от 19 до 69 лет, в том числе у 56 (55,4%) женщин и 45 (44,6%) мужчин. Опухоли мозгового слоя надпочечников были у 16, а коркового слоя - у 85 больных. В таблице 1 представлена характеристика оперированных больных по полу, виду, гормональной особенности и локализации опухоли.

Таблица 1. Характеристика оперированных больных по полу, виду, гормональной особенности и локализации опухоли

| Вид опухоли надпочечников | Всего оперированных больных | Пол | | Локализация | |
|---|-----------------------------|------|------|-------------------|--------------------|
| | | Жен | Муж | Левый надпочечник | Правый надпочечник |
| Опухоли мозгового слоя | 16 | 8 | 8 | 2 | 14 |
| Гормонально-активные опухоли коркового слоя | 28 | 18 | 10 | 18 | 10 |
| Гормонально-неактивные опухоли коркового слоя | 57 | 30 | 27 | 29 | 28 |
| ВСЕГО % | 101 | 56 | 45 | 49 | 52 |
| | 100 | 55,4 | 44,6 | 48,5 | 51,5 |

Размеры злокачественных опухолей надпочечников колебались от 2,5 до 35 см.

Из 101 пациента радикальные операции проведены 90 больным, резектабельность составила 61,6%, у 8 (5,4%) больных в связи с распространенностью опухолевого процесса операция закончилась пробной лапаротомией, а 3 (2,05%) больным выполнены паллиативные операции.

Объем оперативных вмешательств при злокачественных опухолях надпочечников зависит от вида, локализации и гормональной особенности опухолей. Объем выполненных оперативных вмешательств представлен в таблице 2.

Таблица 2. Объем оперативных вмешательств

| Объем операций | Количество больных, оперированных по поводу злокачественных опухолей | | | Всего |
|--|--|------------------------------|----------------------|-------|
| | Мозгового слоя надпочечников | Коркового слоя надпочечников | | |
| | | Гормонально-неактивные | Гормонально-активные | |
| Эпинефрэктомия (Э) | 9 | 21 | 19 | 49 |
| Э+спленэктомия (С) | - | 3 | 1 | 4 |
| Э+ нефрэктомия (Н) | 3 | 9 | 5 | 17 |
| Э+ С+ Н | - | 5 | 2 | 7 |
| Э+С+ резекция поджелудочной железы (ПЖ) | - | 3 | - | 3 |
| Э+С+Н+ПЖ | - | 3 | - | 3 |
| Э+С+Н+левосторонняя гемиколэктомия (ЛГК) | - | 2 | - | 2 |
| Э+С+ЛГК+ПЖ | - | - | 1 | 1 |
| Э+С+Н+ЛГК + гастрэктомия | - | 1 | - | 1 |
| Э + резекция ребер | - | 2 | - | 2 |
| Э+С+ЛГК+ резекция тонкой кишки | - | 1 | - | 1 |
| Всего | 12 | 50 | 28 | 90 |

Из 90 оперативных вмешательств 41 (45,6%) носило комбинированный характер. В 49 (54,4%) случаях произведена простая эпинефрэктомия. Из комбинированных операций по поводу злокачественных опухолей надпочечников удаление или резекция одного органа произведена 23 больным, двух органов - 10, трех органов - 7 больным и четырех органов - одной больной. При этих операциях была произведена резекция или удаление соседних органов в 69 случаях. При этом, только в 9 (13,04%) случаях выявлено истинное прорастание опухоли в соседние органы. В 46 (66,6%) наблюдениях имело место спяние опухоли с окружающими органами. В остальных - 14 (20,3%) случаях причиной удаления или резекции соседних органов явилось травматическое повреждение этих органов или сосудов. У 7 (19,5%) из 41 больного комбинированные операции были обусловлены опухолевой инфильтрацией, подтвержденной гистологическими исследованиями удаленных или резецированных органов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Оперативные вмешательства при злокачественных опухолях надпочечников в связи с особенностями топографо-анатомических взаимоотношений и травматичностью операции, нередко, сопровождаются различного рода осложнениями.

Интраоперационные осложнения при хирургическом лечении больных злокачественными опухолями надпочечников имели место у 33 (32,6%) из 101 больного.

Характер и частота этих осложнений зависит от стороны поражения надпочечников и объема операции (табл.3).

Наиболее часто интраоперационные осложнения возникали при выполнении комбинированных операций - у 28 (68,3%) из 41 оперированного больного. Значительно реже интраоперационные осложнения наблюдались при выполнении эпинефрэктомии: у 5 (10,2%) из 49 оперированных.

Интраоперационные осложнения наблюдались у 13 (30,9%) из 42 радикально оперированных больных с правосторонней злокачественной опухолью надпочечников. Подобные осложнения наблюдались у 20 (41,7%) из 48 радикально оперированных больных, у которых опухоль располагалась в левом надпочечнике. Интраоперационные осложнения 1,3 раза чаще наблюдались у больных, у которых имелась опухоль левого надпочечника.

Таблица 3. Характер и частота интраоперационных осложнений

| Характер интраоперационных осложнений | Общее число б-х с осложнениями | Количество больных | | | |
|--|--------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|--------------|
| | | Сторона локализации | | Объем операций | |
| | | Прав. надпочечник | Лев. надпочечник | Эпинефр-эктомия | Комб. операц |
| Кровотечение вследствие: | 28 | 11 | 16 | 5 | 22 |
| а) повреждения нижней полой вены (НПВ) | (81,8%) | 5 | - | 2 | 3 |
| б) повреждения печени | 5 | 2 | - | 1 | 1 |
| в) повреждения селезенки | 2 | - | 7 | - | 7 |
| г) повреждения сосудов селезенки | 7 | - | 5 | - | 5 |
| д) повреждения сосудов почки | 5 | 2 | 3 | - | 5 |
| е) из ложа опухоли | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| Повреждение диафрагмы | 3 (9,1%) | - | 3 | - | 3 |
| Повреждение полых Органов | 3 (9,1%) | 2 | 1 | - | 3 |
| Всего абс. число, % | 33 100 | 13 39,9 | 20 60,7 | 5 15,1 | 28 84,9 |

Среди осложнений, возникающих во время операции, преобладали кровотечения, которые имели место у 27 (81,8%) из 33 больных. Кровотечение чаще наблюдалось при операциях по поводу левосторонней локализации опухоли в 16 (58,8%) случаях, а при правосторонней локализации - 11 (40,7%). Кровопотеря во время операций составила, в среднем - 910 ±80 мл.

Наиболее частой причиной интраоперационного кровотечения является ранение нижней полой вены, сосудов селезенки и почки, а также повреждение селезенки.

Ранение нижней полой вены (НПВ) во время операции может привести к массивному кровотечению. При больших размерах опухоль прилегает на значительном протяжении к стенке НПВ. Во время удаления опухоли правого надпочечника у 5 больных произошло повреждение стенки НПВ, размеры повреждения стенки вены колебались от 0,5 до 3 см. Во всех случаях восстановление стенки НПВ осуществлялось путем наложения бокового сосудистого шва. В 3 случаях из 5 после наложения сосудистого шва больные выздоровели, а у двух больных отмечен летальный исход (у одного больного возникла тромбоэмболия легочной артерии, у другой больной на фоне продолжающегося кровотечения развился ДВС синдром).

В связи с этим, мы при больших опухолях, связанных с НПВ на большом протяжении, рекомендуем удаление опухоли с оставлением на стенке вены части опухоли. Нами произведены две такие операции. Больные прожили после операции 2,5 и 4 года, соответственно.

Следующей причиной интраоперационного кровотечения было повреждение селезенки и ее сосудов, которое отмечено у 12 больных. Во всех случаях произведена спленэктомия.

В 5 случаях причиной интраоперационного кровотечения было повреждение сосудистой ножки почки при мобилизации опухоли, что заставило выполнить нефрэктомия.

В 3 случаях наблюдалось кровотечение из ложа удаленной опухоли, а в 2 случаях причиной интраоперационного кровотечения было повреждение печени.

Повреждение диафрагмы имело место у 3 (9,1%) больных, ранение стенки поперечно-ободочной кишки - 3 (9,1%). Все эти осложнения ликвидированы с благоприятным исходом.

После 90 радикальных оперативных вмешательств возникли 44 различных осложнений у 39 (43,3%) больных. У 5 из 39 больных наблюдалось по два осложнения. Количество и характер послеоперационных осложнений в зависимости от вида опухоли и объема операции представлены в таблице 4.

Таблица 4. Количество и характер послеоперационных осложнений

| Характер осложнений | Общее кол.-во осложнений | Количество осложнений после | | | |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|
| | | Комбин. операций по поводу опухолей | | Эпинефрэктомии по поводу опухоли | |
| | | Мозгового слоя | Коркового слоя | Мозгового слоя | Коркового слоя |
| Кровотечение | 6 (12,6%) | - | 3 | 2 | 1 |
| Тромбоэмболия | 3 (6,3%) | 1 | 2 | - | - |
| Нагноение п/о раны | 11(23,1%) | - | 7 | - | 4 |
| П/о холецистопанкреатит | 8 (16,8%) | - | 5 | 1 | 2 |
| Тромбофлебит н/конечности | 4 (8,2%) | - | 2 | 1 | 1 |
| П/о пневмония | 8 (16,8%) | - | 5 | - | 3 |
| Поддиафрагмальный Абсцесс | 4 (8,2%) | - | 4 | - | - |

Как видно из таблицы 4, наибольшее количество послеоперационных осложнений встречается после комбинированных осложнений. Однако, такое опасное осложнение, как послеоперационное кровотечение, наблюдалось как при эпинефрэктомии, так и при комбинированных операциях.

Послеоперационное кровотечение составило 12,6% всех послеоперационных осложнений и наблюдалось у 6 (6,6%) из 90 радикально оперированных больных. Продолжающееся кровотечение в ближайшие часы после операции послужило поводом у 4 больных к выполнению экстренного хирургического вмешательства - остановка кровотечения.

Анализируя осложнения после хирургического лечения, можно сказать, что наибольшую группу составляют осложнения гнойно-септического характера (нагноение послеоперационной раны, пневмония, поддиафрагмальные абсцессы и др.).

Нагноение послеоперационной раны имело место в 11 (23,1%) случаях. Локализация нагноения раны ограничивалась преимущественно подкожной клетчаткой. Лишь у одного больного из 11 на фоне нагноения послеоперационной раны возникла эвентерация.

Одним из опасных послеоперационных осложнений является поддиафрагмальный абсцесс, который наблюдался у 4 (8,2%) больных. Залогом благополучного исхода развивающегося осложнения является его своевременная диагностика. Если у больного в послеоперационном периоде появляются высокая температура, боли в левом подреберье и лейкоцитоз, им обязательно надо выполнить рентгенологическое исследование брюшной полости и грудной клетки, которое позволяет своевременно установить наличие поддиафрагмального абсцесса. Мы лишь в одном из 4 случаев рентгенологически не смогли выявить наличие поддиафрагмального абсцесса. Правильный диагноз был поставлен при УЗТ и РКТ. Абсцесс вскрывали экстраперитонеально и экстраплеврально. После рассечения тканей брюшной стенки и тупого отслоения брюшины производили пункцию предполагаемого абсцесса с последующим вскрытием и опорожнением. Полость промывали раствором антисептиков и дренировали двухпросветной трубкой для промывания и введения антибиотиков.

Послеоперационные плевриты наблюдались у 8 (16,8%) больных. С целью лечения назначали антибиотики, отхаркивающие средства, ингаляцию и дыхательную гимнастику.

Среди других осложнений особое внимание заслуживают послеоперационные панкреатиты, которые наблюдались у 8 (16,8%) больных. Одной из причин возникновения послеоперационного панкреатита является операционная травма поджелудочной железы. С целью профилактики этого осложнения медикаментозное лечение (введение ингибиторов ферментов поджелудочной железы, спазмолитиков и др.) начинали во время операции и продолжали в ближайшем послеоперационном периоде под контролем содержания амилазы в крови и отделяемом из брюшной полости. В одном случае для лечения послеоперационного панкреатита произведена катетеризация чревного ствола с целью внутриартериального введения ингибиторов и антибиотиков. У одной больной наблюдалась острая надпочечниковая недостаточность с резким падением кровяного давления, коллапсами, нитевидным пульсом и потерей сознания.

В послеоперационном периоде умерло 9 больных из 101 оперированного (8,9%). Летальность после радикальных операций составила 10%. Непосредственными причинами смерти больных явились тромбоэмболия легочной артерии - 3, продолжающееся кровотечение - 3, гнойно-септические осложнения - 2 и острая надпочечниковая недостаточность – 1 больной.

Таким образом, операции при злокачественных опухолях надпочечников являются очень сложными и сопряжены с высоким риском осложнений, возникающих в ходе и после вмешательства. Среди осложнений, возникающих во время операции, преобладают кровотечения. В послеоперационном периоде наибольшую группу составляют осложнения гнойно-септического характера. Количество осложнений зависит от объема операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айдогдыев К.А. - Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1990; 2. Дорошенко Т.А. - Дисс. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1999; 3. Искендеров Ф.И. - Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1995; 4. Майстренко Н.А., Довганюк В.С., Фомин Н.Ф. Гормонально-неактивные опухоли надпочечников. СПб., 2001; 5. Рыбаков С.И., Комиссаренко И.В., Югрин О.Г. – Клин. Хирургия, 1986, №2, с.22-24; 6. Хирургия надпочечников /Под ред. Калинина А.П., Майстренко Н.А. М., 2000; 7. Щетинин В.В., Майстренко Н.А., Егиев В.И. Новообразования надпочечников. М., 2002; 8. Chapas Y. Icard Ph. - de Cushing. Lyon chir., 1992, v.88, №2, p.132-135; 9. Girvan D., Schmidt N. - Can. J. Surg., 1999, №4, p.120-126; 10. Icard Ph., Gouder P., Charpenay C. et al. - Wld J. Surg., 2001, v.25, p.891-897; 11. Rotmund M. Endocrine Chirurgi. Berlin. Springer-Verlag, 2000.

S u m m a r y

SHORT-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMOR OF ADRENAL GLAND

F.Isgenderov

Analysis of types and frequency of complications and evaluation of their results in patients with malignant adrenal tumors. The results of surgical treatment on 101 patients with malignant adrenal tumors and with mean age from 19 to 69 have been analyzed. There were 56 (55,4%) females and 45 (44,6%) males. 90 of 101 patients underwent radical excision of the tumor, in 8 patients the surgery consisted of experimental laparotomy and 3 patients underwent palliative surgical treatment. Surgical treatment of malignant adrenal tumors is very difficult and is accompanied by high risk of complications during the operation or in the post-operative period. Among the complications arising during the operation prevails bleeding, whereas among the postoperative ones complications of purulent-septic nature are more frequent. The number of the complications depends on the size of the operation.

* * *

PERİTONARXASI SAHƏ ŞİŞLƏRİNİN KOMPLEKS MORFOLOJİ TƏDQIQI

H.K.Muradov, E.R.Hüseynov
Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.

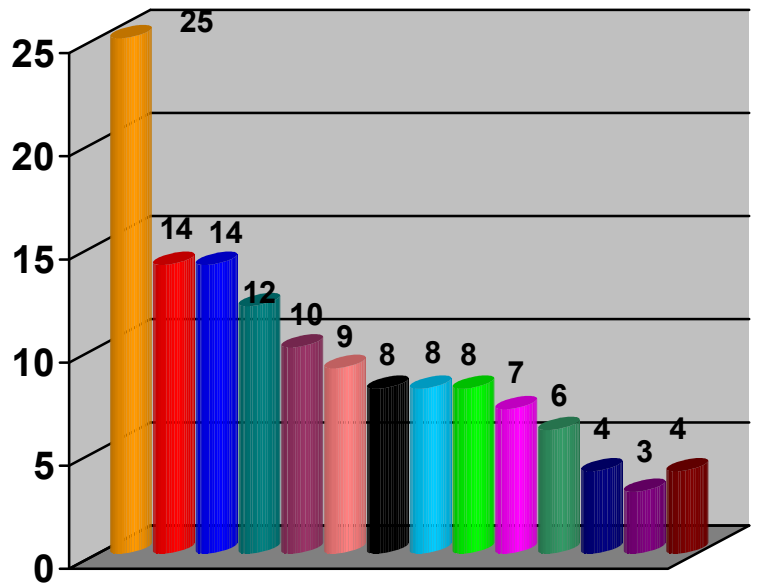
Peritonarxası sahə şişləri dedikdə burada inkişaf etmiş üzvdən kənar yenitörəmələr nəzərdə tutulur [1,2,4]. Müxtəlif ədəbiyyat məlumatlarına görə peritonarxası sarkomalar bütün yumşaq toxuma sarkomalarının 15% təşkil edir. Peritonarxası sahə şişlərinin təqribən 75% peritonarxası sarkomalar təşkil edir [2,15]. Digər məlumatlara görə peritonarxası sahə şişlərinin 60-85% bədxassəli şişlər təşkil edir [14,16]. Nisbətən nadir rast gəlinən törəmələr olmaqla bərabər peritonarxası sahə şişlərində həm çoxsaylı müxtəlif histoloji variantlarının olması, həm də nisbətən yüksək residivvermə tezliyi müşahidə olunması bu patologiyanın spesifik xüsusiyyətlərindəndir. Rastgəlmə tezliyinin nisbətən az olmasını nəzərə alsaq, bu patologiyanın tədqiqatına həsr olunmuş elmi araşdırmalarının sayının nisbətən azlığının səbəbi aydınlaşır. Ümumiyyətlə, əksər tədqiqatçıların rəyinə əsasən, peritonarxası sahə şişləri arasında ən çox təsadüf olunan histoloji variant liposarkomalar olub [2,8,9], rastgəlmə tezliyinə görə, leyomiosarkomalar, bədxassəli fibroz histiositomalar və paraqanqliomalar ilə müşayət olunurlar [8]. Yalnız 63 xəstənin məlumat bazasının əhatə edən bir tədqiqatda leyomiosarkoma ən çox rast gəlinən histoloji variant olmuşdur ki, həmin təd-

qığatın nəticələrinə əsasən liposarkomalar rastgəlmə tezliyinə görə üçüncü olmuşlar [11]. Əksər müəlliflər peritonarxası sahə şişlərinin histoloji variantlarını ayrı-ayrılıqda deyil, ümumilikdə tədqiq etmişlər. Xüsusilə də, peritonarxası sahə şişlərinin ayrı-ayrı histoloji variantlarının tam tədqiq və təhlilinə həsr edilmiş və kifayət edəcək sayda kontingentə malik elmi-tədqiqat işlərinin sayı azdır. Yalnız, peritonarxası sahə şişlərinin daha çox rast gəlinən histoloji variantı olan lipoasarkomaların ayrılıqda tədqiqinə həsr olunmuş bir neçə ədəbiyyat məlumatına rast gəlmək olar [5, 6,7,10]. Digər tərəfdən peritonarxası sahə şişlərində yaşamaya əhəmiyyətli dərəcədə təsir edən residivvermənin səbəbləri və onu müəyyənləşdirən faktorların tədqiqi, eləcə də çoxsaylı müxtəlif histoloji variantların və onların müxtəlif altqruplarının həqiqi rastgəlmə tezliyinin müəyyənləşdirilməsi adı çəkilən patologiya ilə bağlı müasir onkologiyanın və səhiyyənin qarşısında duran aktual problemlərindən hesab oluna bilər. Retroperitoneal sarkomalar mezenximal toxumalardan, periferik sinirlərdən və embrional qalıqlardan inkişaf edir [1,2,4,9]. Bu şişlərə liposarkomalar (yüksək differensiasiya etmiş, miksoid liposarkoma, pleomorfik, dedifferensiasiya etmiş və kiçikgirdə hüceyrəli), leyomiosarkomalar, bədxassəli fibroz histiositomalar, şvannomalar, neyroblastomalar, qanqlioneyroblastomalar və digər şişlər aiddir [8,9,10,12,18]. Xoşxassəli peritonarxası sahə şişlərinə isə nisbətən az təsadüf edilir və bunlara lipomalar, paraqanqliomalar, neyrojen şişlər, hemangiomalar, limfangiomalar və teratomalar aiddir [13]. Qeyd olunan yenitörəmələr şiş qradasiyası kimi səciyyələnən müxtəlif dərəcəli differensiasiya və proliferasiyaya malik olurlar. Şişin histoloji xüsusiyyətində və qradasiyasındakı rəngarənglik effektiv müalicə taktikasının müəyyənləşdirilməsində çətinliklər yaradır [10,18]. Patomorfoloqlar və klinisistlər gündəlik praktiki işlərdə peritonarxası sahə şişlərinin daha çox L.V.Ackermanın 1954-cü ildə təklif etdiyi təsnifata istinad edirlər. Müasir dövrdə bu təsnifatın bəzi müddəaları dəyişikliyə uğrasa da hələ də peritonarxası sahə şişlərinin histogenezinin müəyyənləşdirilməsi üçün əsas mənbə olaraq qalmaqdadır. Peritonarxası sarkomaların 1977-ci ildə Russell və b. tərəfindən verilmiş TNM təsnifatında isə mərhələlər şişin ölçüsünə görə deyil, məhz yumşaq toxuma şişlərində olduğu kimi öncə histogradasiya dərəcəsinə əsasən təsnif edilmişlər [17]. Son illər bu təsnifata bəzi alimlər tərəfindən R simvolu da əlavə edilir ki, bu da residiv baş vermiş hallarda məhz neçənci residivin olduğunu göstərməyə imkan yaradır [3]. Son illər immunohistokimyəvi tədqiqatların praktikaya tətbiqi müxtəlif lokalizasiyalı şişlərinin ayrı-ayrı histoloji variantlarının həqiqi rastgəlmə tezliyinin müəyyənləşdirilməsində də bir sıra uğurlar əldə etməyə imkan vermişdir. Lakin məhz bu PSS, xüsusilə də onun histoloji müxtəlifliyinin dəqiq tədqiqinə həsr edilmiş tədqiqat işləri azdır.

Tədqiqatın məqsədi peritonarxası sahə şişlərinin müxtəlif histoloji variantlarının və onların altqruplarının rastgəlmə tezliyini, onların immunohistokimyəvi diaqnostikası meyarlarını müəyyənləşdirmək.

MATERIAL VƏ METODLAR. Tədqiqat kontingentinə 1989-2004-cü illərdə A.T. Abbasov ad. Bakı Şəhər Onkoloji Dispanserində, Milli onkologiya mərkəzində, M.Topçubaşov ad. ET Kliniki Təbabət İnstitutunda və 5 saylı Bakı Şəhər klinik xəstəxanasında «Peritonarxası sahənin şişi» diaqnozu ilə müalicə almış və bu diaqnozu histoloji verifikasiya edilmiş 132 xəstə daxil edilmişdir. Peritonarxası sahədən inkişaf etmiş gastrointestinal trakt, genitourinar sistem və sümük toxuma mənşəli şişlər tədqiqata daxil edilməmişlər. Eyni zamanda, peritonarxası sahənin metastatik şişləri, limfomaları və aqressiv fibromatozlar da tədqiqat qrupundan kənar edilmişlər. PSS olan 132 xəstədə müxtəlif histoloji variantların tezliyi aşağıdakı kimi olmuşdur (şək.).

- Liposarkoma-25 (18.39%)
- Leyomiosarkoma-14 (10.6%)
- BFH-14 (10.6%)
- B.x.paraqanqlioma-12 (9%)
- Lipoma-10 (7.57%)
- Teratoma-9 (6.81%)
- Şvannoma-8 (6%)
- B.x.şvannoma-8 (6%)
- Mezenxioma-8 (6%)
- Leyomioma-7 (5.3%)
- B.x.mezenxioma-6 (4.54%)
- Paraqanqlioma-4 (3%)
- B.x.teratoma-3 (2.27%)
- Digər-4 (3%)



Tədqiqat həm retrospektiv, həm də prospektiv olaraq aparılmışdır. PSS diaqnozunun qoyulması üçün əsas şərt histoloji təsdiqin olması qəbul edilmişdir. Tədqiqatımızın nəticəsində peritonarxası sahədə müşahidə edilmiş xoş- və bədxassəli şişlərin hər birinin makroskopik, sitoloji, histoloji və immunohistokimyəvi təsviri verilmişdir.

Xəstələrin 68 (51,51%) qadın, 64 (48,48%) - kişi olmuşdur. Morfoloji müayinələr ATU-nun histologiya kafedrasının elmi-tədqiqat laboratoriyasında və ŞOD-un patohistoloji laboratoriyasında aparılmışdır. Şişlər əvvəlcə vizual-makroskopik qiymətləndirilmiş, sonra isə ayrı-ayrı fraqmentlər halında 12% neytral formalin, Buen və Karnua məhlullarında fiksə edilmişdir (36-72 saat). Tikələr axar su ilə yuyulmuş, spirtlərin qalxan qatılıqlı cərgəsində susuzlaşdırılmış, toluolda şəffaflaşdırılmış və parafində qəlibləşdirilmişdir. Bu əməliyyatlar ümumi qəbul edilmiş rejimdə icra olunmuşdur. Parafin bloklardan 5,0–7,0 mkm qalınlıqlı mikroton kəsikləri hazırlanmış və kompleks sito-histoloji mikroskopik qiymətləndirilmək üçün aşağıdakı üsullarla rənglənmişdir:

1. hematoksilin-eozin; 2. van Qizon üsulu ilə pikrofuksin qarışığı; 3. 0,05% buferləşdirilmiş (pH=5,5) ti-onin; 4. Stidmen üsulu ilə alsion abısı; 5. Hoskiss-Mak-Manus üsulu ilə PAS reaksiyası; bu halda kəsiklərin 1 rənglənməmişdən əvvəl, yaxud sonra qlikogenin parçalanması məqsədi ilə kristalik amilazanın suda məhlulunda inkubasiya edilmiş, digəri isə birbaşa boyanmışdır; 6. Braşe üsulu ilə mehl-yaşılı-pironin J qarışığı.

Rənglənmiş kəsiklər toluolda şəffaflaşdırıldıqdan sonra Kanada balzamu və örtük şüşələri ilə örtülmüşdür. Mikropreparatlar «Ampival» və «Nu-2E» («Carl Zeiss» Almaniya) işıq-optik mikroskoplarında tədqiq edilmiş və lazımı hallarda fotolaşdırılmışdır.

İmunohistokimyəvi tədqiqatlarımızda «Dako» və «Novo-Castra» (satıcı müəssisə LabMetod Oy Helsinki, Finlandiya) firmalarının standart avidin (streptavidin)-biotin reaksiyası paketlərindən istifadə olunmuşdur. Bu zaman istifadə qaydalarına və parafin bloklarla iş rejiminə ciddi nəzarət edilmişdir. İmmunofenotip reaksiyalar üçün 8 immunmarkerdən ibarət immunhistokimyəvi paneldən istifadə olunmuşdur. Bu məqsədlə desmin, vimentin, neyron-spesifik enolaza, S-100 zülalı, α -antitripsin/neurofilament zülalı, α -antiximotripsin, CEA, neurofilament proteini onkomarkerlərindən istifadə olunmuşdur.

NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ. 1. Lipomalar - Bizim müşahidələrdə peritonarxası şişlər içərisində aşağıdakı növ lipomalara təsadüf etmişik: a) Adi lipoma (fibro və ya angioliipoma); b) Pleomorf; c) Atipik lipoma. 6 müşahidəmizdə aparılan, 8 immunmarkerdən ibarət paneldən istifadə zamanı şiş hüceyrələrinin yalnız S-100 zülalı ilə orta səviyyəli müsbət reaksiyası qeydə alınmışdır.

2. Liposarkomalar - Bizim müşahidələrdə peritonarxası şişlər içərisində 5 növ liposarkomalara təsadüf etmişik: a) yüksək differensiasiyalı; b) miksoid; c) pleomorf; ç) girdə hüceyrəli; d) dedifferensiasiya etmiş liposarkoma. Bizim tədqiqatlar nəticəsində daha çox yüksək differensiasiyalı variant, sonra isə azalan tezliklə dedifferensif olunmuş pleomorf variant, girdə hüceyrəli və daha sonra miksoid liposarkomalar rast gəlinmişdir. Müqayisəli statistik baxımdan bu rəqəmlər aşağıdakı faizlərlə səciyyəlidir: 36%, 24%, 16%, 16%, 8%.

19 müşahidə zamanı yüksək immunofenotipik reaksiya yalnız S-100 zülalı ilə qeydə alınır (++) . Bu zülalın klonu S 1/61/69, İg tipi – İgG1 aid olmuşdur. Tədqiqatımızda bu immunomarkerin 2 üzvündən S-100A və S-100B protein qruplarından istifadə etmişik. S-100A α və β halqalarından, S-100B isə 2 β halqasından təşkil olunmuşdur. Tədqiqatlarımızda standart ABC texnikasından istifadə etdik.

3.Leyomiomalar - 6 müşahidəmizdə immunohistokimyəvi panelin 1 markeri ilə (α -1 AAT/ACT) qismən (+-), 3 ilə isə tam reaksiya (desmin, vimentin və aktin) qeydə alınıb. Son 3 markerin ikisində (vimentin və desmin) orta, 1 isə (aktin) yüksək hüceyrə ekspressiyası qeydə alınıb.

4.Leyomiosarkomalar - Leyomiomalardan fərqli olaraq leyomiosarkoma hüceyrələrində desmin və vimentinin yüksək (++) , aktinin isə çox yüksək (+++) ekspressiyası qeydə alınmışdır. İstifadə edilən aktin markeri insan toxumalarından alınmışdır, α sm-1 klonuna malikdir və İgG2 α qrupuna aiddir. İmmunizasiya üçün istifadə edilmiş antigen - aktin izoformasından olan α -terminal dekapeptidin sintetik amini olmuşdur. Biz tədqiqatımızda markerin 1:50 nisbətində durulaşmasından istifadə etmişik. α /AAT/ACT markeri ilə isə reaksiyanın nəticəsi +- ekspressiya ilə xarakterizə olunmuşdur.

5.Şvannomalar – histoloji olaraq 2 altqrupu müşahidə edilmişdir: a)Verokai tipli nevrilemmomalar (Antoniya görə A tipli) və b) Fassikulyar tipli nevrilemmomalar (Antoniya görə B tipli). 5 müşahidədə aparılmış immunohistokimyəvi reaksiyalar zamanı şvannoma hüceyrələri neyrofilament proteini ilə orta müsbət (+), NSE və S-100 zülalı ilə isə yüksək (++) reaksiya vermişdir. Digər immunomarkerlərlə reaksiyada mənfi nəticə alınmışdır.

6.Bədxassəli şvannomalar - 6 müşahidəmizdə xoşxassəli şvannomalarda olduğu kimi yalnız 3 immunomarkerlə müsbət reaksiya alınmışdır. Belə ki, şiş hüceyrələri orta səviyyədə neyrofilament proteini ekspressiya etdiyi halda, yüksək səviyyədə neyron spesifik enolaza və S-100 zülalı müəyyən edilmişdir. Neyron spesifik enolaza 5E2 klonuna malik olub immunoqlobulin tipi İgG2 α . Bu immunomarker γ enolaza polipeptididir.

7.Paraqanqliomalar - 3 müşahidədə immunohistokimyəvi tədqiqat aparılmış və 3 immunomarker paneli ilə müsbət reaksiya alınmışdır. Belə ki, şiş hüceyrələrinin neyron spesifik enolaza və S-100 zülalını orta dərəcədə, neyrofilament proteinləri isə yüksək dərəcədə ekspressiya etdiyi qeydə alınmışdır.

8.Bədxassəli paraqanqliomalar - İmmunohistokimyəvi tədqiqatlarda xoşxassəli paraqanqliomalardan fərqli olaraq şiş hüceyrələrinin neyron spesifik enolaza ilə orta, neyrofilament proteini və S-100 zülalı ilə çox yüksək (+++) reaksiya müşahidə edilmişdir.

9.Bədxassəli fibroz histiositomalar - morfoloji olaraq 6 müxtəlif variantda qeydə alınmışlar: a)polimorf-muar; b)miksoid; c) nəhəng hüceyrəli; ç)iltihabi; d)angiomatoid; e)dedifferensə edən variantlar. 11 müşahidəmizdə aparılmış immunohistokimyəvi tədqiqatlarda 8 immunomarkerin 3 ilə müsbət, digərləri ilə isə mənfi reaksiya alınmışdır. Belə ki, vimentinlə zəif (+-) reaksiya, desminlə orta dərəcəli müsbət reaksiya (+) müşahidə edilmişdir. Şiş hüceyrələrin differensial diaqnostikası məqsədilə daha vacib marker α -AAT/ACT hesab olunmuşdur, belə ki, tədqiqatımızda bu immunomarkerin çox yüksək ekspressiyası (+++) müşahidə olunmuşdur. 10. Yetkin teratomalar – immunohistokimyəvi tədqiqat zamanı yetkin teratomaların 8 immunomarkerin 2 ilə (desmin və vimentin) yüksək (++) , 1 ilə isə (CEA) - orta müsbət (+) reaksiya müşahidə edilmişdir. Digər onkomarkerlərlə mənfi reaksiyalar müşahidə edilmişdir.

10.Bədxassəli teratomalar - aparılmış immunohistokimyəvi tədqiqatlar zamanı 3 immunomarkerlə (desmin, vimentin və CEA) yüksək dərəcədə müsbət (++) reaksiyalar müşahidə edilmişdir.

11.Mezenxiomalar - 5 müşahidəmizdə aparılmış immunohistokimyəvi tədqiqat zamanı 4 immunomarker nümunəsi ilə müsbət reaksiya alınmışdır. Belə ki, S-100 zülalının ekspressiyası hüceyrələrin 60%-də müsbət, 40%-də isə mənfi olduğu halda, vimentin və desminlə yüksək (++) , CEA ilə isə çox yüksək reaksiya (+++) müşahidə edilmişdir. CEA 180 KDA molekulyar kütləli, kifayət qədər qlikozilləşmiş proteindir. Bizim tədqiqatlarımızda hüceyrələrin daha yaxşı rənglənməsi məqsədi ilə pH=6.0 10 mmol/l sitrat buferindən istifadə edilmişdir.

İmmunohistokimyəvi tədqiqatların sonunda alınmış nəticələr əsasında cədvəl tərtib olunmuşdur (cədv.). Cədvəldə tədqiqata daxil edilmiş və makroskopik, sitoloji və histoloji təsvirləri verilmiş bütün histoloji variantlardan olan peritonarxası sahə şişləri üçün desmin, vimentin, ney-

rofilament proteini, NSE, CEA, S-100 proteini, α -ACT və aktin immunohistokimyəvi markerlərinin ekspresiya dərəcələri verilmişdir.

Cədvəl. PSS immunohistokimyəvi tədqiqatın nəticələri

| Histoloji variantlar | Desmin | Vimentin | Neyrofilament proteini | NSE | S-100 | α -ACT/ α -AAT | CEA | Aktin |
|--------------------------|--------|----------|------------------------|-----|-------|---------------------------------|-----|---------|
| Lipoma | - | - | - | - | + | - | - | - |
| Liposarkoma | - | - | - | - | +++ | - | - | - |
| Şvannoma | - | - | + | ++ | ++ | - | - | - |
| B.x. şvannoma | - | - | + | ++ | ++ | - | - | - |
| Paraqanqlioma | - | - | ++ | + | + | - | - | - |
| B.x. paraqanqlioma | - | - | +++ | + | +++ | - | - | - |
| B.x. fibroz histiositoma | + | +- | - | - | - | +++ | - | - |
| Teratoma | ++ | ++ | - | - | - | - | + | - |
| B.x. teratoma | ++ | ++ | - | - | - | - | ++ | - |
| Mezenxioma | ++ | ++ | - | - | +- | - | +++ | - |
| Leyomioma | + | + | - | - | - | +- | - | ++ |
| Leyomiosarkoma | ++ | ++ | - | - | - | +- | - | ++ + |

Beləliklə, immunohistokimyəvi tədqiqatlar zamanı müxtəlif histoloji variantlı PSS dəqiq morfoloji diaqnostikası üçün konkret immunomarkerlər və ya onların kombinasiyası müəyyən edilmişdir. Belə ki, tədqiqatda istifadə olunmuş 8 immunomarkerdən lipomalar və liposarkomalar yalnız üçün S-100 zülalının diaqnostik əhəmiyyətli olduğu müəyyən edilmişdir ki, bu zaman digər immunomarkerlərlə mənfi reaksiya adı çəkilən histoloji variantların diaqnostikası üçün əsas şərtidir. Qeyd etmək lazımdır ki, liposarkomalar S-100 zülalı ilə çox yüksək müsbət (+++), lipomalar isə müsbət (+) reaksiya verirlər. Şvannoma və bədxassəli şvannomalar üçün isə, NSE və S-100 zülalı ilə yüksək müsbət reaksiya (++) və neyrofilament proteini ilə müsbət reaksiya (+) xarakterikdir. Məhz adı çəkilən immunomarkerlərin müvafiq kombinasiyası adı çəkilən histoloji variantların morfoloji diaqnostikasında əhəmiyyətlidir. Paraqanqliomalarda və bədxassəli paraqanqliomalarda da adı çəkilən 3 immunomarkerlə müsbət reaksiya diaqnostik əhəmiyyətlidir. Lakin, bu zaman paraqanqliomalarda neyrofilament proteini ilə yüksək müsbət reaksiya alındığı halda (++) digər 2 markerlə (NSE və S-100) sadə müsbət (+) reaksiya alınmışdır. Bədxassəli paraqanqliomalarda isə neyrofilament zülalı və S-100 zülalı ilə çox yüksək müsbət (+++) reaksiya müşahidə edildiyi halda, NSE ilə sadə müsbət reaksiya (+) alınmışdır. Qeyd etmək lazımdır ki, həm xoş-, həm də bədxassəli şvannomalar və paraqanqliomalar üçün adı çəkilən 3 immunomarkerlə müxtəlif səviyyələrdə müsbət reaksiyalarla yanaşı digər 5 immunomarkerlə mənfi reaksiyaların müşahidə edilməsi bu histoloji variantların morfoloji diaqnostikasında əhəmiyyətlidir.

BFH üçün diaqnostik əhəmiyyətli vəziyyət kimi α -ACT/ α -AAT çox yüksək müsbət reaksiya (+++) fonunda, desminlə sadə müsbət (+) reaksiya və vimentinlə tam dəqiq olmayan (+-) sadə müsbət reaksiyanın müşahidəsi təsbit olunmuşdur.

Xoş- və bədxassəli teratomalar, leyomioma, leyomiosarkoma və mezenxiomalarda desmin və vimentinlə müsbət reaksiyanın olması ilə yanaşı, leyomioma və leyomiosarkomalarda aktinlə yüksək (++) və çox yüksək (+++) müsbət reaksiyanın olması, xoş- və bədxassəli teratomalarda və mezenxiomalarda CEA ilə müxtəlif səviyyəli müsbət reaksiyaların müşahidə edilməsi müvafiq diaqnozun qoyulması üçün vəziyyət kimi təqdim olunmuşdur. Fikrimizcə, immunohistokimyəvi markerlərin belə geniş tərkibdə istifadə olunması morfoloji diaqnostik səhvləri minimuma endirməyə imkan verəcəkdir. Digər tərəfdən məsələnin iqtisadi tərəfini nəzərə alarsaq, yalnız sadə histoloji diaqnostikası çətinlik törədən, qarışıq komponentli və aşağı differensiasiyalı və xüsusilə də dedifferensə olmuş PSS immunohistokimyəvi markerlərin belə kompleks tətbiqi məsləhət görünür.

ƏDƏBİYYAT

1.Əmiraslanov Ə.T., Bayramov R.B. Abdominal Onkologiya. Bakı: Təhsil, 2004, s.307-312; 2.Даниель-Бек К.В., Шафир И.И. Забрюшинные опухоли. М.: Медицина, 1976; 3.Клименков А.А., Губина Г.И. – Практ. онкология, 2004, №4, с.285-290; 4.Adam Y., Oland J., Halevy A. et al. – J. of Surg. Oncology, 1984, v.25, p.8-11; 5.Coindre J., Mariani O., Chibon F. et al. - Mod Pathol., 2003, v.16, №3, p.256-262; 6.Gebhard S., Coindre J., Michels J. et al. – Am. J. Surg. Pathol., 2002, v.26, p.601-616; 7.Goss G., Demetri G. – Surg. Oncol., 2000, v.9, p.53-59; 8.Hassan I., Park S., Donohue J. et al. - Ann Surg., 2004, v.239, p.244-250; 9.Herman K., Grucha A., Niezabitowski A. et al. – J. Surg. Oncol., 1999, v.71, №1, p.32-35; 10.Hisaoka M., Morimutsu Y., Hashimoto H. et al. – Am. J. Surg. Pathol., 1999, v.23, p.1480-1492; 11.Kilkenny J., Bland K., Copeland E. et al. – J. Am. Coll. Surg., 1996, v.182, p.329-339; 12.Kransdorf M. – Amer. J. of Roentgenology, 1995, v.164, p.129-134; 13.Lee J., Hiken J., Semel-ka R. – In: Lee J., Sagel S., Stanley R. et al. (eds) Computed body tomography with MRI correlation. Philadelphia, Lippincott-Ra-ven, 1998, p.1023-1086; 14. Malerba M., Doglietto G., Pacelli F. et al. - World J. Surg., 1999, v.23, p.670-675; 15. Nap M., Ham-marstorm M., Bjormer O. et al. - Cancer Res., 1992, v.52, p.2329-2339; 16.Neuhaus S., Barry P., Clark M. et al. – Br. J. Surg., 2004, v.92, №2, p.246-252; 17.Russel W., Cohen J., Enzinger F. et al. – Cancer, 1977, v.40, p.1562-1570; 18.Sato T., Nishimura G., Nonomura A. et al. – Int. Surg., 1999, v.84, p.163-167.

S u m m a r y

COMPLEX MORPHOLOGICAL INVESTIGATION OF RETROPERITONEAL TUMORS

H.Muradov, E.Huseynov

The authors demonstrated complex morphological, specially immunohistochemical investigation results of retroperitoneal tumors. For this purpose was used 8 monoclonal antibody and composed morphological-diagnostic table for immunohistochemical investigation of retroperitoneal tumors.

* * *

БИСФОСФОНАТЫ В ЛЕЧЕНИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Н.Мусаев, А.Х.Керимов, А.М.Али-заде
Национальный центр онкологии, г.Баку

Ежегодно в мире выявляется до 396 тыс. случаев рака предстательной железы (РПЖ), что в структуре онкологической заболеваемости мужчин занимает второе место и составляет 9,2%. При этом, рак предстательной железы приводит к значительным социально-экономическим потерям общества от злокачественных заболеваний среди мужчин и является одной из главных причин смертности мужского населения старше 75 лет [1].

Основным методом лечения больных РПЖ с метастазами в лимфатические узлы, а также отдаленными метастазами, в том числе и костными, является гормонотерапия. Большинство методов эндокринотерапии РПЖ направлено на снижение уровня сывороточного тестостерона путем подавления его синтеза в яичках и коре надпочечников. Наиболее дешевым и быстрым методом достижения кастрационных уровней тестостерона является билатеральная орхидэктомия. Учитывая отрицательный психологический эффект хирургической кастрации, широко применяются методы медикаментозной кастрации аналогами лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг гормона (ЛГРГ). Через три недели после начала гормонального лечения наступает снижение сывороточного тестостерона до посткастрационных значений. Для достижения наиболее быстрого лечебного эффекта, а также предотвращения «вспышки» после первоначального введения аналогов ЛГРГ (золадекс) последние часто комбинируют с нестероидными (касодекс, флутамид) или стероидными (андрокур) антиандрогенами [3,4,7]. Сочетание хирургической или медикаментозной кастрации с нестероидными или стероидными антиандрогенами носит название максимальной или полной андрогенной блокады (МАБ), т.к., при этом, блокируется не только эндокринная функция яичек, но и нивелируется действие андрогенов, продуцируемых надпочечниками. В настоящее время МАБ рекомендуется пациентам с угрозой компрессии спинного мозга, выраженным болевым синдромом, когда требуется достижение максимально быстрого эффекта, а также для предотвращения феномена «вспышки».

Учитывается поздняя обращаемость больных за медицинской помощью (большинство из них поступают в тяжелом и крайне тяжелом состоянии), тяжесть состояния, которая обусловлена болью, гематурией и нарушением мочеиспускания. Выраженность этих симптомов напрямую зависит от стадии заболевания. Наибольшую медицинскую проблему представляют пациенты с отдаленными метастазами, наиболее частой локализацией которых являются кости. Поражение скелета, по данным некоторых авторов, отмечается у 85-100% больных с распространенными формами заболевания. Больные с поражениями костей часто страдают от болей, значительно ухудшающих их качество жизни. Помимо болевого синдрома, костные метастазы вызывают инвалидизирующие осложнения, такие, как патологические переломы и компрессия спинного мозга. Частота этих осложнений достаточно велика и часто недооценивается. Так, компрессия спинного мозга отмечается у 7-8% больных раком простаты с костным поражением и требует проведения экстренного хирургического вмешательства для предотвращения развития серьезных неврологических нарушений, включая параплегию. Крайне негативной особенностью патологических переломов является то, что они, практически, никогда не консолидируются, и функция органа может быть восстановлена только путем проведения ортопедических операций, сопровождающихся высокой послеоперационной летальностью. К сожалению, при поражении нижних конечностей хирургическая (ортопедическая) коррекция не приводит к восстановлению функции у каждого больного [6].

Патогенез костных метастазов РПЖ. Более 100 лет назад Стефан Педжет, впервые предложил теорию, гласящую, что избирательное поражение костей при некоторых видах злокачественных новообразований объясняется крайне благоприятной «окружающей средой» для развития опухолевых клеток. В последующем его теория получила подтверждение. Характерным для РПЖ является обнаружение метастатических очагов в позвоночнике, костях таза и грудной клетке – участка трабекулярной костной ткани, где происходит постоянный процесс ее обновления. Процесс ремоделирования заключается в резорбции костного матрикса остеокластами, выделяющими различные факторы роста, такие, как TGF- β , FGF, инсулиноподобный фактор роста и др [5]. В свою очередь, данные факторы стимулируют процесс созревания остеобластов и их активность, восстанавливающую костный матрикс. Данное динамическое равновесие создает благоприятную среду для опухолевых клеток [2,7,8].

Выделяют два основных типа метастазов: остеолитические и остеобластические. При остеолитических метастазах (например, при раке почки, миеломной болезни) активность остеокластов, отвечающих за резорбцию костной ткани, резко повышена. В нормальных условиях повышение активности остеокластов компенсируется одновременным увеличением активности остеобластов, синтезирующих костную ткань. Однако, по непонятным до конца причинам это не происходит и остеобласты остаются в неактивном состоянии, что приводит к повышенной резорбции костной ткани. Для рака простаты характерными являются остеобластические поражения. Несмотря на то, что костные метастазы при РПЖ характеризуются повышенным синтезом костной ткани, они также сопряжены с резко выраженной активизацией остеолитического процесса. В результате нарушения взаимодействия между остеокластами и остеобластами и, соответственно, нарушения баланса между процессами синтеза и лизиса нарушается нормальный процесс обновления костной ткани, а вокруг опухолевых клеток формируются участки патологической ткани значительно меньшей прочности [2]. Точный механизм формирования остеобластических метастазов до конца не ясен, но многие авторы предполагают, что опухолевые клетки выделяют биологически активные вещества, стимулирующие остеобласты. Как известно, опухолевые клетки РПЖ вырабатывают целый ряд факторов роста, включающих фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста бета-2 (TGF- β -2) паратгормон, ассоциированный протеин (РТН г Р), эндотелин-1 и др. Выше перечисленные вещества являются потенциальными медиаторами усиленного синтеза костной ткани остеобластами. Также опухолевые клетки продуцируют целый ряд биологически активных субстанций, включающих РТН г Р, которые непосредственно или опосредованно влияют на остеолитическую активность остеокластов. В свою очередь, в процессе резорбции остеокласты выделяют несколько растворимых субстанций, таких, как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и TGF- β -2, которые могут стимулировать рост опухолевых клеток. Таким образом, патологический цикл замыкается.

Новым шагом в лечении больных РПЖ с метастазами в кости явилось внедрение в клиническую практику препаратов из группы бисфосфонатов.

Бисфосфонаты в лечении костных метастазов. Всего за последние 30 лет в клинических испытаниях было оценено более 300 бисфосфонатов. Все бисфосфонаты характеризуются наличием бисфосфоновой структуры, обеспечивающей активное связывание с костным матриксом, и боковой цепи, определяющей особенности механизма действия, спектр лечебных и побочных эффектов [2].

Первое поколение бисфосфонатов - этидронат, клодронат и тилудронат - не содержат в своей структуре атом азота. В сравнении с ними, второе поколение бисфосфонатов – памидронат, аледронат, содержат в своей молекуле один атом азота и обладают большей потенцией в ингибировании костной резорбции. Третье поколение бисфосфонатов, такие, как резидронат, ибандронат и золендронат представляют собой гетероциклические азотосодержащие соединения с двумя атомами азота и имидазольным кольцом в боковой цепочке. По сравнению с первым и вторым поколениями, эти бисфосфонаты обладают значительно большим антирезорбтивным действием и демонстрируют лучший терапевтический эффект.

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

У пациентов с метастазами РПЖ повышен риск таких осложнений, как костные боли, гиперкальциемия, патологические переломы и сдавление спинного мозга. Остеолитическое разрушение костной ткани является результатом биохимических взаимодействий между метастазировавшими раковыми клетками и костным микроокружением. В настоящее время существуют альтернативные методы паллиативной терапии, например, при наличии болевого синдрома, вызванного метастатическим поражением костей, когда медиана выживаемости равна приблизительно 8-9 месяцев, необходимо найти для данного пациента оптимальный вид лечения, где должно быть правильное соотношение терапевтической эффективности и побочных эффектов.

В результате последних разработок на основе неорганических пирофосфатов получена новая группа препаратов – «бисфосфонаты» для лечения костных метастазов. Однако, в отличие от пирофосфата, имеющего в химической структуре Р-О-Р-связь, все бисфосфонаты характеризуются Р-С-Р-связью. Эта структурная модификация позволяет избежать ферментативного гидролиза соединения, обеспечивает биохимическую резистентность и, вместе с тем, не препятствует специфическому связыванию и депонированию бисфосфонатов в кальцифицированном костном матриксе. Бисфосфонаты являются потенциальными ингибиторами нормальной и патологической костной резорбции, они способны ингибировать зрелые остеокласты. В многочисленных исследованиях было показано, что бисфосфонаты значительно уменьшают частоту развития осложнений со стороны костного скелета при его метастатическом поражении. В первую очередь, это касается патологических переломов и гиперкальциемии при остеолитических поражениях костей у больных mielомной болезнью, раком предстательной и молочных желез. По своим физико-химическим свойствам бисфосфонаты очень похожи на пирофосфат. Они ингибируют преципитацию фосфата кальция из раствора, задерживают агрегацию кристаллов гидроксиапатита в более крупные кристаллы и предупреждают или замедляют их растворение. Наряду с этим, все бисфосфонаты имеют высокое сродство с фосфатом кальция и поэтому накапливаются в минеральной части костного матрикса.

Главным эффектом бисфосфонатов является их способность ингибировать индуцированную остеокластами костную резорбцию и кальцификацию.

Механизм действия бисфосфонатов заключается в цитостатическом и цитолитическом эффекте по отношению к остеокластам, а также блокировании связывания остеокластов с костной тканью. Азотсодержащие бисфосфонаты, кроме того, обладают способностью препятствовать созреванию остеокластов из клеток предшественников. Бисфосфонаты также ингибируют активность остеокластов опосредовано, модулируя сигналы от остеобластов к остеокластам. Схематически механизм действия бисфосфонатов можно представить следующим образом. Бисфосфонаты:

1. проникают в костную ткань и взаимодействуют с кристаллами гидроксиапатита;
2. концентрируются вокруг остеокластов, создавая, тем самым, высокую концентрацию в лакунах резорбции;

3. захватываются остеокластами и нарушают формирование цитоскелета, необходимого для прикрепления остеокласта к костной ткани;
4. снижают секрецию лизосомальных ферментов остеокластами;
5. увеличивают апоптоз остеокластов, что подтверждается появлением морфологических изменений в клетке и структуре ядра;
6. одновременно отмечается потеря клетками-предшественниками остеокластов способности дифференцировки и созревания, что приводит к уменьшению числа остеокластов;
7. подавляют передачу межклеточных сигналов и процессов передачи сигналов;
8. ингибируют миграцию остеокластов и адгезию опухолевых клеток;
9. воздействуют на остеобласты и макрофаги в зоне костной резорбции, ингибируя синтез факторов, стимулирующих функциональную активность остеокластов.

В лечении костных метастазов РПЖ наиболее эффективными являются бисфосфонаты третьего поколения – золендроновая кислота - зомета, имеющая в циклической боковой цепи два атома азота и являющаяся на сегодняшний день самым мощным бисфосфонатом для внутривенного введения. Доклинические исследования свидетельствуют о том, что, кроме прямого действия золендроновой кислоты на остеокласты и резорбцию костной ткани, последняя потенциально имеет противоопухолевое действие, заключающееся в ингибировании пролиферации и индуцировании апоптоза опухолевых клеток. Зомета может также препятствовать появлению метастазов предположительно за счет ингибирования инвазии экстраклеточного матрикса опухолевыми клетками. Так как высвобождение костных факторов роста и цитокинов в процессе остеолитического процесса привлекает клетки рака, то ингибирование костной резорбции может влиять на развитие и прогрессирование костных метастазов. Ряд работ свидетельствует, что комбинация зометы со стандартными препаратами (таксаны, тамоксифен, дексаметазон) приводит к синергическому усилению апоптоза злокачественных клеток. Проводимые в зарубежных лабораториях эксперименты говорят о наличии у зометы антиангиогенного эффекта, который еще более усиливает ее противоопухолевое действие. Таким образом, доклинические данные указывают, что золендроновая кислота потенциально может влиять на опухолевый процесс и выживаемость у больных раком предстательной железы.

Лечение костных метастазов РПЖ. В настоящее время возможности лечения проявлений и осложнений костных метастазов у больных РПЖ немногочисленны и включают в себя использование бисфосфонатов третьего поколения, в частности золендроновой кислоты (зомета), лучевой терапии и анальгетиков, а в некоторых случаях и хирургический метод лечения. Лечение в большинстве случаев носит паллиативный характер. Основной целью проводимого лечения является уменьшение болевого синдрома, сохранение функциональной активности и, следовательно, улучшение качества жизни. Хирургическое лечение показано в случае развития компрессии спинного мозга и патологических переломов. Локальная лучевая терапия быстро облегчает болевой синдром у 80% больных, но обладает серьезными побочными эффектами, такими, как миелосупрессия, что не позволяет проводить ее в ряде случаев, особенно у больных с рецидивирующими болями и множественными симптоматическими метастазами. Учитывая все более расширяющиеся показания к проведению химиотерапии у больных РПЖ, миелосупрессия является крайне нежелательным фактором. В отличие от лучевой терапии, бисфосфонаты третьего поколения не обладают миелотоксичностью и могут сочетаться с химиотерапией, лучевыми методами и любыми вариантами схем гормонального лечения.

Анализ результатов лечения бисфосфонатами третьего поколения продемонстрировал значительное уменьшение пропорции больных, у которых развилось одно или более костное осложнение (определяемое как появление патологического перелома, компрессии спинного мозга, лучевой терапии или ортопедического вмешательства) на 25%. Пропорция больных с любым из видов костных осложнений значительно ниже в группе, получавших лечение золендроновой кислотой, которая также увеличивала время до появления первого костного осложнения и уменьшала риск развития осложнений. Несмотря на то, что общий уровень боли у всех больных возрос по мере прогрессирования заболевания, он был значительно ниже у пациентов, получавших зомету. Общий профиль разовой вводимой дозы (4 мг) золендроновой кислоты не отличается от данных, полученных при изучении других азотосодержащих бисфосфонатов. Единственными побочными эффектами являются слабость, анемия, миалгия и лихорадка. Эти симптомы могут возникать непосредственно после введения препарата и хорошо поддаются коррек-

ции. Более того, зомета в дозе 4 мг безопасна и хорошо переносится пациентами с компенсированной и субкомпенсированной почечной недостаточностью [3,6].

У больных РПЖ без костных метастазов, получающих гормонотерапию, бисфосфонаты третьего поколения рекомендованы для профилактики остеопороза. Согласно результатам ряда исследований, золендроновая кислота в дозе 4 мг в виде 15-минутной внутривенной инфузии, применяемая 1 раз в три месяца, не только предотвращает уменьшение плотности костной ткани, но и увеличивает ее в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, трохантере и т.д. [9].

Отсутствие серьезных побочных эффектов и возможность сочетания с любыми методами лечения делают бисфосфонаты третьего поколения методом выбора у больных с костными метастазами при РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году. М., 2001; 2. Алиев Д.А., Зейналов Р.С. – Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2005, №1, с.5-17; 3. Велиев Е.И. – Практ. онкология, 2001, №2, с.38-41; 4. Кондратьев В.Б. – Практ. онкология, 2000, №2, с.41-45; 5. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В. Рак предстательной железы. М., 2002, с.34-38; 6. Матвеев В.Б. – Вместе против рака. М., 2004, №1, с.3-7; 7. Орлова Р.В. – Мат-лы VII Росс. Конф. онкологов, СПб, 2003, с.45-47; 8. Пташников Д.А. – Практ. онкология, 2006, №2, с.117-125; 9. Kimmick G., Muss H. – Oncology, 1995, v.9, p.877-890.

S u m m a r y

BISPHOSPHONATES IN THE TREATMENT OF CANCER OF PROSTATE OSTEOAL METASTASISES

T.Musaev, A.Kerimov A.Ali-zade

In the conclusion it is possible to tell, that bisphosphonates purposefully operate in the centers of osteolytic destruction of bones observed at a metastatic lesion of musculoskeletal system, and also during an osteoporosis. Zolendronic acid, at patients with cancer of a prostate with osteal metastasise, is a unique bisphosphonates of the third generation which is effective at various stages and serves as a substantiation to its application as a long continuous treatment in a complex with other kinds of therapy.

* * *

ХОНДРОСАРКОМА РЕБРА

А.А.Солтанов, Ф.М.Фарзалиев, А.К.Гатамов, Ш.Ш.Османов, Р.А.Юнусов
Национальный центр онкологии, г.Баку

Хондросаркома занимает второе место по частоте среди опухолей костей, что составляет 17-22% от всех сарком костей. Возникает эта опухоль в любом возрасте, но преимущественно в 30-60 лет. Мужчины болеют в 1,5-2 раза чаще женщин. Обычно страдают плоские кости, чаще тазового и плечевого поясов, ребра, иногда - диафизы длинных трубчатых костей. Хондросаркома является одной из часто встречаемых злокачественных новообразований ребра. 12 процентов из всех хондросарком локализуется в ребре [5]. Различают первичную и вторичную хондросаркомы, которая возникает в результате озлокачествления доброкачественных хрящевых опухолей или хрящевых дисплазий, а именно остеохондромы.

Клинические проявления хондросаркомы зависят от особенностей морфологического строения. Для высокодифференцированных опухолей характерен длительный (4-5 лет) анамнез с малой выраженностью симптомов. Опухоли могут достигать больших размеров. Медленное, но неизменно завершающееся прогрессированием, развитие заболевания свойственно больным в возрасте старше 30 лет.

Опухоль растет медленно, обычно проявляется болью в костях и припухлостью. Боли отмечаются постоянством, прогрессивным нарастанием интенсивности. Увеличение размеров припухлости, нередко, идет месяцами, иногда годами, особенно при вторичных хондросаркомах. А также могут присутствовать такие местные симптомы, как расширение сети подкожных вен, местное повышение температуры, а также нарушение функции близлежащего сустава.

Рентгенологически различают центральную хондросаркому, которая развивается из внутренних отделов кости, и периферическую, возникающую из поверхностных слоев кости и врастающую в окружающие мягкие ткани. Центральная хондросаркома характеризуется наличием центрально или эксцентрически расположенного очага деструкции остеолитического характера, чаще больших размеров, с нечеткими контурами и отсутствием зоны склероза. При увеличении размеров опухоли наблюдается истончение, вздутие и разрушение кортикального слоя с проявлением экстраоссального компонента опухоли с участками обызвествления. При развитии периферической хондросаркомы кость почти не изменена, а в прилежащих мягких тканях определяется добавочное образование. Нередко на фоне этой мягкотканой тени имеются очаги обызвествления, которые при компьютерной томографии выявляются постоянно, что является характерным признаком для этой опухоли. Компьютерная томография более чувствительна в определении очагов обызвествления, а также внутрикостных изменений при центральных опухолях. Браун и др. [1] предложили классификацию центральных хондросарком ребра, определяемых на основании компьютерных томограмм. Согласно этой классификации, различают три степени развития хондросарком в ребре (рис. 1).

Степень I. Опухоль ограничена пределами кости, без распространения в надкостницу.

Степень II. Опухоль с частичным разрушением кости.

Степень III. Инфильтрирующий рост за пределы кости.

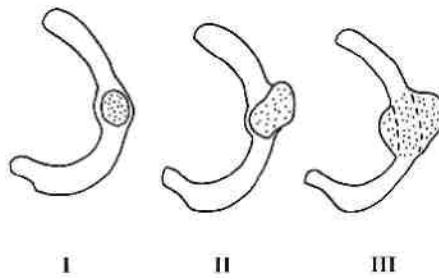


Рис.1. Степени развития хондросарком ребра по Брауну

Гистологическое исследование хондросарком в типично выраженных и далеко зашедших случаях обычно не представляет затруднений. Однако, ткань опухоли имеет различную степень анаплазии. Определяющим диагностическим признаком хрящевой природы опухоли является межклеточное вещество, количество и качество которого значительно варьирует. Выраженный полиморфизм клеток с фигурами атипичных митозов при хондроидном характере межклеточного вещества с участками некрозов и миксоматозного превращения не вызывает трудностей в постановке диагноза. Еще одной особенностью хондросаркомы, присущей только этой опухоли, является ее способность прорастать в полость вен и продолжать рост в просвете венозного, как правило, магистрального сосуда. Как и другие саркомы костей, низкодифференцированные хондросаркомы метастазируют в легкие.

Характер хондросаркомы зависит от ее степени, которая определяется по трем параметрам: количество клеток, уровень клеточной атипичности и митотическая активность.

Степень 1 (низкая степень). Очень сходна с хондромой, однако, количество клеток выше и имеется клеточный полиморфизм средней степени. Цитоплазмально-ядерный индекс низкий. Митозы редки. Хондросаркомы первой степени являются агрессивными и склонны к рецидивам, однако, обычно не метастазируют.

Степень 2 (средняя степень). Количество клеток выше, чем в первой степени. Умеренный клеточный полиморфизм, ядра среднего размера, часто встречаются двуядерные клетки и клетки аномальной формы. Редко наблюдаются митозы. В отличие от первой степени, хондросаркомы второй степени в 10-15% случаев дают метастазы.

Степень 3 (высокая степень). Высокая клеточная насыщенность, значительный клеточный полиморфизм, высокий цитоплазмально-ядерный индекс, множество атипичных клеток и митозов. Высокая вероятность метастазов [5].

Лечение хондросарком исключительно хирургическое, так как возможности химиотерапии и лучевой терапии ограничены. Лучевое лечение хондросарком дает лишь временный, паллиативный (обезболивающий) эффект. Чрезвычайно важным является абластичность проведения операции — удаление костной и мягкотканой опухоли единым блоком с запасом окружающих здоровых тканей, чтобы избежать попадания опухолевых клеток в рану. Прогноз после радикальной операции при хондросаркоме благоприятен. Больные, получившие хирургическое лечение, имеют достаточно высокую выживаемость, так, например, 10-летняя выживаемость при радикальном удалении составляет 96%, при резекциях - 65%, при паллиативном хирургическом лечении - 14% [4].

Нижеописанный случай первичной хондросаркомы девятого ребра, наблюдавшийся у больного, который получил лечение в Национальном центре онкологии Минздрава Азербайджанской Республики в 2006 г., полностью соответствует клиническому описанию этой патологии, изложенной выше.

Больной Ф., 1958 года рождения (история болезни №2580/06), 02.10.2006 г. обратился в Национальный центр онкологии с жалобами на припухлость и боль в стенке правой половины грудной клетки в области девятого ребра по передней подмышечной линии, которые начались 2 года назад, однако, больной не обращался по этому поводу в стационар.

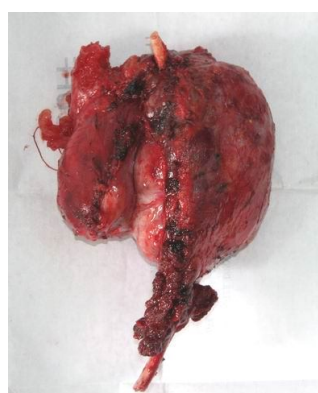


Рис.2. Компьютерная томография больного с хондросаркомой ребра. Наблюдается деструкция ребра 3 степени по Брауну, а также компрессия правой доли печени

11.X.2006 г. было произведено удаление опухоли грудной стенки справа с резекцией девятого ребра и диафрагмы. Во время операции была обнаружена опухоль девятого ребра, состоящая из двух полюсов. Верхний, крупный полюс этой опухоли муфтообразно охватывал девятое ребро, которое вызывало его деструкцию. Нижний полюс, перфорировав диафрагму, вызвал компрессию правой доли печени, однако, признаков инвазии не наблюдалось. Во время удаления опухоли был резецирован участок диафрагмы, сросшийся с опухолью, однако, перитонеальный листок не был поврежден (рис.3). Послеоперационное течение без осложнений.



а)

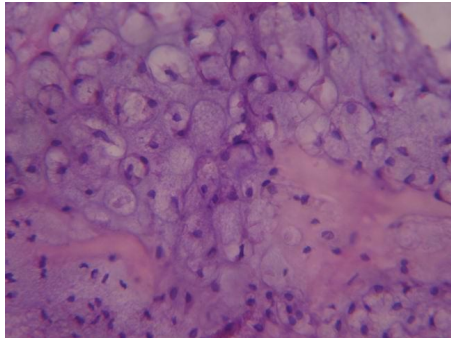


б)

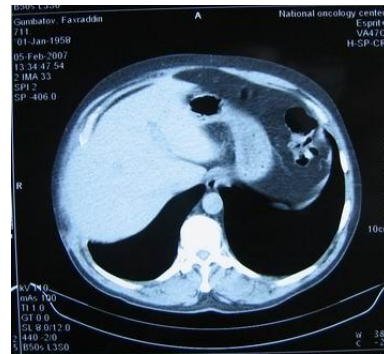
Рис.3. а) видны два полюса опухоли, а также всрытая диафрагма; б) виден макроскопический препарат опухоли

Гистологическое исследование №23676-78/06 от 17.X.2006 г. определило в препарате наличие крупных, атипичных, полиморфных хондроцитов, состоящих из мелких гиперхромных ядер и светлой цитоплазмы. Митотический индекс этих клеток низкий, в препарате встречается малое количество некрозов. Межклеточное вещество представлено хондроидом. Внутри опухоли определяются лизированные фрагменты кости. Процесс характерен для светлоклеточной хондросаркомы 1 степени. (clear cell chondrosarcoma, grade 1) (рис.4).

05.02.2007 г. больному была произведена контрольная компьютерная томография, которая выявила послеоперационные изменения в месте резецированного девятого ребра и восстановление формы печени. Рецидивов в месте операции и метастазов не обнаружено (рис.4).



а)



б)

Рис.4. а) Микроскопический препарат опухоли; б) Контрольная компьютерная томография

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown K., Kattapuram S., Rosenthal D. - Skeletal Radiol., 1986, v.15, p.448–451;
2. Chondrosarcoma of the chest wall: factors affecting survival /MK McAfee, P.Pairolero, E.Bergstralh, J.Piebler, K.Unni, R.McLeod, P.Bernatz and W.Payne;
3. Chondrosarcoma of the chest wall: a retrospective clinical analysis - J. Clin. Orthop. Relat. Res., 2004, v.427, p.184-189;
4. Dorfman H., Czerniak B. - New York; Mosby, 1998, p.353–440;
4. Welkerling H., Werner M., Delling G. - J. Pathologie., 1996, v.17, №1, p.18-25.

Summary

CHONDROSARCOMA OF THE RIB

*A.Soltanov, F.Farzaliyev, A.Hatamov, Sh.Osmanov, R.Yunusov
National center of oncology, Baku*

Chondrosarcoma is second in frequency only to osteogenic sarcoma as a malignant tumor of bone, and constitutes 17 to 22% of all tumors of the bone. We reported about chondrosarcoma of the rib in male patient. Chest X-ray examination revealed an abnormal shadow in the right of the chest wall. Chest CT scan disclosed the tumor to have been arisen from the right 9th rib compressing into the liver. Surgical incision of the tumor with resection of 9th rib and diaphragm was performed. Morphological examination revealed chondrosarcoma of the 1st (low grade) malignancy. Post operative course was uneventful. On control CT scan after three month was not revealed recurrence of the tumor and metastasis.

ВЫРАЖЕННОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ГАММА ИЗЛУЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕННОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И МОЩНОСТИ ДОЗЫ ИСТОЧНИКА Co60

*А.Т.Алиев, В.А.Али-заде, И.Г.Исаев
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Биологические эффекты ионизирующих излучений на живые организмы играют основную роль при изучении закономерностей развития лучевого патоморфоза. Давно известно, что раз-

вите лучевых поражений в живых организмах происходит на всех уровнях биологической организации: молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, на уровне физиологических систем и организменном уровне. Распределение лучевых повреждений по уровням организации биологических объектов имеет соответствующее распределение во времени. Изменения в клетках и тканях происходят как во время, так и после облучения. Эти изменения являются базой изучения лучевого патоморфоза при определении стадий лучевых повреждений, из которых основной интерес для клинической практики имеют случаи полного исчезновения опухолевых клеток в исследуемой ткани.

По описанию Е.Ф.Лушникова, в клиническом смысле термином «патоморфоз» обозначают типовое изменение болезни «нозоморфоз» под влиянием терапии, имеющее характерное клиническое и морфологическое выражение. Также установлено, что патоморфоз не закреплен генетически и поэтому после неадекватного лечения возможен возврат болезни к ее типовой форме [5,6,7].

Несмотря на наличие большого количества данных по исследованию лучевого патоморфоза в клетках и тканях в зависимости от режима фракционирования, полученных в клинической практике и на экспериментальных животных, имеется ещё много неизученных факторов, влияние которых на развитие лучевого патоморфоза имеет важное значение для лучевой терапии злокачественных опухолей.

В клинической практике одним из показателей эффективности влияния ионизирующего излучения на опухолевые клетки и ткани является степень лучевого патоморфоза. Оценка лучевого или так называемого лечебного патоморфоза имеет индивидуальный характер и является комплексным.

По данным Г.А.Лавниковой, для сравнительной оценки радиочувствительности опухолей можно использовать различные морфологические показатели, адекватные условиям проводимого лучевого лечения. При выборе адекватных морфологических критериев автор предлагает учитывать длительность воздействия лучевого агента и продолжительность интервала между окончанием лечения и удалением опухоли. Была так же разработана схема морфологической характеристики различных степеней повреждения опухолей. Эта схема применима для опухолей различной локализации и различных гистологических форм [4]. Данная схема представлена в таблице 1.

Таблица 1. Морфологические критерии степени повреждения опухолей при обычном и крупном фракционировании доз лучевого лечения

| Степень повреждения | Основной критерий – общая структура опухоли | Вспомогательные критерии – состояние клеток и др. |
|---------------------|--|---|
| I | Сохранена | Несвойственный данной опухоли полиморфизм и дистрофия части клеток |
| II | Изменена: очаговое «исчезновение» паренхимы (для большинства опухолей с неравномерным увеличением стромы, для некоторых – увеличение некрозов) | Резкий полиморфизм и дистрофия клеток; в ряде опухолей – появление лучевых гигантов |
| III | Резко нарушена: паренхима лишь в виде разрозненных групп опухолевых клеток среди фиброзной основы или некроза | Клетки в состоянии дистрофии и атипии |
| IV | Полное исчезновение клеточных элементов паренхимы опухоли или специфические для некоторых опухолей «следы» ее (роговые массы, костные белки и др.) | - |

Имеются многочисленные и разносторонние исследования влияния дозы и режимов облучения на развитие стадий патоморфоза при раке молочной железы [1,2,3,8,9,10,11,12].

Для изучения влияния ионизирующего излучения при различной мощности дозы на опухолевую ткань мы исследовали лечебный патоморфоз при раке молочной железы.

Нами была поставлена задача выявления влияния мощности дозы излучения при проведении предоперационной лучевой терапии при раке молочной железы в режимах классического и крупнофракционного облучения.

С этой целью мы провели ретроспективный анализ историй болезни 168 женщин – больных раком молочной железы, находившихся на лечении в отделении лучевой терапии Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики в период с 1986 по 2002 гг. включительно. Возраст больных колебался от 25 до 81 лет и, в среднем, составил 53 года.

Всем больным до облучения морфологический диагноз был верифицирован на основании цитологического исследования пункционного биоптата из опухоли. После проведенной операции, практически, у всех был обнаружен инфильтративный рак молочной железы.

Лучевая терапия проводилась на аппаратах «Рокус-М» и «АГАТ-Р» в виде дистанционной гамма-терапии источником Со60. В зависимости от падения мощности дозы излучения больные были разделены на три группы. В первой мощность дозы излучения находилась в пределах $4,80-2,60 \times 10^{-4}$ (А/кг), во второй - $2,30-1,31 \times 10^{-4}$ (А/кг), в третьей - $1,12-0,60 \times 10^{-4}$ (А/кг).

Кроме того, в каждой из вышеперечисленных групп в зависимости от режима фракционирования дозы больные были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа - больные, которым было проведено облучение в режиме крупного фракционирования дозы (75 человек), 2 подгруппа – больные, которым проводили терапию в классическом режиме (93 человека). В обе группы входили больные со ПА по IV стадии заболевания. Облучение в 1-ой подгруппе проводили в классическом режиме, разовая очаговая доза 2 Гр, 5 фракций в неделю, до суммарной дозы 60-70 Гр. Во 2-ой подгруппе крупнофракционное облучение проводили в разовой очаговой дозе 4-5 Гр ежедневно, до суммарной дозы 20-26 Гр. Операцию при крупнофракционном лечении производили сразу же после окончания курса облучения. Оперативное вмешательство после классического фракционирования дозы производили в сроки от 3 недель до 1 месяца. Полученные результаты лучевого патоморфоза оценивали по классификации Г.А.Лавниковой [4].

Таблица 2. Результаты развития лучевого патоморфоза у больных раком молочной железы при облучении с разной мощностью дозы источника Со60

| Степень патоморф. по Лавниковой Г.А. | Мощность дозы источника Со60 | | | | | | Всего |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|-------|
| | $4,80-2,60 \times 10^{-4}$ (А/кг) | | $2,30-1,31 \times 10^{-4}$ (А/кг) | | $1,12-0,60 \times 10^{-4}$ (А/кг) | | |
| | класс. фракционирован. | крупн. фракц. Режим | класс. фракционирован. | крупн. фракц. режим | класс. фракционирован. | крупн. фракц. режим | |
| I | 4 (12,5%) | 15 (28,3%) | 2 (8,7%) | 1 (7,1%) | 9 (23,7%) | 1 (12,5%) | 32 |
| II | 13 (40,6%) | 16 (30,2%) | 5 (21,7%) | 3 (21,4%) | 4 (10,5%) | 3 (37,5%) | 44 |
| III | 10 (31,3%) | 14 (26,4%) | 9 (39,1%) | 5 (35,7%) | 8 (21,0%) | 1 (12,5%) | 47 |
| IV | 5 (15,6%) | 8 (15,1%) | 7 (30,4%) | 5 (35,7%) | 17 (44,7%) | 3 (37,5%) | 45 |
| Всего | 32 | 53 | 23 | 14 | 38 | 8 | 168 |

На основании полученных данных таблицы 2 можно сделать заключение, о том, что в 1 группе при относительно «нормальной» мощности дозы источника наблюдается сильно выраженное поражающее действие облучения в режиме классического фракционирования (преобладают II, III и IV степени патоморфоза), что, очевидно, связано с полной реализацией эффекта облучения за предоперационный период.

Во 2 и 3 группе наблюдается кажущееся усиление эффекта при крупнофракционном лечении (увеличение количества III и IV степени патоморфоза), по сравнению с нормальной мощностью дозы источника, однако, количество больных в указанных группах, получивших круп-

нофракционное предоперационное облучение, недостаточно для точного определения усиления эффекта при падении мощности дозы.

Несмотря на это, как во 2, так и в 3 группе больных при падении мощности дозы имеется большее поражающее действие облучения в классическом режиме. Так же, как и в 1 группе, это, вероятно, связано с реализацией лучевого эффекта, для которого после классического режима фракционирования имелось достаточно времени, чем после крупнофракционного лечения.

Таким образом, при снижении мощности дозы источника, в целом, эффект от применения классического метода фракционирования выражен сильнее, что проявляется более высоким уровнем патоморфоза, чем при крупнофракционном лечении. Для более точного определения роли мощности дозы в развитии лучевого патоморфоза необходим также учёт биологических параметров опухоли, что делает необходимым применение точных формул на основании линейно-квадратичного уравнения при предлучевой подготовке больных. Это, в свою очередь, поможет в улучшении качества проводимого облучения и даст возможность более точно учитывать и математически обрабатывать полученные данные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Н.Н., Муравская Г.В., Пантюшенко Т.А. и др. – *Вопр. онкологии*, 1981, №7, с.3-8; 2. Галил-Оглы Г.А., Даценко В.С., Павлов А.С. и др. – *Мед. радиология*, 1986, №10, с.28-32; 3. Ермилова В.Д., Копосова Т.Л., Муравьева Н.И. и др. – *Вопр. онкологии*, 1985, №12, с.69-73; 4. Лавникова Г.А. – *Вестник АМН СССР*, 1976, №6, с.13-19; 5. Лушников Е.Ф. *Клиническая рентгенодиагностика (руководство)*. М.: Медицина, 1985, с.57-73; 6. Лушников Е.Ф. *Лучевой патоморфоз опухолей человека*. М.: Медицина, 1977; 7. Лушников Е.Ф., Загребин В.М. – *Мед. радиология*, 1986, №7, с.73-78; 8. Муравская Г.А., Фурманчук А.В., Фастовский В.Л. и др. – *Мед. радиология*, 1984, №9, с.39-42; 9. Пантюшенко Т.А., Муравьев Г.Н., Фрадкин С.З. и др. – *Мед. радиология*, 1988, №12, с.46-49; 10. Пугачев В.Ф., Терентьева Н.А., Торгушина Н.С. и др. – *Вопр. онкологии*, 1989, №11, с.1352-1354; 11. Якимова Т.П., Пономарёв И.М. – *Украинский радиологический журнал*, 2006, т.14, вып.1, с.25; 12. Якимова Т.П., Пономарёв И.М., Кононенко О.К. – *Украинский радиологический журнал*, 2001, т.9, вып.3, с.287.

Summary

EXPRESSIVNES OF BIOLOGICAL EFFECTS OF GAMMA RADIATION DEPENDING ON TIME DISTRIBUTION OF DOSE AND DOSE RATE OF SOURCE Co60

A.Aliyev, V.Ali-zadeh, I.Isayev

National center of oncology, Baku

In this article reviewed the retrospective analysis of effect of dose rate of source Co60 and regimen of preoperative irradiation on development of radiotherapeutic pathomorphism. Research is carried out on 168 women, in the age of from 25 to 81 years. Stages of cancer included from T₂₋₃ to T₄. After operation all patients were diagnosed with infiltrative cancer. In result has been displayed increasing radiotherapeutic pathomorphism in patients cured with conventional regimen comparing with hypofractionated regimen at decreasing of dose rate of the source Co60.

* * *

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И ХЕЛАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТАЛАССЕМИИ

А.Б.Гаджиев

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

Железо играет огромную функциональную роль в живом организме, активно участвуя во многих важнейших процессах жизнедеятельности [1,15]. Одной из основных функций железа является связывание, транспорт и высвобождение ионов кислорода, для обеспечения которой основная масса железа (около 75%) содержится в эритроцитах в составе гема, формирующего молекулу гемоглобина [1,13,15].

В норме в человеческом организме присутствует около 4 г железа, из которых около 3 г находится в составе эритроцитов. Остальная часть находится, главным образом, в депонирован-

ном состоянии (в паренхиме печени, в составе ретикулоэндотелиальных макрофагов), частично - в составе мышечного миоглобина [1,8,13,15,41].

Железо, находящееся в составе гема (гемовое железо), пребывает в постоянной циркуляции, повторно используя организм. Эритроциты, приблизительно, через 4 месяца с момента образования стареют и разрушаются, при этом, содержащийся в них гемоглобин распадается на составные части – гем, соединенный с железом, и глобин. Свободное железо, высвобождаемое из гема, в свою очередь, переносится специальным переносчиком белковой природы – трансферрином к другим более молодым эритроцитам, в которых образуются новые молекулы гема. Аналогичный процесс происходит и с глобином, состоящим из аминокислот, которые, высвобождаясь при разрушении глобина, многократно повторно используются для создания новых молекул глобина в молодых эритроцитах [1].

Ежедневно в организме происходят как потери, так и пополнение пула железа. Около 1 мг удаляется каждый день с физиологическими отправлениями (у женщин также с менструальной кровью) и поступает за счет кишечной абсорбции из продуктов питания (см. рис.) [1,8,14].

Уровень абсорбции железа в определенной степени подвержен влиянию различных факторов, некоторые из которых способны его повышать (например, аскорбиновая кислота), а другие снижать (чай, определенные хлебные злаки) [14,18].

Железо в организме транспортируется специфическим белком, содержащимся в крови, трансферрином, способным насыщаться молекулами железа. Кроме трансферрина, железо также связывается с другими молекулами белковой природы - ферритином и гемосидерином. Природа обеспечила этот механизм, поскольку свободное, несвязанное с трансферрином железо очень вредно для организма. Такое железо нестабильно, оно может с легкостью получать или терять отрицательные заряды, переходя в 3+-валентное железо, которое посредством известной реакции Фентона производит большое количество свободных гидроксильных радикалов, вызывающих обширное и глубокое повреждение тканей и органов [1,8,13,15].

В организме в нормальных условиях происходит постоянное разрушение ферритина и гемосидерина, высвобождающих при разрушении некоторое количество несвязанного железа. В особенности этот процесс усиливается при сопутствующих заболеваниях, в первую очередь, печени [1,37].

При талассемии вследствие недостатка эритроцитов и развивающейся анемии в организме компенсаторно увеличивается абсорбция железа из кишечника. Если в норме из кишечника поглощается лишь 15 мг железа в течение года, то у больных талассемией ежегодное поглощение железа увеличивается до 2-5 г, что, напрямую, зависит от степени анемии и снижения уровня гемоглобина [3,8,15].

Кроме того, постоянно получая переливания донорских эритроцитов, также содержащих дополнительные количества железа, организм больных талассемией подвергается значительной перегрузке железом [3,8,15].

В каждом переливаемом миллилитре эритроцитной массы содержится, примерно, 1,16 мг железа, таким образом, при переливании одной единицы крови (около 250 мл) в организм больного поступает 200-290 мг железа. За счет внутренних механизмов организм не способен выделять столь большие количества железа, в результате чего оно начинает постепенно накапливаться в тканях и органах, способствуя нарушению органной функции и развитию очень серьезных осложнений, в итоге приводя к повышению смертности среди таких больных [39,40]. Раньше других органов от перегрузки железом страдает печень, особенно если у больных имеется сопутствующий гепатит: примерно, через 2 года после начала трансфузионной терапии обычно развивается фиброз, а затем и цирроз печени [3,15,18].

Единственным способом удаления избытка железа из организма больных талассемией является медикаментозное выведение последнего с помощью специальных препаратов, называемых хелаторами железа, способных связывать атомы свободного железа, формируя особый состав, выделяемый впоследствии с физиологическими отправлениями [1,3,9].

Первый хелатор железа - десферриоксамин (десферал) - был разработан в середине 1960-х гг. В начале 1972 г. десферроксамин был внедрен в клиническую практику [3,11]. Препарат представляет собой сухой белый порошок, выпускается во флаконах или стеклянных бутылочках, содержащих по 500 мг или 2 г порошка. Непосредственно перед употреблением порошок

растворяется в дистиллированной воде в таком соотношении, чтобы получить 10% раствор (для этого 500 мг порошка растворяется в 5 мл дистиллированной воды) [8,25].

Терапевтическое действие десферала складывается из двух основных компонентов: первичное действие развивается быстро и заключается в ликвидации содержащихся в крови свободных радикалов, что уменьшает токсическое действие железа на организм, второе – более медленное - заключается в связывании свободного железа с образованием ферриоксамина, выделяемого впоследствии из организма с физиологическими отправлениями [9].

Десферал удаляет железо из обоих основных пулов его накопления в организме: как циркулирующее в крови железо, образующееся в результате разрушения эритроцитов, так и железо, депонированное в печени и высвобождающееся при разрушении ферритина и гемосидерина в гепатоцитах [7,30].

Хелаторную терапию следует начинать одновременно с регулярной терапией переливаниями крови. Обычно хелаторная терапия подключается после 10-20 переливаний эритроцитарной массы при повышении уровня сывороточного ферритина более 1000 мкг/л. Не рекомендуется проводить терапию хелаторами больным, которым эритроцитарная масса не переливается или переливается редко, если они младше 10-летнего возраста или не имеется признаков перегрузки железом [2,7].

Регулярное использование хелации играет чрезвычайно важную роль в сохранении нормального состояния здоровья, хотя и ее проведение связано со значительными трудностями: оно болезненно, требует дорогостоящих приспособлений и постоянного внимания в связи с частым развитием местных реакций в месте введения, а также других осложнений [2,7].

В экспериментальных условиях было показано, что каждая молекула десферриоксамина связывает один атом железа, однако, в условиях целостного организма данная пропорция связывания может варьировать в зависимости от ряда параметров: от дозы препарата и метода введения (внутривенно или подкожно), объема отложений железа в организме, содержания аскорбиновой кислоты в организме, корректного проведения хелаторной терапии [9].

Поскольку трехвалентное железо (Fe^{3+}) в организме связано с белками-носителями ферритином и гемосидерином, только под действием витамина С способствующим преобразованию трехвалентного железа в двухвалентное (Fe^{2+}), атомы железа приобретают способность к связыванию с десферриоксатином [24].

С учетом этого, при проведении терапии десфералом рекомендуется ежедневный прием аскорбиновой кислоты в момент введения десферала (в виде препаратов или натуральных продуктов) в суточной дозе 50 мг для детей младше 10 лет и 100 мг - для детей более старшего возраста. Кроме этого, целесообразно включение в пищевой рацион витаминных добавок через несколько недель после начала десфералотерапии [8].

Нельзя принимать слишком большие дозы витамина С, поскольку мобилизация слишком большого количества железа под действием аскорбиновой кислоты может обусловить токсическое воздействие последнего на организм [8].

Способы введения десферала. В основном, применяется подкожный (реже внутривенный) способ введения десферала, поскольку при пероральном применении препарат вследствие большого размера его молекул плохо абсорбируется из кишечника. В то же время, при попадании в организм препарат распадается (период полураспада десферала составляет 5-10 мин.), поэтому для обеспечения устойчивой концентрации в крови в течение длительного периода десферал должен вводиться медленно и продолжительное время (несколько час.). Для обеспечения длительного, медленного введения препарат вводится подкожно с помощью специально разработанной помпы-насоса, программирующей ежедневное его введение в течение 8-12 час. (5-6 дней в неделю) [8].

Внутривенное введение десферала используется у больных с серьезной перегрузкой железом (при постоянно сохраняющихся показателях ферритина выше 2500 мкг/л и/или концентрации железа в печени выше 15 мг/г/сухого веса печени), повлекшей развитие сердечных осложнений. При внутривенном введении быстро снижается токсическое действие железа на организм и быстрее удаляются большие количества железа. Однако, метод введения связан с повышенным риском развития инфекций или тромбирования сгустками крови, поэтому он должен использоваться только в исключительных случаях.

В тяжелых случаях перегрузки железом используется непрерывное внутривенное введение десферала в дозе 50 мг/кг/сутки 7 дней в неделю без перерывов с помощью специального постоянного катетера под обязательным врачебным контролем. Для предупреждения развития тромбозов обычно используются антикоагулянты. Кожа в месте введения иглы должна постоянно очищаться и обрабатываться антисептическими средствами для предупреждения инфекционных осложнений [21].

В ряде случаев, когда определенные сложности ограничивают использование метода подкожного введения десферриоксиамина, проводится внутривенное 8-12-часовое введение в дозе 40-50 мг/ кг/сутки с частотой 5-6 дней в неделю. Метод может использоваться только при наличии серьезных противопоказаний к обычному подкожному способу введения препарата.

В некоторых медицинских центрах десферал вводится в вену во время переливания крови. Однако, препарат не должен добавляться непосредственно в переливаемую эритроцитную массу, поскольку это может загрязнять ее и способствовать развитию различных побочных реакций [23].

Перед введением десферал предварительно растворяется в физиологическом растворе и присоединяется к развилке системы переливания, присоединенной к мешку, содержащему эритроцитарную массу. Однако, время, необходимое для инфузии эффективной дозы десферала, превышает время, требуемое для переливания крови, поэтому хелаторное действие препарата при таком способе введения ограничивается. Более оправдано внутривенное введение десферала во время переливания эритроцитарной массы в качестве дополнения к регулярному ежедневному лечению с целью повышения эффективности хелаторной терапии [8,23].

В некоторых случаях, когда нет других альтернатив, к примеру, в ситуациях, когда десферал ввиду своей дороговизны используется в недостаточных количествах или отсутствуют помпы-насосы для вливаний, можно использовать внутримышечный способ введения препарата. Обычно в таких случаях 10% раствор десферала разделяется на 2 дозы и вводится дважды в день в мышцы рук или ног [8,23].

Доза десферала. Доза препарата для каждого больного рассчитывается на основе возраста, перегрузки организма железом и клинического состояния. Средние дозы для детей не должны превышать 20-40 мг/кг веса тела, так как более высокие дозы могут вызвать замедление роста [24]. Стандартные дозы для взрослых - 30-50 мг/кг веса тела [8,23].

Эффективность хелаторной терапии должна контролироваться путем определения отложенных железа в организме различными методами. Наиболее надежным методом является оценка отложенного в печени (путем биопсии печени) и других тканях количества железа, менее чувствителен метод измерения уровня ферритина в крови. Повышение уровня сывороточного ферритина (в норме 250 мкг/л у мужчин и 10-120 мкг/л у женщин) свидетельствует о перегрузке железом [19,32,38]. Однако, следует отметить, что уровень ферритина, являясь достаточно надежным индикатором отложений железа в печени, не отражает полного содержания железа в организме или отложений железа в других органах и тканях. Помимо того, некоторые патологические состояния (воспаление, вирусные или бактериальные инфекционные заболевания, хронические заболевания печени, артриты, дефицит витамина С и другие) могут оказывать существенное влияние на уровень ферритина в сыворотке [37].

Хелаторная терапия должна обеспечивать сохранение уровня ферритина между 1000-2000 мкг/л, с проверкой хотя бы раз в три месяца с проведением коррекции в дозировке десферала при необходимости. Оптимальная доза десферала рассчитывается с определением «терапевтического индекса» по приведенной формуле [23]:

$$\text{Терапевтический индекс} = \frac{1 = \text{средняя суточная доза (мг/кг)}^*}{\text{сывороточный ферритин (мг/л)}}$$

Во всех случаях терапевтический индекс не должен превышать значения 0,025.

После расчета терапевтического индекса средняя суточная доза десферала рассчитывается путем умножения дозы, вводимой при каждом курсе лечения, на общее количество доз, вводимых в неделю, разделенной на 7 (число дней в неделю) [10].

В ряде исследований показано, что при сохранении уровня ферритина ниже 2500 мкг/л в течение нескольких лет ощутимо снижается риск развития сердечных осложнений [10,28].

Измерение концентрации железа в печени проводится путем измерения количества железа в биоптатах, полученных из печени. При уровне железа в печени менее 7 мг/г сухого веса риск развития перегрузки железом печени или сердца низкий; при уровне выше 15 мг/г сухого веса печени - высокий риск [42].

Некоторые ученые подвергают сомнению тот факт, что отражают ли показатели сывороточного ферритина в точности полную перегрузку организма железом и, в особенности, степень отложений железа в сердце [23].

В связи с тем, что процедура биопсии печени является достаточно агрессивной, сопряженной с достаточно частым развитием осложнений, в последние годы были разработаны новые, менее травматичные методы оценки отложений железа, осуществляемые с помощью специального квантового интерфейсного устройства со сверхвысокой проводимостью (SQUID). Метод основан на парамагнетических свойствах железа, позволяющих измерять концентрацию металла в организме с помощью магнитного поля. К сожалению, стоимость оборудования, используемого в данной технологии, очень высокая и в настоящее время такие установки имеются лишь в 5-6 центрах Европы и США [8].

Другим методом оценки перегрузки печени железом является метод ядерно-магнитного резонанса, также основанного на парамагнетических свойствах железа [26]. Преимущество этой технологии, прежде всего, в том, что установки ядерно-магнитного резонанса имеются почти во всех крупных больницах или центрах и эта технология позволяет также оценить перегрузку железом сердца [8,26].

Хранение десферала. Приготовленный раствор десферала может храниться при комнатной температуре не более 24 час. Если раствор десферала хранился в холодильнике при 4°C (например, в условиях жаркого климата) перед употреблением он должен прогреться, примерно, до комнатной температуры (около 24°C), что занимает около 2 час. В охлажденном состоянии раствор может храниться не более 5 дней. Перед употреблением следует проверить – не помутнел ли раствор и не изменился ли его цвет, в этих случаях применять раствор не следует [8].

Местные реакции. Наиболее часто наблюдаются местные кожные реакции, такие, как зуд, покраснение, вздутие, припухлость кожи в месте введения, раздражение, боль и общий дискомфорт. Для предупреждения подобных реакций необходимо соблюдать следующие меры:

1. не вводить иглу в непосредственной близости от важных кровеносных сосудов или нервов;
2. соблюдать пропорцию при растворении порошка в растворителе (5 мл воды на 500 мг порошка), при необходимости разбавить раствор, добавив дистиллированной воды;
3. часто менять места инъекции, с преимущественным введением в область брюшной полости (при длительном использовании десферала могут возникать местные реакции в месте введения, поэтому иногда полезно заполнение трубки для вливания небольшим количеством гиалуронидазы до введения помпы-насоса);
4. при возникновении боли, красноты, зуда или вздутия можно использовать специальные обезболивающие и гепариновые кремы за 30-60 мин. до введения десферала;
5. следует также отрегулировать скорость введения десферала, поскольку при слишком быстром введении могут развиваться вздутие и припухлость кожи в месте введения;
6. в серьезных случаях можно применять антигистаминные средства до введения десферала, либо 5-10 мг гидрокортизона может добавляться непосредственно в раствор препарата под контролем врача;
7. особое значение имеет выбор помпы-инфузора хорошего качества и качественных игл-«бабочек» или «кнопок» для введения раствора препарата.

В случае неэффективности вышеописанных мер следует рассмотреть метод терапии с использованием альтернативного хелатора железа, например, дефирепрона.

К счастью, случаи серьезных аллергических реакций наблюдаются достаточно редко, чаще могут наблюдаться, преимущественно, в первые дни терапии, однако, у части больных развиваются постепенно. Для подобных реакций характерны чувство общего недомогания, покалывания, головокружение, общее покраснение кожных покровов с одутловатостью лица и затруднением дыхания, иногда присоединяются лихорадка или миалгии (боли в мышцах).

При развитии любого из вышеуказанных симптомов лечение десфералом должно быть остановлено и после перерыва и проведения необходимой десенсибилизационной терапии десферал можно вводить только совместно с гидрокортизоном, с постепенным увеличением дозы под

тщательным наблюдением врача. Если и такой вариант не нивелирует реакций, следует рассмотреть вопрос об использовании альтернативного хелатора.

Иногда в процессе лечения десфералом могут развиваться инфекционные заболевания, вызываемые бактерией *yersinia enterocolitica*. Для развития эти микроорганизмы нуждаются в железе, не имея, однако, собственных средств для получения железа, и поэтому зависят от рецепторов для ферриоксидамина, формируемого после того, как железо связывается с десферриоксиамином. В силу указанной специфики бактерий *yersinia enterocolitica* десферриоксиамин поддерживает их рост и размножение, обеспечивая железом. В связи с этим, становится очень важным обеспечить возможность быстрого диагностирования и лечения этих инфекций соответствующими антибиотиками.

К признакам развития инфекционного заболевания относят боль в животе, диарею, боли в суставах, лихорадку, воспаленное горло, при появлении которых лечение десфералом следует прекратить и назначить антибиотикотерапию [8,23].

Передозировка десферала. При передозировке десфералом могут развиваться шум в ушах, частичная потеря слуха, особенно звуков высоких частот (ототоксичность), гемералопия (ночная слепота), стертость зрения и уменьшение ее остроты, ухудшение цветового восприятия, катаракты и другие зрительные нарушения (зрительная токсичность) [4,6,29,43]. Это обычно обусловлено тем, что молекулы десферриоксиамиона циркулируют в крови в свободном состоянии, не связавшись с молекулами железа [23,33,34].

Кроме влияния на слух и зрение, передозировка десфералом может привести к задержке темпов роста [12]. Обычно это наблюдается при слишком молодом возрасте больных (меньше 3-летнего возраста) [23].

Другие хелаторные средства. Деферипрон (Феррипрокс, Келфер, L1). Деферипрон относится к пероральным хелаторам железа, первоначально применяемым только в Индии, но несколько лет назад получившим лицензию на применение в европейских странах в качестве монотерапии второй линии для больных большой талассемией, у которых невозможно проводить лечение десферриоксиамином [20,22]. Однако, препаратом выбора при перегрузке железом в связи с гораздо большей эффективностью остается десферриоксиамин [16,28,35].

Деферипрон быстро метаболизируется и инактивируется в печени за счет гликозилирования одного из 3 железосвязывающих участков. Обычно используется в дозе 75 мг/кг в день [5, 16,17,20]. Наиболее серьезным неблагоприятным эффектом является агранулоцитоз (абсолютный индекс нейтрофилов $< 500/\text{мм}^3$), выявляемый по данным многоцентровых исследований менее, чем в 1% случаев [22,36]. Более умеренные формы нейтропении ($500-1500/\text{мм}^3$) наблюдались, приблизительно, у 5% пациентов, в связи с чем рекомендуется, чтобы абсолютный индекс нейтрофилов проверялся каждую неделю или чаще, если выявляются признаки инфекции. К другим побочным эффектам относятся артропатии, преходящие повышения уровня АЛТ в сыворотке и желудочно-кишечные расстройства [5,20,22,35].

Было выявлено тератогенное действие деферипрона в исследованиях на животных, поэтому его нельзя применять во время беременности [35].

Показано значительное уменьшение степени перегрузки железом различных органов (в большей степени сердца) при комбинированной терапии десфералом и деферипроном, по сравнению с монотерапией [8,17].

Эксджейд (Асунта). Последней разработкой фирмы Novartis, в свое время разработавшей и внедрившей в клиническую практику десферриоксиамин (десферал), является препарат эксджейд (асунта), выпускаемый в виде диспергированных таблеток, содержащих по 125 мг, 250 мг и 500 мг. Рекомендованные начальные суточные дозы колеблются от 10 до 30 мг/кг массы тела в зависимости от частоты переливаний эритроцитарной массы. Основной целью внедрения данного препарата в клиническую практику является применение его в качестве альтернативной замены десфералотерапии, сопряженной с большими проблемами (болезненность, трудоемкость, постоянная психологическая травма и др.).

Таблетку эксджейд принимают лишь 1 раз в день натощак за 30 мин. до еды желателно в одно и то же время каждый день, растворив предварительно в стакане воды или апельсинового сока (100-200 мл) до получения однородной суспензии. Простота данного метода хелации, несомненно, имеет огромные преимущества перед стандартной хелацией с помощью десферала,

однако, окончательных доказательств возможности использования этого средства вместо десферала пока не получено [27,31].

ЛИТЕРАТУРА

1. Andrews N., Andrews N. - N. Engl. J. Med., 1999, v.341, p.1986-1995;
2. Borgna-Pignatti C., Cohen A. - J. Pediatr., 1997, v.130, p.86-88;
3. Causes of death in 248 thalassemia major patients, born between 1960 and 1984 - Ann. N.Y. Acad. Sci., 1998, v.850, p.227-231;
4. Cerebral and ocular toxicity induced by desferrioxamine - J. Med., 1985, v.56, p.345-355;
5. Comparison of oral iron chelator LI and desferrioxamine in iron loaded patients - Lancet, 1990, v.336, p.1275-1279;
6. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage - Brit. J. Haemat., 1989, v.73, p.403-409;
7. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major - N. Eng. J. Med., 1994, v.331, №9, p.567-573;
8. Eleftheriou A. - TIF Publications, 2003, 177p.;
9. Ferrioxamine excretion in iron loaded man - Blood, 1982, v.60, p.288-294;
10. Gabutti V., Piga A. - Act. Haematol., 1996, v.95, p.26-36;
11. Mechanism of desferrioxamine-induced iron excretion in thalassaemia - Brit. J. Hemat., 1979, v.42, №1, p.125-132;
12. High dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassaemic patients - Eur. J. Haemat., 1988, v.40, p.380-381;
13. Hypoxemia in thalassaemia - Birth Defects, 1982, v.18, p.213-217;
14. Iron absorption in the thalassaemia syndromes and its inhibition by tea - N. Eng. J. Med., 1979, v.300, №1, p.5-8;
15. Iron and thalassemia - Haematologica, 1990, v.75, p.89-95;
16. Iron chelation agents approved or in late-stage development - Lancet, 2003, v.361, p.1597-1602;
17. Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major - N. Eng. J. Med., 1995, v.332, p.918-922;
18. Iron stores, response to alpha-interferon therapy, and effects of iron depletion in chronic hepatitis C - Liver, 1996, v.16, №4, p.248-254;
19. Kinetics of removal and reappearance of non-transferrin-bound plasma iron with desferrioxamine therapy - Blood, 1996, v.88, №2, p.705-714;
20. Long-term deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients - Blood, 1998, v.91, №1, p.295-300;
21. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia - Blood, 2000, v.15, №4, p.1229-1236;
22. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major - N. Eng. J. Med., 1998, v.339, p.417-423;
23. Management protocol for the treatment of thalassaemia patients (1997 edition). Edited by Thalassaemia International Federation P.O. BOX 8807 Nicosia-Cyprus;
24. Mechanism of desferrioxamine-induced iron excretion in thalassaemia - Brit. J. Haematol., 1979, v.42, №1, p.125-132;
25. Modell B. - Arch. Dis. Childhood., 1977, v.52, p.485-500;
26. Monitoring iron overload by MRI - Magn. Reson. Med., 2003, v.49, p.572-575;
27. Nick H. - Current Medicinal Chemistry, 2003, v.10, p.1065-1076;
28. No progression of liver fibrosis in thalassaemia major during deferiprone or desferrioxamine iron chelation - Blood, 1998, v.92, №10, suppl.2, Abst. 3065;
29. Ocular changes in patients undergoing long-term desferrioxamine treatment - Brit. J. Ophthalmol., 1984, v.68, №12, p.873-877;
30. Olivieri N., Brittenham G. - Blood, 1997, v.89, p.739-761;
31. Phase II efficacy and safety of ICL670 thalassemia patients - World Congr. on Iron Metabolism. 16th Annual Meeting of the International Biolron Society, 2003;
32. Pippard M. - Progr. Clin. Biol. Res., 1989, v.309, p.85-92;
33. Rapid desensitisation for desferrioxamine anaphylactoid reaction - Lancet, 1983, p.859-860;
34. Rapid desensitisation for desferrioxamine anaphylactic reaction - Lancet, 1981, p.1059;
35. Reduction of tissue iron stores and normalization of serum ferritin during treatment with the oral iron chelator LI in thalassemia intermedia - Blood, 1992, v.15, №10, p.2741-2748;
36. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: A multi-centre study - Brit. J. Haemat., 2000, v.108, p.305-312;
37. Serum ferritin, desferrioxamine, and evolution of HIV-1 infection in thalassaemic patients - J. Acq. Def. Syndr. Hum. Retrovirol., 1998, v.18, p.473-478;
38. Serum ferritin levels in thalassaemia and the effect of splenectomy - Act. Haematol., 1981, v.12 (b), №90, p.3;
39. Survival and causes of death in thalassaemia major - Lancet, 1989, v.2, p.27-30;
40. Survival and disease complications in thalassemia major - Ann. N.Y. Acad. Sci., 1998, v.30, №850, p.227-231;
41. The hemoglobinopathies - In: The metabolic and molecular base of inherited diseases /Eds: Scriver C., Beaudet A., McGraw-Hill. New York, 1981, p.3417-3484;
42. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens - J. Hepatol., 1996, v.25, №2, p.172-177;
43. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous desferrioxamine infusions - N. Eng. J. Med., 1986, v.314, №14, p.869-873.

* * *

AZƏRBAYCANDA UŞAQLAR ARASINDA KƏSKİN LİMFOBLAST LEYKOZUN MÜALİCƏSİNDƏ MOSKVA-BERLİN-91 PROQRAMININ TƏTBİQİ VƏ İNDUKSIYA KURSUNDAN ALINMIŞ İLKİN NƏTİCƏLƏRİN TƏHLİLİ

M-E.Babayev, S.Sultanova, S.Məmmədova, H.Zeynalova

B.Eyvazov ad. ET hematologiya və transfuziologiya institutu; Respublika klinik uşaq xəstəxanası, Bakı ş.

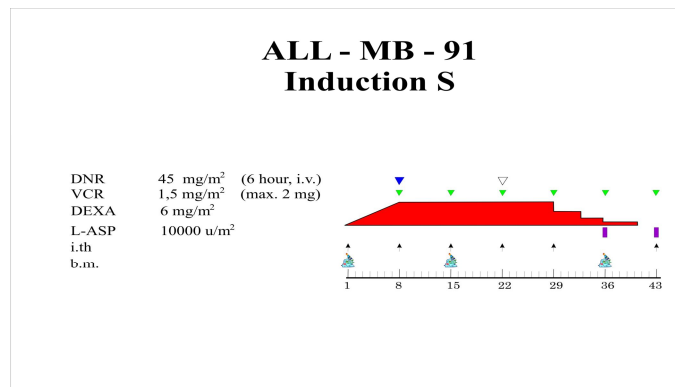
Kəskin limfoblast leykozun (KLL) müalicəsi uşaq hematologiyası praktikasında ən aktual problemlərdən biri olaraq qalır [1,2,5,7,8]. Problemin aktuallığı kəskin limfoblast leykozun uşaq onkematoloji xəstəlikləri içərisində ən geniş yer tutması (75%), xəstəliyin müalicəyə daha tez və effektiv cavab verməsi, uzunmüddətli remissiya və sağalma şansının yüksək olmasıdır [3,4,6,9,10]. Bu xəstəliyin Azərbaycanda öyrənilməsində sistemsizliyin olması, müalicənin protokol fraqmentləri formasında aparılması müvəqqəti effektivliyi ilə sonda xəstələrin ölümü ilə başa çatmışdır. Dünyanın aparıcı ölkələrinin praktikasına əsaslanaraq ilk dəfə olaraq Azərbaycanda bu xəstəliyin müalicəsinə proqram anlayışından yanaşmaq planlaşdırıldı. Bunun üçün yüksək effektivliyi ilə seçilən, müalicəsi az maddi

vəsait tələb edən, fiziki və psixoloji cəhətdən yüngül keçirilən Moskva-Berlin-91 (MB-91) proqramını qəbul etmişik. Proqramın ən üstün cəhəti müalicənin əsasən ambulator şəraitdə aparılmasıdır. Bu xəstəxana daxili infeksiyon yoluxmaların qarşısını almağa imkan verir, xəstələrin məcburi stasionar qayğılarını aradan götürür. Ancaq bununla yanaşı valideynlər qarşısında ev şəraitində müalicə və profilaktika işlərinin qaydalarına düzgün əməl olunması məsuliyyətini artırır.

Moskva-Berlin-91 proqramı 104 həftəlik müalicə kursunu özündə birləşdirən 3 protokoldan ibarətdir: 6 həftəlik stasionar şəraitində aparılması nəzərdə tutulan induksiya kursu protokolu və ambulator şəraitdə davam etdirilən hər biri 8 həftədən ibarət olan 3 konsolidasiya protokolu, 75 həftəlik saxlayıcı terapiya protokolu.

Tədqiqatımızın məqsədi ilkin olaraq induksiya kursundan alınan nəticələrin effektivliyinin öyrənilməsi olmuşdur.

MATERIAL VƏ METODLAR. İnduksiya kursu 4 preparatı - Deksametazon (1-38 gün), Daunorubisin (8, 22 günlər), Vinkristin (8,15,22,29,36-cı günlər), L-Asparaqinazanı (36,43-cü günlər) və eyni zamanda 3 endolumbal preparatı – Deksametazon, Metotreksat, Sitozari (1,8,15,22,29,43-ci günlər) özündə birləşdirən 43 günlük kursdan ibarətdir (şək.1).



Şək.1. ALL-MB-91 proqramının induksiya kursunun sxemi

- Müalicənin effektivliyinə qiymət vermək üçün aşağıdakı göstəricilər əsas götürülmüşdür:
- ✚ Periferik qan. Bu mütləq formada müalicənin 1 və 8-ci günləri müayinə edilmişdir.
 - ✚ Mieloqramma. Sümük iliynin punksiyası müalicənin 1, 15, 36-cı günləri aparılmışdır.
 - ✚ Likvor. Likvorun müayinəsi 1, 8, 15, 22, 29, 43-cü günlər aparılmışdır. Bundan əlavə «şiş hüceyrələrinin dağılma sindromu»nun, leykopenik vəziyyət və infeksiyon ağırlaşmaların başvermə tezliyinin də öyrənilməsi qarşıya məqsəd qoyulmuşdu.
- Tədqiqat Azərbaycan ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun Respublika klinik uşaq xəstəxanasında yerləşən şöbəsində aparılmışdır. Tədqiqata aşağıdakı göstəricilər üzrə xəstələr daxil edilmişlər:
- ✚ Hər iki cinsdən olan 0-15 yaş həddində birincili KLL diaqnozlu xəstələr
 - ✚ Digər xəstəliklər üzrə sitostatik müalicə almamış xəstələr
 - ✚ Başqa onkoloji xəstəliyi və digər ağır patologiyalı xəstəliyi olmayanlar (ürək qüsurları, maddələr mübadiləsi pozğunluğu xəstəliyi).
 - ✚ Refraktor formalı və KLL L3 variantlı xəstələr tədqiqat qrupuna aid edilməyib.

Xəstələr 2 risk qrupuna bölünmüşdür: 1 – Standart risk qrupu, 2 – Yüksək risk qrupu. Risk qruplarının göstəriciləri aşağıdakı kimi olmuşdur (şək.2.).

| | |
|----|--|
| 1. | Diaqnoz təyin olunarkən leykositlərin miqdarı 50000/mkl-dən az |
| 2. | 1 yaşdan yuxarı uşaqlar |
| 3. | Mərkəzi sinir sisteminin ilkin zədələnməməsi |
| 4. | Müalicənin 8-ci günündə periferik qanda blast hüceyrələrinin miqdarı <1000/mkl |
| 5. | Müalicənin 36-cü günü tam remissiyanın alınması |

Şək.2. Standart risk qrupunun göstəriciləri

2-ci risk qrupuna digər bütün xəstələr və bundan əvvəl başqa protokolların tətbiqindən sonrakı residivli kəskin limfoblast leykozlu xəstələr daxil edilmişlər.

Tədqiqatda aşağıdakı müayinə metodlarından istifadə edilmişdir:

Periferik qanın ümumi analizi, sümük iliynin morfoloji müayinəsi, blast hüceyrələrinin sitokimyəvi müayinəsi, likvorun sitoloji müayinəsi, qanın biokimyəvi müayinəsi, EKQ, ExoKQ, daxili orqanların ultrasəs müayinəsi, döş qəfəsinin rentqenoqramması.

Tədqiqat qrupumuza 12 xəstə daxil olmuşdur. Onlardan 9 oğlan, 3 – qızdır. Xəstələrin yaş intervalı 1,4-12 yaş arası olmuşdur.

1-ci risk qrupuna 7 xəstə, 2-ci qrupa 5 xəstə daxil edilib ki, bu 5 nəfərdən 3 birincili residivli xəstə olmuşdur.

Periferik qanın müayinəsində 7 xəstədə ilkin blastemiya aşkara çıxmışdır. Blast hüceyrələrin miqdarı 12–98% arasında olmuşdur (şək.3).

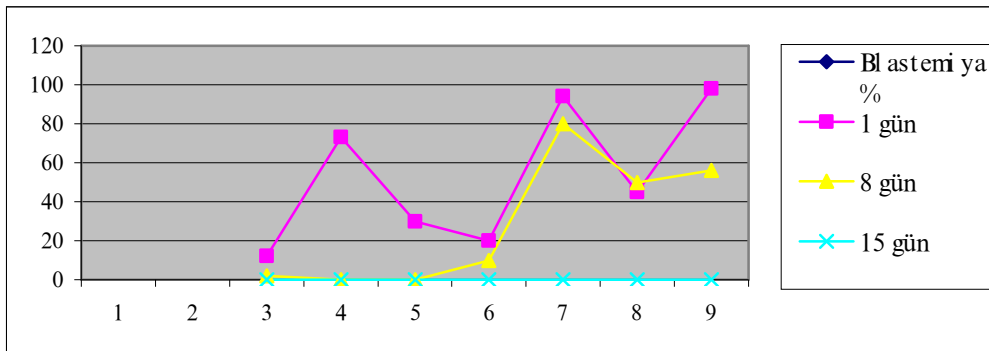
Mieloqrammada müalicənin əvvəlində blast hüceyrələrin miqdarı 46,6–97,8% arasında olmuşdur (şək.4).

Likvorun ilkin müayinəsində 3 xəstədə sitoz normadan yüksək; 21, 160, 167/3 olmuşdur. Ancaq morfoloji olaraq neyroleykoz təsdiqlənməmişdir (şək.6).

NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ. İnduksiya kursu protokolda nəzərdə tutulduğu kimi Deksame-tazonla, 7 günlük sitoreduktiv faza ilə başlamışdır. İlk gündən xəstələrə müşayiətedici terapiya təyin olunmuşdur. Dezintoksikasiya və «şiş lizisi sindromu»nun qarşısını almaq məqsədi ilə proqramda nəzərdə tutulan məhlullardan 5% qlükoza + fizioloji məhlul, qələviləşdirici prepa-ratlardan (Natriy bikarbonat) və müvafiq Kaliy, Kalsi preparatlarından istifadə edilmişdir. Gündəlik infuziya nəzərdə tutulan dozada (3 l/m²/sutka) aparıla bilməmişdir. Dərin trombotopenik vəziyyəti, baş verə biləcək trombotopenik ağırlaşmaları nəzərə alaraq infuzion məhlulun miqdarını 0,7–1,0 l/m²/sutka həddinə endirilmişdir. Diurezə nəzarətlə böyrəklərin fəaliyyəti kontrol altında saxlanmışdır.

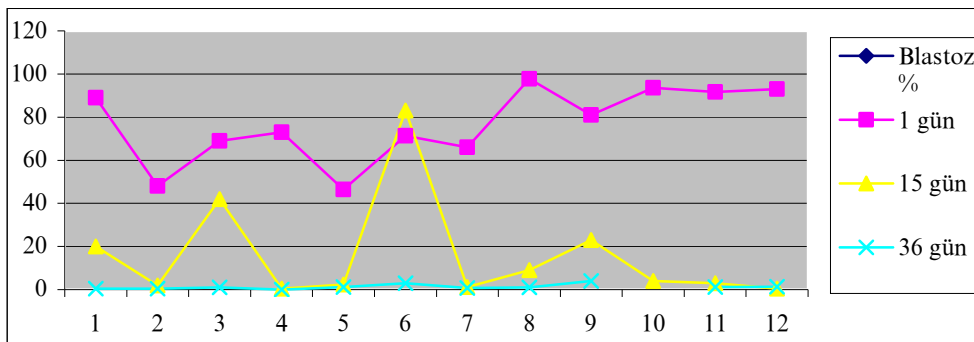
İnduksiya periodu müddətində və sonrakı dövrlərdə xəstələrin heç birində «şiş lizisi sindromu» müşayiət edilməmişdir.

Müalicənin 8-ci günü 7 xəstənin 2 blast hüceyrələri periferik qanda tam itmişdir, 5 xəstədə isə blastemiya azalma tempi ilə saxlanmışdır. Bu xəstələrdən 4 yüksək risk qrupundan olmuşdur. Ancaq sonrakı həftədə -15-ci gün blast hüceyrələri bütün xəstələrdə yoxa çıxmışdır (şək.3).



Şək.3. Periferik qanın göstəriciləri

Mieloqrammada 15 və 36-cı günlər aşağıdakı göstəricilər qeyd edilmişdir: xəstələrin 7 15-ci gün tam remissiya qeyd edilmişdir. 5 uşaqa ilkin remissiya alınmamışdır ki, onlarında 3 birincili residivli olmuşdur (şək.4).



Şək.4. Mieloqrammanın göstəriciləri

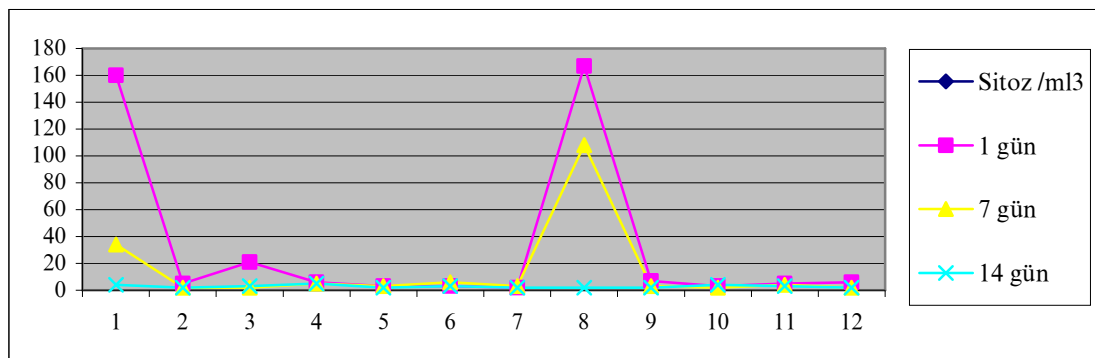
Müalicənin 36-cı günü həmin xəstələrdə də tam remissiya alındığı protokollaşdırılmışdır. 1 xəstədə son nəticə bilinməyib. Bu xəstə müalicənin 23-cü günü Kəskin respirator infeksiyadan tələf olmuşdu.

Likvorun müayinəsi protokolda nəzərdə tutulduğuna uyğun olaraq həftəlik endolümbal punksiya ilə, neyroleykozun profilaktikası keçirilmək şərti ilə aparılmışdır. Profilaktika məqsədilə 3 preparatdan aşağıdakı qaydada istifadə edilmişdir (şək.5).

| Preparatların adı | Doza: | | |
|-------------------|-----------------------------|-------|--------------|
| | Yaş (il) və Risk qrupu üzrə | | |
| | 0 - 1 | 1 - 2 | 3-dən yuxarı |
| Ara -S | 20-30 | 26-40 | 30-50 |
| Metotreksat | 8 | 10 | 12 |
| Deksametazon | 2 | 2 | 2 |

Şək.5. Neyroleykozun profilaktikasındakı preparatların seçimi və dozası
Əlavə: tünd rəqəmlər yüksək riskin dozasını göstərir

Standart və yüksək risk qrupu arasında fərq sitozarın dozasında olmuşdur. Əvvəldə göstərilirdi kimi, likvorun ilkin müayinəsində 3 xəstədə sitoz normadan yüksək olmuşdur. Müalicənin gedişində həmin göstəricilər normaya düşmüşdür (şək.6).



Şək.6. Likvorda yüksək sitozlu xəstələrin göstəriciləri

Xəstələrin heç birində induksiya kursu müddətində neyroleykoz müşahidə edilməmişdir. Tədqiqatımızın gedişində öyrənilən leykopenik vəziyyət və infeksiyon ağırlaşmaların göstəriciləri belə olmuşdur (şək.7).

Qeyd etmək lazımdır ki, bütün xəstələrə müalicənin ilk günündən başlayaraq mümkün infeksiyon ağırlaşmaların qarşısını almaq məqsədiylə yaşa uyğun dozalarda Biseptol + Nistatin təyin edilmişdir.

Kursun gedişində 8 xəstədə kəskin leykopeniya müşahidə edilmişdir. Leykositlərin minimal miqdarı $0,5-1,8 \times 10^9/l$ arasında olmuşdur. Bu xəstələrə profilaktika məqsədilə vena daxilinə geniş spektrli antibiotiklər təyin edilmişdir: Seftriakson, Ampisillin sulbaktam. Xəstələrin 2 leykopeniya hərərət yüksəlməsi, diareya ilə müşayiət edilən enteropatik ağırlaşmaya səbəb olmuşdur. Həmin xəstələrdə əlavə olaraq kombinasiyalı - ümumi və yerli təsiredici preparatlardan istifadə edilmişdir; Qentamisin, Kanamisin, Enteroseptol. 5 gün ərzində aparılan belə müalicə hər 2 halda tam yaxşılaşma ilə qurtarmışdır.

İnduksiya kursunun gedişi 4 xəstədə leykopeniyasız keçmişdir. O xəstələrdə leykositlərin minimal miqdarı $2,3-4,8 \times 10^9/l$ olmuşdur və həmin xəstələrdə əlavə antibakterial terapiyaya ehtiyac olmamışdır.

Beləliklə, aparılan tədqiqat işi kəskin limfoblast leykozun müalicəsində Moskva-Berlin-91 proqramının induksiya kursunun yüksək effekt verdiyini göstərmişdir. Bütövlükdə proqramın bizim şəraitdə tətbiq edilməsinin nə qədər effektiv olacağını əvvəlcədən söyləmək çətindir. Bu barədə son fikri ancaq tam proqram müalicəsi başa çatdıqdan sonra demək olacaq. Bu gün isə biz aldığımız ilkin nəticələri söyləyə bilərik. Beləliklə, Moskva-Berlin-91 proqramının induksiya kursunun effektivliyinin öyrənilməsi istiqamətində apardığımız tədqiqatdan alınan ilkin nəticələrin çıxarışı belədir:

1. Bütün xəstələrdə induksiya kursu tam remissiya alınması ilə bitmişdir. Bu zaman xəstələrin standart və ya yüksək risk qrupuna aid olması əhəmiyyət kəsb etməmişdir.

| Xəst. sayı | Leykositlərin minimal miqdarı (10 ⁹ /l) | Profilaktik tədbirlər (Nistatin + Biseptol) | Ağırlaşmalar | Müalicə | Nəticə |
|------------|--|---|--------------|--|---------|
| 1. | 0,5 | Seftriakson, Ampüillin | yox | | Sağalma |
| 2. | 2,5 | - | yox | | Sağalma |
| 3. | 1,4 | Seftriakson | yox | | Sağalma |
| 4. | 1,5 | Seftriakson | yox | | Sağalma |
| 5. | 1,4 | Seftriakson | yox | | Sağalma |
| 6. | 1,8 | Ampüillin | yox | | Sağalma |
| 7. | 0,8 | Seftriakson | yox | | Sağalma |
| 8. | 1,0 | | Enteropatiya | Seftriakson, Qentamisin, Enteroseptol | Sağalma |
| 9. | 2,3 | - | yox | | Sağalma |
| 10. | 3,9 | - | yox | | Sağalma |
| 11. | 4,8 | - | yox | | Sağalma |
| 12. | 0,7 | | Enteropatiya | Seftriakson, Qentomisin, Kanamisin, Enteroseptol | Sağalma |

Şək.7. Leykopenik göstəricilər və infeksiya ağırlaşmalarının nəticələri

2.«Müşayiətedici terapiya»ya düzgün əməl olunması ən yüksək blastemiya və total blastozlu xəstələrdə mümkün ağırlaşmaların qarşısını almağa imkan verir.

3.Profilaktik tədbirlərin vaxtında, nəzərdə tutulmuş dozalarda aparılması neyroleykozun qarşısını alır.

4.Leykopenik hallarda profilaktik məqsədlə geniş spektrli antibiotiklərin təyin edilməsi infeksiya ağırlaşmaları minimuma endirir və kimiyaterapiyanın fasiləsiz aparılmasına şərait yaradır.

ƏDƏBİYYAT

1.Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М.: Медицина, 2005; 2.Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. - Тер. архив, 1990, №7, с.3-11; 3.Ковалёва Л.Г. Острые лейкозы. М.: Медицина, 1990; 4.Burnet A., Goldstone A., Rees S. et al. – Blood, 1997, v.90, abst.1474; 5.Lobato-Memdzabal E., Ruiz-Arguelles G., Marin-Lopez A. et al. - Lenk. Res., 1989, v.13, №10, p.899-906; 6.Lu Kens J. - In: Wintrobe's Clinical Hematology, v.2-9th ed. Philadelphia-London: Lea, Febiger, 1993, p.1892-1919; 7.Nachman J., Sather H., Buckley J. et al. – Cancer, 1993, v.71, p.3377-3384; 8.Pinkel D. – Cancer, 1987, v.59, p.1683-1691; 9.Scheinberg D., Masla K., Weiss M. - Cancer Principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia-N.Y., 1997, p.2293-2321; 10.J.M. Blood, 1995, v.86, №5.

* * *

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИВЛЕЧЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ ТАЛАССЕМИЕЙ К ДОНОРСТВУ

М.Ю.Абильгасанова

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

Результаты проведенных исследований в различных климато-географических зонах Азербайджанской Республики показали высокую распространенность различных форм гемоглобинопатий (бета-талассемия, альфа-талассемия, аномальные гемоглобины S, C, E, D) и недостаточности фермента глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФД). Установлено, что распространенность бета-талассемии среди населения в районах Республики колеблется от 0 до 25%, составляя, в среднем, 10%. Частота встречаемости Г-6-ФД у мужчин в разных зонах Азербайджана

колеблется от 2,6 до 22,9%, составляя, в среднем, 8,2%. Распространенность серповидноклеточного признака (HbS) среди населения колеблется от 0,3 до 3,4%, составляя, в среднем, 0,7% [2].

Данные литературы свидетельствуют о том, что носительство генов талассемий и дефицита Г-6-ФД по клинической симптоматике не вызывает серьезных нарушений и, вероятно, по большей части остается нераспознанным [2,6]. Можно предположить, что в связи с интенсивным распространением гемоглино- и энзимопатий у населения республики значительное число доноров крови может оказаться носителями мутантных генов указанных аномалий. Данное обстоятельство имеет существенное значение для деятельности местных органов здравоохранения, в частности, для служб крови.

Следует отметить, что широкая распространенность гена бета-талассемии в азербайджанской популяции предопределяет появление тяжелой гомозиготной формы болезни (Анемия Кули), требующая пожизненное лечение переливанием крови и ее компонентов. Установлено, что для нормального роста и развития больных детей талассемией и улучшения качества их жизни необходимо использование интенсивной схемы гемотрансфузии, рассчитанной на сохранение уровня гемоглобина в пределах 120-140 г/л. Также выявлено, что применение интенсивных схем переливания крови приводит к увеличению потребности в донорской крови на 22% [1,3,5], что требует регулярное и надежное обеспечение больных донорской кровью.

Еще в 1984 г. на 3-й Средиземноморской конференции по переливанию крови, проведенной во Франции в г. Ницце 28-30 апреля, обсуждался вопрос о возможности использования носителей гена талассемии в качестве доноров крови. Была подчеркнута практическая важность этого вопроса для стран, где отмечается высокая частота различных форм гемоглинопатий и где имеется сравнительно небольшое количество доноров. Однако, в республиках бывшего Советского Союза, где талассемия встречается с полиморфной частотой, а также и в Азербайджане, этот вопрос не был изучен.

С целью обеспечения больных талассемией гемотрансфузиями на современном уровне установлены нормы снабжения их компонентами крови. Однако, эти нормативы, как правило, удовлетворяются учреждениями службы крови Республики не полностью из-за того, что имеющиеся в настоящее время донорские кадры не могут обеспечить потребность в крови. Поэтому одной из актуальнейших проблем является необходимость значительного и быстрого увеличения количества заготавливаемой донорской крови. Об этом свидетельствует принятый Парламентом Азербайджанской Республики 3 мая 2005 г. новый закон «О донорстве крови, ее компонентов и службе крови», сыгравший значительную роль в регулировании деятельности службы переливания крови. Перед учреждениями службы крови Республики поставлена задача в течение ближайшего времени достигнуть наиболее высокого уровня добровольного безвозмездного донорства крови в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Совета Европы.

Исходя из всех вышеперечисленных моментов, в работе была поставлена задача – провести сравнительный анализ влияния на организм носителей гена β -талассемии однократной и повторной дачи крови в дозе 200-400 мл, а также осветить ряд научно-организационных вопросов, которые послужили бы основой для внедрения этого нового вида донорства в практику службы крови.

Для решения поставленных задач мы не могли руководствоваться требованиями, предусмотренными действующей инструкцией для здоровых доноров без генетических аномалий эритроцитов [1,4]. Поэтому, кроме тщательного клинического обследования, в комплекс лабораторных тестов было включено исследование показателей, характеризующих состав периферической крови, с подсчетом количества эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов, уровня общего билирубина и соотношение его фракций, а также состояние обмена железа.

Всего обследовано 27 гетерозигот по бета-талассемии в возрасте от 18 до 44 лет, из них 13 составляли лица женского пола и 14 - мужского. Критерием этого состояния было повышение у них содержания фракции гемоглобина Ag при нормальном уровне фетального гемоглобина и при положительной реакции на осмотическую резистентность эритроцитов. Активность фермента Г-6-ФДГ эритроцитов у них была в пределах нормы. Контрольная группа доноров в 30 человек (в возрасте от 19 до 42 лет, из них 14 составляли лица женского пола) подбирались, соответственно, действующей инструкции для доноров, дающих цельную кровь. Для осуществления сравнительного анализа они обследовались по тем же показателям, которые мы считали обязательными при обследовании гетерозиготных носителей гена бета-талассемии.

Клиническую оценку состояния здоровья обследованных гетерозигот и здоровых доноров проводили по результатам врачебного осмотра и изучению морфологического состава периферической крови, а также по данным анализа биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени. Техника взятия крови у обследованных не отличалась от обычного. Количество взятой крови составила 200-400 без учета консерванта. Эксфузию крови все обследованные доноры перенесли хорошо и никаких осложнений не наблюдалось. Средние гематологические и биохимические показатели у доноров гетерозигот по бета-талассемии и здоровых доноров до и после взятия крови представлены в таблице.

Сравнительная оценка исходных показателей морфологического состава периферической крови доноров-гетерозигот по бета-талассемии и данных, полученных на 8-10 сутки после взятия крови, показала, что в подавляющем большинстве случаев содержание общего гемоглобина, количество эритроцитов сохранилось на исходном уровне. Так, на 8-10 сутки после взятия крови отмечалось недостоверное снижение уровня общего гемоглобина (максимально на 7 г/л) и количества эритроцитов (на $0,3 \times 10^{12}/л$). В то же время, количество лейкоцитов увеличилось с $6,32 \pm 0,21$ до $6,73 \pm 0,16 \times 10^9/л$. Также наблюдалось увеличение количества ретикулоцитов - с $1,18 \pm 0,07$ до $1,42 \pm 0,08\%$. Однако, разница между исходными показателями содержания общего гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов и данными, полученными на 8-10 сутки после взятия крови, не достигает статистически значимого уровня (см. табл.). Аналогичные, но менее выраженные, изменения показателей содержания общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и ретикулоцитов наблюдались и в контрольной группе.

В результате исследования содержания общего билирубина и его фракций установлено, что у 12 из 27 гетерозигот по бета-талассемии уровень его был повышен и находился в пределах верхней границы. Через 8-10 суток после взятия крови выявлены довольно однотипные изменения почти у всех гетерозигот. В основном, они характеризовались повышением содержания непрямого билирубина - в среднем, с $13,13 \pm 0,41$ до $14,52 \pm 0,48$ мкмоль/л. Поскольку концентрация непрямого билирубина в крови характеризует степень эритродиуреза, можно предположить, что незначительное увеличение концентрации непрямого билирубина у гетерозигот по бета-талассемии после эксфузии 200-400 мл крови было связано с усилением у них гемолиза. Следует отметить, что незначительное увеличение содержания непрямого билирубина отмечалось также и у здоровых доноров. По-видимому, причиной незначительного гемолиза у них может быть стрессовая реакция на эмоциональное напряжение, сопровождающее взятие крови.

Для выявления возможного сочетания дефицита железа с гетерозиготной бета-талассемией, а также изучения влияния однократной кроводачи в дозе 200-400 мл на обмен железа нами изучены показатели, характеризующие обмен железа до взятия крови, в течение 8-10 суток.

Таблица. Гематологические и биохимические показатели

| Показатели | Гетеризиготы | | | Здоровые | | |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|------------------|------------------|---------|
| | до | после | P | до | после | P |
| Гемоглобин, г/л | $124,16 \pm 0,78$ | $122,33 \pm 0,58$ | $> 0,005$ | $137,6 \pm 1,09$ | $136,6 \pm 1,27$ | $> 0,3$ |
| Эритроциты $\times 10^{12}/л$ | $4,92 \pm 0,04$ | $4,86 \pm 0,03$ | $> 0,5$ | $4,69 \pm 0,04$ | $4,60 \pm 0,03$ | $> 0,1$ |
| Лейкоциты $\times 10^9/л$ | $6,32 \pm 0,21$ | $6,73 \pm 0,16$ | $> 0,2$ | $6,01 \pm 0,1$ | $6,22 \pm 0,2$ | $> 0,5$ |
| Ретикулоциты % | $1,18 \pm 0,07$ | $1,42 \pm 0,08$ | $> 0,05$ | $0,87 \pm 0,07$ | $1,02 \pm 0,06$ | $> 0,3$ |
| Билирубин, ммоль/л | | | | | | |
| Общий | $15,32 \pm 0,46$ | $16,90 \pm 0,57$ | $> 0,05$ | $12,03 \pm 0,49$ | $12,45 \pm 0,45$ | $> 0,5$ |
| Прямой | $2,19 \pm 0,14$ | $2,38 \pm 0,12$ | $> 0,3$ | $2,20 \pm 0,11$ | $2,10 \pm 0,08$ | $> 0,5$ |
| Непрямой | $13,13 \pm 0,41$ | $14,52 \pm 0,48$ | $> 0,05$ | $9,83 \pm 0,38$ | $10,35 \pm 0,40$ | $> 0,5$ |
| СЖ, мкмоль/л | $20,95 \pm 0,78$ | $19,96 \pm 0,73$ | $> 0,05$ | $20,55 \pm 0,63$ | $20,00 \pm 0,82$ | $> 0,1$ |
| ОЖСС, мкмоль/л | $59,00 \pm 0,99$ | $60,31 \pm 0,86$ | $> 0,1$ | $64,82 \pm 1,20$ | $65,75 \pm 0,91$ | $> 0,1$ |
| ПНТ | $35,39 \pm 1,42$ | $33,18 \pm 1,14$ | $> 0,05$ | $31,98 \pm 0,98$ | $30,45 \pm 1,36$ | $> 0,1$ |

Примечание: Сж- сывороточное железо, ОЖСС - общая железосвязывающая способность сыворотки, ПНТ - процент насыщения трансферина железом

Как видно из данных таблицы, у носителей гена β -талассемии исходные показатели сывороточного железа ($20,95 \pm 0,78$ мкмоль/л) общей железосвязывающей способности сыворотки ($59,00 \pm 0,99$ мкмоль/л) и процент насыщения трансферина железом ($35,39 \pm 1,42\%$) были в пределах нормы.

Через 8-10 дней после взятия у них крови показатели, характеризующие обмен железа, не претерпевали заметных изменений: уровень железа в сыворотке $19,96 \pm 0,73$ мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки - $60,31 \pm 0,86$ мкмоль/л, процент насыщения трансферина железом - $33,18 \pm 1,14\%$, соответственно, различия недостоверны.

Полученные результаты статистического анализа позволяют сделать заключение, что у гетерозигот по бета-талассемии существенных изменений ни одного из исследуемых показателей обмена железа под влиянием однократной кроводачи в дозе 200-400 мл не наступает.

Эти данные в сочетании с результатами сравнительного изучения показателей содержания общего гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов, уровня общего билирубина и его фракций свидетельствуют о безвредности однократной кроводачи в дозе 200 мл для организма доноров-носителей гена бета-талассемии.

Подводя итог проведенным исследованиям, можно заключить, что привлечение гетерозиготных носителей гена бета-талассемии к донорству в эндемичных по гемоглобино- и энзимопатиям районах Азербайджана необходимо широко внедрить в донорскую практику как новую форму донорства. При активном привлечении носителей гена бета-талассемии к безвозмездному донорству мог быть решен один из актуальнейших вопросов практического здравоохранения - обеспечение тяжелых больных гетерозиготной бета-талассемией необходимым количеством совместимой крови, взятой у родителей и родственников этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qan komponentlərinin hazırlanması, istifadəsi və keyfiyyət təminatına dair təlimat, Bakı, 2004, s.35-60; 2. Пустамов П.Ш. – Автореф. дисс. ... докт. мед. наук, М., 1986, с.27-33; 3. Токарев Ю.Н., Кулагин М.Н. – Мат-лы I съезда гематологов и трансфузиологов Узбекистана. Ташкент, 1975, с.18-21; 4. Bozurt G. – Eur. Congr. of Int Soc. of Blood Transfusion, 2003, July 5-9, Istanbul-Turkiye, p.63-65; 5. Beatrix W. - Sem. Haematol., 2001, v.38, №4, p.350-359; 6. Weatherall D., Clegg J. The thalassemia Syndromes (4th ed) Blackwell Scientific Publications Oxford, 2001, p.380.

S u m m a r y

STUDY OF THE OPPORTUNITIES OF INVOLVING THE PARENTS OF THE CHILDREN WITH THALASSEMIA TO DONOR SHIP

M. Abilgasanova

The aim of the thesis is to study the effect of the single and repeated blood giving in the dose of 200-400 ml on the organism of the parents of the children with thalassemia. There were examined in all 27 heterozygote on beta-thalassemia at the age of 18-44 years old, and 13 of them were the women and 14 - men. There was studied the mixture of HbA₂, osmotic resistance of erythrocytes, activity of G-6-FD, mixture of iron in blood, quantity of hemoglobin in erythrocytes, leucocytes, thrombocytes, reticulocytes, bilirubin. The achieved results allow to make a conclusion that, there was not found any material alteration in not one in investigated blood value, exchange of iron, bilirubin under the influence of single and repeated blood giving in the dose of 200-400 ml in heterozygotes on beta-thalassemia, which shows the harmlessness of blood giving for the organism of these persons. Involving of the parents of the children with thalassemia to donorship in Azerbaijan is important to practice the blood service as a new form of donorship.

* * *

ПАТОГЕНЕЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С

С.А.Курбанова, Ф.М.Мамедли, М.К.Мамедов

*Азербайджанский медицинский университет; Республиканский Центр по борьбе со СПИД;
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Начатое еще в 70-е гг. прошлого века целенаправленное изучение внепеченочных проявлений инфекций, вызванных вирусом гепатита В (ВГВ), вместе с углубленными исследованиями по изучению патогенеза инфекции уже в 80-е гг. привели к установлению способности последнего репродуцироваться не только в гепатоцитах, но и в ряде клеток непеченочного гистогенеза. Позже аналогичная способность была обнаружена и у вируса гепатита С (ВГС) [11,14,15].

Установление способности этих вирусов репродуцироваться вне печени, ставшее одним из важнейших современных этапов изучения патогенеза вызванных ими инфекций, позволило отказаться от прежнего представления о гепатоцитах как единственном месте размножения ВГВ и ВГС и способствовало существенному расширению взглядов на патогенез вирусассоциированных политропных и многосистемных поражений, наблюдаемых при данных инфекциях. И, наконец, на основе больших достижений современной иммунологии оно стимулировало исследования, результаты которых дали основу, во многом, переосмыслить не только роль иммунологических нарушений, возникающих в процессе их развития, но и механизмы формирования этих нарушений [7,8,9].

Мы поставили перед собой цель кратко охарактеризовать наиболее патогенетически важные механизмы развития иммунологических нарушений, в основе формирования которых лежит прямое или опосредованное воздействие ВГВ и ВГС на иммунную систему.

Предваряя характеристику механизмов негативного для организма воздействия этих вирусов на иммунную систему, необходимо отметить, что они, в первую очередь, обладают способностью модулировать развитие позитивных по результату иммунологических реакций и в итоге формирование протективного иммунитета к вызываемым ими инфекциям. Однако, противовирусная стратегия организма, несмотря на активную продукцию противовирусных антител и специфическую прекомитацию иммуноцитов, далеко не во всех случаях оказывается эффективной и способной предотвратить хронизацию инфекций и формирование их персистентных форм [6,9,10,12,13].

Значительный прогресс в исследовании вопроса о причинах низкой эффективности иммунитета, формируемого при этих инфекциях и их частой хронизации, был достигнут в начале 90 гг. XX в. и, особенно, после идентификации в 1994 г. двух типов Т-хелперных лимфоцитов (клеток клонов Th1 и Th2) и установления их преимущественной функциональной "специализации". В частности, было выяснено, что при обеих инфекциях обеспечить остановку распространения вирусов в организме и элиминацию инфицированных ими клеток способен лишь адекватный иммунный ответ, контролируемый Th1-клетками и скоординированный с одновременной активацией клеточных эффекторных механизмов и выработкой вирус-нейтрализующих антител G2 изотипа [1,2,3,5].

Вместе с тем, к этому времени было установлено, что ВГВ и ВГС обладают целым набором различных средств, позволяющим предотвращать реализацию или снижать эффективность противовирусной программы организма, переводя развитие инфекций в персистентное "русло". При этом, в основе важнейшей группы таких механизмов лежит воздействие этих вирусов на иммунную систему.

Характеризуя способность ВГВ и ВГС снижать эффективность функционирования иммунной системы, мы будем исходить из того, что все многообразие вариантов воздействия вирусом на иммунную систему можно условно свести к одному из основных трех типов такого воздействия: иммунодепрессивному, проиммунопатологическому и анти-иммунопротективному [4].

В реализации иммуносупрессивного действия ВГВ и ВГС, как и в патогенезе этих инфекций, вообще, существенное значение приобретает наличие у них высокой степени лимфотропности - оба этих вируса обладают способностью инфицировать и репродуцироваться в клетках лимфоидного гистогенеза - лимфоцитах, моноцитах, естественных киллерных клетках и даже в

антигенпрезентирующих дендритных клетках, являющихся ключевым элементом адаптивного иммунитета.

Инфицирование иммуноцитов может приводить не только к их деструкции, но и к их сублетальным повреждениям, "включающим" в них апоптоз. Гибель же иммуноцитов приводит к снижению численности их популяции и, соответственно, иммунологической недостаточности. С другой стороны, инфицированные, но выжившие иммуноциты могут утрачивать свои функции (клеточно-дефицитная иммунодепрессия).

С другой стороны, дисфункция иммуноцитов и даже к их гибель могут быть результатом токсического действия на них продуктов экспрессии вирусного генома, происходящей не в инфицированных иммуноцитах, а в других иммуноцитах или даже в иных клетках.

Эти продукты могут оказывать не только прямое иммунотоксическое действие (как например, обладающие прямыми иммуносупрессивными свойствами HBsAg и некоторые белки ВГС, способные индуцировать апоптоз иммуноцитов), но и подавлять синтез цитокинов и белков (в том числе принимающих, то или иное, участие в формировании иммунного ответа) или блокировать синтез и биологическую активность интерферонов и других цитокинов или же снижать чувствительность иммуноцитов к действию интерферонов.

Еще один механизм развития иммунодепрессии при ВГВ- и ВГС-инфекциях реализуется в процессе развития вирусиндуцированных иммунопатологических реакций. Данный тип иммунодепрессии, который мы рассмотрим ниже, условно именуется иммунопатологической.

И, наконец, при ВГВ- и ВГС-инфекции иммунодепрессия может возникать и на фоне прогрессирующей или даже персистирующей дисфункции печени, когда в организме формируются метаболические сдвиги, рано или поздно приводящие к нарушению нормального функционирования иммуноцитов (метаболическая иммунодепрессия).

Имунопатологические процессы, регистрируемые при обеих гепатотропных инфекциях, по механизму формирования могут быть как вирусиндуцированными, так и вирусассоциированными. В первом случае токсическое действие на ткани и органы оказывают продукты иммунологических реакций, происходящих между вирусными антигенами и антителами к ним, а во втором - упомянутое действие обусловлено продуктами, образующимися в ходе взаимодействия между серологически активными компонентами тканей, поврежденных в ходе развития вирусных инфекций (т.е. аутоантигенами), и антителами к ним (ауто-антителами). В обоих случаях важнейшим из этих продуктов являются циркулирующие иммунные комплексы.

Важнейшим последствием иммунопатологических реакций, протекающих при хронических ВГВ- и ВГС-инфекциях, является иммуновоспалительное повреждение клеток тканей-"мишеней", которое считается патогенетической основой целого ряда "внепеченочных проявлений", в числе которых рассматриваются такие аутоиммунные синдромы, как узелковый полиартериит, ревматоидный артрит, криоглобулинемия, тиреоидит, нефрит, аутоиммунный гепатит и др. Если продукты этих реакций воздействуют на клетки иммунной системы, то может сформироваться иммунодепрессия.

С другой стороны, надо отметить и то, что интенсивное течение аутоиммунных реакций приводит к неоправданным затратам клеточных и гуморальных факторов, "расходуемых" в процессе течения этих реакций и, соответственно, к перенапряжению резервов иммунной системы, приводящему, в итоге, к "срыву" ее деятельности.

ВГВ и ВГС обладают целым набором средств, позволяющим предотвращать реализацию противовирусной программы иммунной системы организма и, тем самым, проявлять "антииммунопротективное" действие, благодаря которому им удается "ускользнуть" от противовирусных факторов иммунного ответа, а иммунная система оказывается не способной к выполнению в должном объеме своей протективной функции, т.е. к инактивации вирусов и их элиминации из организма.

В их числе, помимо способности этих вирусов напрямую угнетать функциональную активность иммуноцитов и быстрого мутационного дрейфа поверхностных антигенов ВГВ и, особенно, ВГС, способствующего их "ускользанию" от антительного ответа, упоминается заслуживает ряд других механизмов, обеспечивающих реализацию такого действия этих вирусов.

Среди них, супрессирование апоптоза инфицированных вирусами клеток и индукция апоптоза эффекторных иммуноцитов, а также "самомаскировка" и ослабление презентации собственных антигенов и, соответственно, ухудшение их иммунологического распознавания.

Так, ВГВ и ВГС могут "прятаться" не только в гепатоцитах (которые, минуя микроваскулярные барьеры, напрямую контактируют с кровью и легко доступны для Т-лимфоцитов), но и в других клетках, включая моноциты (которые считаются резервуарами этих вирусов и источниками реинфицирования гепатоцитов) и такую иммунологически привилегированную зону, как нервная ткань.

Заслуживает упоминания и способность ВГС связываться с липопротеинами низкой и очень низкой плотности и формировать комплекс, легко проникающий не только в гепатоциты, но и в В-лимфоциты. Такой комплекс стабилен и не диссоциирует при контакте даже с высокоаффинными антивирусными антителами, что, возможно, и позволяет вирусу "ускользнуть" от действия нейтрализующих антител.

При ВГВ-инфекции НВсАg способен снижать синтез альфа-интерферона, а вирусная ДНК-полимераза - подавлять адекватную реакцию клеток на альфа- и гамма-интерфероны. При ВГС-инфекции вирусные белки, влияя на активность цитокинов, могут тормозить процесс активации Т-хелперов, нарушая взаимодействие антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов и ухудшая распознавание "сердцевины" (core) вируса иммуноцитами.

Еще один механизм анти-иммунопротективного действия этих вирусов реализуется благодаря способности вирусных белков активно "вмешиваться" в функционирование системы цитокиновой коммуникации иммуноцитов в форме нейтрализации и ослабления действия "противовирусных" цитокинов и конкурентного связывания их рецепторов.

Именно в силу этого, при указанных инфекциях даже напряженный, но недостаточно скоординированный, а значит, менее эффективный иммунный ответ, медируемый Th1-лимфоцитами, приводит к постепенному истощению этого клона клеток, вследствие чего контроль иммунного ответа переходит к Th2-лимфоцитам. При этом, значительно возрастает продукция характерного для Th2-типа клеток набора цитокинов при одновременной консервации на высоком уровне продукции цитокинов, свойственных для Th1-лимфоцитов. Последнее приводит к резкому снижению "отвечаемости" лимфоцитов на специфические антигенные стимулы и увеличению в крови титра антител, рестриктированных по G1-изотипу, не обладающих вируснейтрализующей активностью.

И, несмотря на различия в патогенезе ВГВ- и ВГС-инфекций и в реализации механизмов анти-иммунопротективного действия их возбудителей, результат при обеих инфекциях оказывается одинаковым - развивается длительное персистирование вирусов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О., Тихонина Е.В., Москалева Е.Ю. и др. - Росс. Ж. гастроэнтерол., 2000, №6, с.30-33;
2. Дьяченко П.А., Дьяченко А.А. - В кн.: VI Всеросс. научно-практ. Конф. "Вирусные гепатиты - проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики. М., 2005 с.88-89;
3. Лепков С.В., Сторожаков Г.И., Косюра С.Д. и др. - Клини. онкология, 2006, №2, с.57-62;
4. Мамедов М.К. - Биомедицина, 2006, №3;
5. Мамедов М.К., Оруджев Ш.Г. - В кн.: Мат-лы 1-го Нац. Конгр. Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 1999, с.47-53;
6. Семенов Т.А. - Биомедицина, 2005, №2, с.11-16;
7. Семенов Т.А., Мамедов М.К., Кадырова А.А. - Мир вирусных гепатитов, 2005, №5, с.5-6;
8. Складар Л.Ф., Маркелова Е.В., Полушин О.Г. и др. Хроническая HCV-инфекция: современные иммуноморфологические аспекты. М.: Изд-во Российского УДН, 2006, 214с.;
9. Хронический вирусный гепатит /Под ред. В.В.Серова и З.Г.Апросиной. М.: Медицина, 2002;
10. Borrow P. - J. Viral Hepatitis, 1997, v.4, №2S, p.16-24;
11. Chisari F., Ferrari C. - Ann. Rev. Immunol., 1995, v.13, p.29-60;
12. Cosserat J., Cacoub P., Blotry O. - Nephrol. Dial. Transplant., 1996, v.11, №4S, p.31-35;
13. Mamedov M., Zeinalov R., Mikhailov M. et al. - In: Abst. Conf.: Advanced technology for the clinical laboratory and biotechnology. Milan, 1995, p.123;
14. Su F., Schneider R. - Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1997, v.94, p.8744-8749;
15. Viral hepatitis /Eds. H.Thomas, S.Lemon, A.Zuckerman. 3-th ed. Malden-Oxford-Victoria: Blackwell Publ., 2005, 876p.

S u m m a r y

THE PATHOGENESIS OF IMMUNOLOGIC DISORDERS DEVELOPMENT AT INFECTIONS CAUSED BY HEPATITIS B AND C VIRUSES

S.Kurbanova, F.Mamedly, M.Mamedov

The authors presents data demonstrated the main pathogenetic mechanisms of immunosuppressive, proimmunopathological and antiimmunoprotective influence of hepatitis B and C viruses to immune system.

PODAQRIK NEFROPATİYANIN PATOGENEZİNDƏ İMMUNOLOJİ, LİPOPEROKSİDLƏŞMƏ PROSESLƏRİNİN VƏ BÖYRƏK HEMODİNAMİKASININ DƏYİŞİKLİKLƏRİNİN ƏHƏMİYYƏTİNİN DƏQİQLƏŞDİRİLMƏSİ

F.Z.Sərdarlı, R.D.Bağirova

Ə.Əliyev ad. Azərbaycan dövlət həkimləri təkmilləşdirmə institutu, Bakı ş.

İnsan orqanizmində purin mübadiləsinin pozulması özünü hiperurikemiya şəklində büruzə verir. Son zamanlar həm simptomuz, həm də kliniki simptomlar ilə müşahidə olunan hiperurikemiyaya daha çox rast gəlmək olur [4,1,7,9]. Qanda sidik turşusunun konsentrasiyasının artması böyrək parenximasında və sidik yollarında kristallik uratların çökməsinə imkan yaradır. Bir sıra müəlliflər hiperurikemiya zamanı böyrəklərdə yaranan patoloji dəyişikliklərin öyrənilməsi mövzusunda tədqiqatların aparılmasının vacibliyini vurğulayır [2,8,11]. Onların fikrincə, purin mübadiləsinin pozulması böyrək xəstəliklərinin inkişafında ümumi risk faktoru rolunu oynaya bilər və bu məsələ mütləq dəqiqləşdirilməlidir [3,6,10]. Hiperurikemiyanın kəskin və xroniki qlomerulonefrit, piyelonefrit, alkoqol nefropatiyası, diabetik nefropatiya, interstisial nefrit zamanı tez-tez aşkar edilməsi problemin mühüm olduğunu təsdiqləyir [13].

Purin dismetabolizminin tipik nümayəndəsi olan podaqra xəstəliyi zamanı qanda sidik turşusunun yüksək səviyyəsi böyrəklərə mənfi təsir göstərir. Podaqralı xəstələrin böyrəklərində 1/3-1/4 hallarda dəyişikliklər qeydə alınır. Podaqrik nefropatiyanın aşkar klinikası olmadan xüsusi tədqiqatlar vasitəsi ilə böyrək fəaliyyətinin pozulması müəyyən edilir. Podaqrik nefropatiyanın gedişi ağır fəsadlara gətirib çıxara bilər [5,12,14]. Bu xəstələrdə inkişaf edən xroniki böyrək çatmamazlığı əsas ölüm səbəblərindən biridir.

Son zamanlar podaqrik nefropatiya probleminə maraq daha da artıb. Bu problem nefroloji praktikada mühüm yer tutur. Podaqra əhali arasında yayılır, xəstələrin sayı stabil olaraq artır, xəstəlik cavan yaşlı əhali qruplarında müşahidə olunur.

Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq, təqdim edilən elmi iş podaqrik nefropatiyanın patogenetizində immunoloji, lipoperoksidləşmə proseslərinin və böyrək hemodinamikasının dəyişikliklərinin mahiyyətinin dəqiqləşdirilməsi probleminin öyrənilməsinə həsr edilib.

MATERİAL VƏ METODLAR. Tədqiqatlar birincili podaqra diaqnozu ilə olan 200 xəstə arasında keçirilmişdir, bunların 180 kişi, 20 qadın olmuşdur. Xəstələrin yaş həddləri 20-70 arasında idi. Podaqrik nefropatiya xəstəliyinə şübhə yarandığı zaman xəstələrin müayinəsində daha dəqiq instrumental metodlar istifadə olunmuşdur. Müayinəyə klinik-laborator, rentgenoloji, ultrasəs, renoqrafik, immunoloji və morfoloji tədqiqatlar daxil edilmişdir. Purin mübadiləsinin vəziyyəti sidik turşusunun və oksipurinolun qanda konsentrasiyasına, onların klirensinə, sutkalıq uri-kemiyaya görə qiymətləndirilmişdir. Sidik turşusu fosfor-volfram reaktivi ilə reaksiya vasitəsi ilə, oksipurinol isə k, R.Hande metodikası əsasında müəyyən edilirdi. Xüsusi laborator dəstlərinin istifadəsi ilə sidik cövhərinin (ureaz metodu) və kreatininin (rəngli Yaffe reaksiyası) qanda konsentrasiyası təyin edilirdi. Bununla yanaşı olaraq kreatininin sidikdə səviyyəsi və endoqen kreatininin klirensi yoxlanılırdı.

Kompleks immunoloji müayinəyə Ponakina İ.D. işlənmiş T-limfositlərin, T-xəlpələrin, T-supressorların, rozetkəmələ gətirən neytrfillərin və onların faqositar aktivliyinin təyini daxildir. G, A, M immunoqlobulinlərin konsentrasiyası G.Mancini radial diffuziya metodu ilə təyin olunmuşdur. Periferik qanda sirkulyasiyada olan immunitet komplekslərinin (İK) səviyyəsi M.Diqeon metodu ilə təyin edilmişdir.

Orqanizmdə lipoperoksidləşmə proseslərinin qiymətləndirilməsi üçün qan zərdabında lipoperoksidləşmənin birincili məhsulları olan hidropereksoidlərin miqdarı Qavrilovanın və Mişkorudnayanın metodikasına əsasən öyrənilmişdir, ikincili məhsulu olan malon dialdeqidi təyin edilmişdir. Bundan əlavə, xolesterin, a-xolesterin, triqliseridlər təyin edilmişdir. Antioksidant sisteminin vəziyyətinin qiymətləndirilməsi üçün qan zərdabında endoqen alfa-tokoferolun konsentrasiyası və katalaza təyin edilib.

Böyrək hemodinamikası Combison-320-5 (Kretzesnik) skaneri ilə əlaqəli Doppler-300 qurgusu vasitəsi ilə öyrənilmişdir.

NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ. Aparılmış tədqiqatlar nəticəsində bütün podaqralı xəstələrdə kompleks müayinə zamanı böyrək zədələnmələri aşkar olunub. Podaqrik nefropatiya zamanı diaqnostik mahiyyəti olan informativ xüsusiyyətlər müəyyən edilib. Bunlardan konkretlərin xaric olunması ilə gedən çoxsaylı ikitərəfli böyrək tutmalarını, labil xassəli arterial hipertenziyanı, qeyri-sabit proteyuriyanı, uraturianı, ikitərəfli konkretləri, böyrək kistalarını və kəsaciq-ləyən seqmentlərinin kiçilməsini qeyd etmək olar.

Aparılan tədqiqatlar nəticəsində podaqrik nefropatiya zamanı xəstəliyin gedişini, xüsusiyyətlərini və proqnozunu daha dolğun əks etdirən 4 klinik-laborator tipi aşkar olunub. Bunlar urolitiaz, latent, proteinurik və hipertenziv tiplərdir. Urolitiaz tipi kanalciqların, proteinurik – yumaqcıqların, hipertenziv – qan damarlarının daha qabarıq şəkildə zədələnməsi ilə xarakterizə edilir.

Böyrək çatmamazlığı 43% xəstələrdə aşkar olunub. Podaqrik nefropatiyanın ən ciddi proqnozu proteinurik tipində müəyyən olunub. Xəstələrin daha uzun müddət ərzində sağ qalma ehtimalına hipertenziv tipində, xəstəliyin daha müsbət proqnozuna urolitiaz tipində rast gəlmək olar. Ən yüngül proqnoz isə latent tipində müşahidə edilib.

Podaqrik nefropatiyalı xəstələrin immun sistemində dəyişikliklər aşkar olunub. Bunlardan T-limfositlərin periferik qanda artmasını və mitogenlərin təsirindən onların fəaliyyətinin azalmasını, sirkulyasiyada olan immun komplekslərin hiperproduksiyasını, neytrofillərin faqositar funksiyasının azalmasını qeyd etmək olar.

Müəyyən edilmiş immun dəyişikliklər podaqrik nefropatiyanın patogenezinə iştirak edirlər, böyrəyin interstisial toxumasının və yumaqcıqların zədələnməsində əsas rol oynayırlar. Xroniki böyrək çatmamazlığı zamanı xəstələrin orqanizmində immun dəyişikliklərin artması müşahidə edilir.

İmmun göstəricilər böyrək zədələnmələrinin xarakterini və dərəcəsini əks etdirən kifayət qədər incə mexanizmlərdir. Son 10-15 il ərzində məlum olmuşdur ki, uzunmüddətli hiperurikemiyanın mövcudluğu, sidik turşusunun bilavasitə nefrotoksiki təsiri ilə yanaşı böyrəklərin strukturunda immun dəyişikliklərə gətirib çıxara bilər. Məlumdur ki, purin katabolizminin tam dəyərli yolu hüceyrə və humoral immunitetin normal reaksiyalarının saxlanması üçün vacibdir. Əslində bu zaman nə baş verir - immunokompetent hüceyrələrdə purin mübadiləsinin nəticəsindəmi immun sistemin birincili zədələnməsi, yaxud hiperurikemiyanın uzunmüddətli təsiri və ya hiperurikemiya ilə əlaqədar xroniki iltihabi proses nəticəsində immun statusun ikincili dəyişiklikləri – bu halda ədəbiyyatda indiyədək dəqiq bir fikir yoxdur.

Aydınlaşdırılıb ki, müəyyən şəraitdə əmələ gələn sidik turşusu duzlarının kristalları-uratlar hüceyrə membranının tamlığının pozulmasına, Xaqeman faktorunun, komplement sisteminin aktivləşməsinə səbəb olur, eyni zamanda immunoqlobulinləri absorbsiya edir, neytrofillərin xemotaksisini, lizosomal fermentlərin ifrazı ilə əlaqədar onların faqositar aktivliyini artıraraq, mitogen təsir göstərir. Kristalların səthində aşkar olunmuş immunoqlobulinlər həm sirkulyasiyada, həm də böyrəklərdə böyrək toxumasının zədələnməsinə şərait yaradan immun komplekslərin formalaşmasına səbəb olur. Urat kristallarının təsiri və faqo-sitoz nəticəsində əmələ gələn hüceyrə və toxuma parçalanma məhsulları antigen kimi özünü göstərə bilər.

Hiperurikemiya immun sistemində dəyişikliklər törədir. Hiperurikemiyanın artması, onun böyrək xəstəliklərində immun statusa təsir dərəcəsini aydınlaşdırmaq və aşkar olunmuş dəyişikliklərin korreksiyasını təyin etmək vacib məsələdir. Bütün hallarda korreksiya zamanı immun proseslərin aktivliyi azaldıqda, onları o dərəcədə stimulyasiya etmək lazımdır ki, “immun partlayışı” və verməsin, əksinə immun proseslərin aktivliyi həddən artıq olduqda, bu prosesləri elə ləngitmək lazımdır ki, orqazminin “müdafiyyətsiz” qalmaq qorxusu yaranmasın.

Çoxsaylı eksperimental tədqiqatlar göstərir ki, lazer şüalanması immunoloji reaktivliyi artırır, ikincili immun defisiti aradan qaldırır, simpatik-adrenal sistemini aktivləşdirir, adaptiv hormonların konsentrasiyasını çoxaldır, bu da orqanizmin homeostazının bərpa olunmasına istiqamətlənmiş adaptasion və kompensator reaksiyalar kompleksinin əmələ gəlməsinə səbəb olur. Aşağı intensivli helium-neon lazer şüalanmasının bir sıra effektləri, məsələn ağrıkəsici, regenerativ, qanın laxtalanmasını və mikrosirkulyasiyasını yaxşılaşdırır, oksidləşmə-bərpəalma proseslərinin intensivliyinə, immun statusa təsiri və digərlərini nəzərə alsaq, podaqrik nefropatiya zamanı bu müalicənin tətbiqi məqsədəuyğun sayıla bilər.

Aparılmış tədqiqatlar zamanı bütün müayinədən keçən xəstələr üç qrupa bölünüb - 1 qrup - podaqrik nefropatiyalı xəstələr, 2 qrup - hiperurikemiya fonunda gedən birincili xroniki piyelonefritli (BXPN) xəstələr, 3 qrup - hiperurikemiyasız BXNP. Podaqrik nefropatiyanın kliniki-immunoloji xü-

susiyətlərini öyrənmək üçün xəstələrin kompleks müayinəsi keçirilmişdir. Kompleks immunoloji müayinələrə T-limfositlərin, T-xelperlərin, T-supressorların, rozetkaəmələ gətirən neytrofillərin və onların faqositar aktivliyinin təyini daxildir. G, A, M immunoqlobulinlərin konsentrasiyası təyin olunmuşdur. Periferik qanda sirkulyasiyada olan immun komplekslərin səviyyəsi təyin olunmuşdur. Xəstələrin immun statusunda aşkar olunmuş dəyişikliklər yerli helium-neon lazer işığı ilə korreksiya edilmişdir. Helium-neon lazer şualanması (HNLŞ) lazer terapeutik “Helios-OİM”(Sankt-Peterburq, “ELMET” firması.) aparatla aparılmışdır. HNLŞ kliniki-immunoloji göstəricilərə təsiri öyrənilmişdir.

Tədqiqatlar nəticəsində tədiq olunub ki, hiperurikemiya orqanizmdə gedən immunoloji proseslərin gedişini ağırlaşdırır. Müəyyən olunmuşdur ki, hüceyrə və humoral immunitet aktivliyi podaqrik nefropatiya zamanı azalmışdır. Bu halda hiperurikemiya hüceyrə immunitetinə cavabdeh olan T-limfositlərin yaranmasını tormozlayır, T-xelperləri artırır ($p < 0,02$), T-supressorları azaldır ($p > 0,05$), belə ki, T-xelperlər immun reaksiyalarını hərəkətə gətirir, lakin bu zaman gözlənilən supressiya baş vermir və nəticədə sirkulyasiyada olan immun kompleksləri (İK) artır ($p < 0,001$), hansı ki, öz növbəsində lokal və disseminasiyalı damardaxili laxtalanma vasitəsi ilə immunokompleks iltihabına gətirib çıxarır. Podaqrik nefropatiyalı xəstələrdə İgG ($p < 0,05$) və İgA ($p < 0,05$) konsentrasiyasının artması belə bir fikir söyləməyə əsas verir ki, iltihab vaxtı immunitətdə əsas rolu məhz bu siniflərə aid olan immunoqlobulinlər oynayır. Bunların əsas funksiyaları infeksiyanı, onun toksinlərini, fermentlərini, hüceyrə antigenlərini və sair neytrallaşdırmaqdır.

Hiperurikemiya fonunda keçən BXNP hiperurikemiyasız, BXNP fərqli olaraq, immunitetin aktivliyi daha çox dərəcədə azalmışdır. Hiperurikemiyalı BXNP xəstələrdən alınmış məlumatların təhlili göstərir ki, bu halda da hiperurikemiya hüceyrə və humoral immunitetin aktivliyinin azalmasına səbəb olur. Bu zaman daha əhəmiyyətli dəyişikliklər T-hüceyrəli immunitet sistemində gedir, bunu da T-limfositlərin ($p < 0,01$), T-xelperlərin ($p > 0,05$), T-supressorların ($p > 0,05$), miqdarının, həmçinin neytrofillərin faqositar aktivliyinin ($p < 0,05$) azalmasını təsdiq edir. Hiperurikemiyalı BXNP həm T-xelperlər, həm də T-supressorlar azalır, buna görə də sirkulyasiyada olan İK-rin “partlayıcı” artması baş vermir (halbuki sirkulyasiyadakı İK kontrol qrupla müqayisədə artmışdır ($p < 0,001$) və bu da böyrəklərdə gedən patoloji prosesin immunoloji aktivliyini xarakterizə edir. Baxmayaraq ki, hiperurikemiyalı BXNP sirkulyasiya edən İK hədəf orqanların iltihabına səbəb olmur, onlar yeni antigen-antitel sistemini formalaşdırmaqla sirkulyasiyada olan antigenlərin xaric olmasını ləngidir, bu da hiperurikemiyalı BXNP residiv xarakterli gedişinə gətirib çıxarır. Həmçinin immunoqlobulinlərin – İgG ($p < 0,05$), İgA ($p > 0,05$), İgM ($p < 0,001$) artması bu zaman müşahidə olunur.

Beləliklə, bizim tədqiqatlardan məlum oldu ki, hiperurikemiyaya “simptomsuz” kimi baxmaq olmaz. Hiperurikemiya xəstənin immun statusuna mütləq təsir göstərir. Böyrəklərdə istər qlomerulalarda, kanalciqlarda, ara toxumada və ya arteriolalarda gedən patoloji prosesin gedişini ağırlaşdırır, nəticədə uzun sürən, residivli və daha ağır klinik əlamətlərlə gedən xəstəlik formasına gətirib çıxarır. Buna görə də hiperurikemiyasının varlığı xəstənin müalicə taktikasının dəyişməsinə, müalicənin daha intensiv fazaya keçməsinə tələb edir.

Aparılmış tədqiqatlar göstərir ki, podaqrik nefropatiyanın patogenezinə immun dəyişiklikləri vacib rol oynayır. Bu da əmələ gəlmiş pozğunluqların yeni korreksiya metodlarının axtarışına əsas verir.

Biz helium-neon lazer şuasının (HNLŞ) podaqrik nefropatiyalı xəstələrin kliniki-immunoloji göstəricilərinə təsirini öyrənmişik. Bu zaman xəstələrə urikodepressantlarla patogenetik ənənəvi müalicə ilə bərabər lazeroterapiya (kompleks müalicə) təyin olunmuşdur. Lazer terapeutik aparat “Helios-01M” HNLŞ aparılma metodikası aşağıdakı kimidir – xəstə üzünü aşıyaqı uzandır, lazer şuası bel nahiyəsinə hər iki tərəfdən tuşlanır, seansın müddəti 10-30 dəqiqədir, kurs 5-6 seans (xəstənin vəziyyətindən asılı olaraq), şuanın qüvvəsi 0,5-0,6 mVT, rejimi impulsiv.

Tədqiqatların gedişində müəyyən olunmuşdur ki, HNLŞ xəstəliyin klinikasına müsbət təsir göstərir. Kompleks müalicə almış podaqrik nefropatiyalı xəstələrin ümumi vəziyyətinin yaxşılaşması, sutkalıq diurezin artması, proteinuriyanın azalması, sidik sindromunun yaxşılaşması qeyd olunur. Hiperurikemiyalı BXNP xəstələrdə ümumi vəziyyətin yaxşılaşması, ağrıların bel nahiyəsindən keçməsi, sidik çöküntüsünün normallaşması kompleks müalicə nəticəsində müalicə başlayandan 3-4 gün sonra baş verir, halbuki müalicənin ənənəvi metodunun istifadəsi zamanı, klinik və laborator göstəricilərin yaxşılaşması müalicənin 6-8 günündə qeyd olunur.

Helium-neon lazer şualanma podaqrik nefropatiyalı xəstələrin immun statusuna da öz müsbət təsirini göstərdi. Belə ki, immun göstəricilərin təhlili podaqrik nefropatiyalı xəstələrdə T-limfositlərin 25,1% ($p < 0,002$) və T-supressorların 38,1% ($p < 0,05$) yüksəlməsini, T-xelperlərin 20,5% ($p < 0,05$)

azalmasını, neytrofillərin rozetkaəmələ gətirən 34,1% ($p < 0,005$) və faqositar aktivliyin yüksəlməsinin 31,3% ($p < 0,02$) göstərir. İmmunoqlobulinlərin səviyyəsində həmçinin azalmışdır - İgG-36,6% ($p < 0,005$), İgA - 47,6% ($p < 0,02$) və İgM - 1,2% ($p < 0,05$). Sirkulyasiyada olan immun komplekslərin səviyyəsi də 52,2% ($p < 0,005$), kontrol qrupla müqayisədə, azalmışdır. Podaqrik nefropatiyalı xəstələrin müalicəsinin nəticələri göstərmişdir ki, HNLŞ kompleks müalicədə istifadəsi, həm xəstəliyin kliniki gedişində, həmçinin bu qrup xəstələrdə olan immun defisitə ləğv olunmasında, hüceyrə-humoral immunitetin aktivləşməsində və bərpasında rol oynayır. Hiperurikemiyalı BXNP xəstələrdə də kompleks müalicə immun göstəricilərə müsbət təsir göstərmişdir. T-limfositlərin sayı 37,8% ($p < 0,01$), T-xəlpələrin - 21,1% ($p < 0,05$) və T-supressorların miqdarı - 13% ($p < 0,05$) artmışdır. Rozetkaəmələ gətirən neytrofillər 52,8% ($p < 0,02$) və onların faqositar aktivliyi isə - 70% ($p < 0,01$) kontrol qrupa qarşı artmışdır. Humoral immunitetin göstəriciləri - İgG 10% ($p < 0,01$), İgA -21% ($p < 0,05$), İgM - 45,5% ($p < 0,05$) və sirkulyasiyada olan İK - 83,4% ($p < 0,001$) enmişlər. Xəstələrin hüceyrə immunitetinin göstəriciləri, faqositar neytrofillərin aktivliyi normallaşır, həmçinin humoral immunitetin bərpası qeyd olunur.

Aparılmış tədqiqatların nəticələrini yekunlaşdıraraq demək olar ki, podaqrik nefropatiyalı xəstələrin 20% kompleks müalicə immunoloji göstəricilərin yaxşılaşmasına, 80% xəstələrin göstəricilərinin normaya qədər tam bərpasına səbəb olur. Hansı ki, bu qrup xəstələrdə immunoloji statusun əənəvi metodla müalicədə heç bir xəstədə göstəricilər normaya qədər tam bərpası baş vermədi, 83% xəstələrdə immunoloji statusun yaxşılaşması qeyd olundu. 17% xəstələrdə immun statusunda dəyişikliklər baş vermədi.

Purin mübadiləsinin pozulması zamanı böyrəklər hədəf-orqanları olur. Hiperurikemiyanın mövcudluğu böyrəklərin strukturunda destruktiv dəyişikliklərə gətirib çıxarır. Sidik turşusu duzlarının kristalları - uratlar hüceyrə membranının tamlığının pozulmasına, lizosomal fermentlərin ifrazına səbəb olur. Məlumdur ki, insan orqanizmində gedən membrandestruktiv prosesində lipoperoksidləşmə əsas rol oynayır. Lipoperoksidləşmə hüceyrə membranının zədələnməsinin fundamental mexanizmidir. Lipoperoksidləşmə yüksək həssaslığa və infomativliyə malik olan membran patologiyasının göstəricisidir və bir sıra xəstəliklərin patogenezinə iştirak edir. Yuxarıdakılara əsaslanaraq, biz podaqrik nefropatiya zamanı lipoperoksidləşmə proseslərinin böyrək zədələnməsində rolunu qiymətləndirməyə çalışdıq.

Hiperurikemiya zamanı böyrəkdaxili qanın paylaşması sidik turşusunun ifrazat mexanizmlərinə təsir göstərir. Böyrək hemodinamikasının pozulması sidik turşusunun ekskresiyasının artmasına səbəb olur, bu da, öz növbəsində, böyrəklərdə hiperurikemiya fonunda gedən patoloji prosesin progressivləşməsinə gətirib çıxarır. Bu faktları nəzərə alaraq biz tədqiqatlarımızı podaqrik nefropatiya zamanı böyrək hemodinamikasının öyrənilməsinə istiqamətləndirdik.

Xəstələr iki qrupa bölündü – 1 qrupa podaqrik nefropatiyalı xəstələr, 2 qrupa hiperurikemiyalı birincili xroniki piyelonefritli xəstələr daxil oldu.

Orqanizmdə lipoperoksidləşmə proseslərinin qiymətləndirilməsi üçün qan zərdabında lipoperoksidləşmənin birincili məhsulları olan hidropereksoidlərin miqdarı öyrənilmişdir, ikincili məhsulu olan malon dialdeqidi təyin edilmişdir. Bundan əlavə xolesterin, a-xolesterin, triqliseridlər təyin edilmişdir. Antioksidant sisteminin vəziyyətinin qiymətləndirilməsi üçün qan zərdabında endoqen alfa-tokoferolun konsentrasiyası və katalaza təyin edilib.

Böyrək hemodinamikası Combison-320-5 (Kretzesnik) skaneri ilə əlaqəli Doppler-300 qurğusu vasitəsi ilə öyrənilmişdir. Xəstələrin qan damarlarının rezistentliyini göstərən rezistentlik (İR) və pulsasiya (Pİ) indeksləri təyin edilmişdir. Böyrəkdaxili hipertenziyanın səviyyəsini əks etdirən qandövrənin maksimal sürəti (V max) öyrənilmişdir.

Aparılan tədqiqatların nəticələri göstərir ki, podaqrik nefropatiya zamanı böyrək hemodinamikasının pozulmasının diaqnostikasında həssas və iformativ exodopplerografik üsulunun tətbiqi məqsədə uyğundur.

Podaqrik nefropatiyalı xəstələrdə böyrək hemodinamikasının vazospastik tipi aşkar olunub. Xəstəlik zamanı sidik turşusunun ekskresiyasının pozulması böyrəklərdə qandövrəni dəyişir. Bu zaman böyrəkdaxili hipertenziya yaranır.

Podaqrik nefropatiya zamanı orqanizmdə lipoperoksidləşmə proseslərinin artması və antioksidant sisteminin zəifləməsi aşkar olunub. Bunların purin mübadiləsinin pozulması ilə əlaqəli olması müəyyən edilib. Hiperurikemiya böyrəkdə olan patologiyayı kəskinləşdirir, xəstəliyin ağırlaşmasına gətirib çıxarır. Belə hallarda membranodestruksiyanın və antioksidant statusun korreksiyası tələb olunur.

Aparılmış tədqiqatların nəticəsində böyrək hemodinamikasında və lipoperoksidləşmə proseslərində aşkar olunmuş dəyişiklikləri nəzərə alaraq biz podaqrik nefropatiyalı xəstələrin müalicəsində antioksidantların tətbiqini məqsədə uyğun saydıq.

Müalicə zamanı xəstələr iki yarımqrupa bölündü, 1-ci yarımqrupda xəstələrə ənənəvi müalicə, 2-ci yarımqrupda - kompleks müalicə (ənənəvi+antioksidant) keçirilib. Antioksidant terapiya zamanı xəstələrə bir ay müddətində 25-40 ml 30% tiosulfat Na məhlulu (v\д) hər gün - 2 həftə, günəşırı – 2 həftə. 3-cü həf-tədən başlayaraq 10% vitamin E məhlulu (1ml ə\д) hər gün əlavə edilib.

Aparılan tədqiqatların təhlil antioksidant müalicəsinin effektivliyini təsdiq edib. Podaqrik nefropatiyalı xəstələrin kompleks müalicəsində antioksidantların tətbiqi lipoperoksidləşmə proseslərini normallaşdırıb, böyrək hemodinamikasının göstəricilərinə müsbət təsir göstərdib. Bu xəstələrdə böyrək hemodinamikasının göstəricilərinin yaxşılaşması və norma səviyyəsinə qədər bərpa olunması müşahidə olundu. Ənənəvi müalicə zamanı yaxşılaşma olsa da, heç bir xəstədə böyrək qandövrəninə normaya çatması müəyyən edilmədi.

Podaqrik nefropatiyanın patogenezinə immun dəyişiklikləri mühüm rol oynayır, bu dəyişikliklərin helium-neon lazer şualanması ilə korreksiyası məqsədəuyğundur.

Podaqrik nefropatiyalı xəstələrdə böyrək zədələnməsində lipoperoksidləşmə prosesləri iştirak edirlər.

Podaqrik nefropatiya zamanı böyrək hemodinamikasının pozulmasının exodopplerografiya üsulu ilə diaqnostikasi və antioksidantlarla korreksiyası böyrəklərdə gedən patoloji prosesin inkişafının dayandırılması üçün vacibdir.

ƏDƏBİYYAT

1.Дядык А.И., Василенко И.В., Синяченко О.В. – Тез. Докл. сателлитного симп. XI Междунар. нефрологического конгр. Иркутск, 1990, с.32-33; 2.Сардарлы Ф.З. Диагностика и коррекция гиперурикемии при хронических заболеваниях почек. Метод. рекомендации. Баку, 1996, 19с.; 3.Сардарлы Ф.З. - Азмеджурнал. 1996, №12, с.118-121; 4.Сардарлы Ф.З. – Сагламлыг, 2003, №6, с.54-58; 5.Сардарлы Ф.З. – Сагламлыг, 2004, №1, с.32-34; 6.Drach G. - Urology, 1992, p.33-35; 7.Green E., Venters M., Avastchi P. - Kidney J., 1980, v.20, p.523-525; 8.Grunert O., Schoning M., Rosentahl W. - Eur. J. Pediatr., 1990, v.149, p.16-18; 9.Kramer H., Curhan G. - Am. J. Kidney Dis., 2002, p.37-40; 10.Fogo A. - Am. J. Kidney Dis., 2000, p.56-59; 11.Lhotta K., Gruber J., Sgonc R. - Nephron, 1998, p.79-80; 12.Steele T. – Nephron, 1999, p.42-45; 13.Mandell B. - Clin. J. Med., 2002, p.17-19; 14.Shekarriz R., Stoller M. - J. Urol., 2002, p.21.

S u m m a r y

IMPORTANCE OF CHANGES OF IMMUNOLOGICAL AND LIPOPEROXIDATION PROCESSES, AND RENAL HEMODYNAMICS IN GOUTY NEPHROPATHY PATHOGENESIS

F.Sardarly, R.Bagirova

The submitted scientific investigation was undertaken with the object of the study of renal destructions in the patients with gouty nephropathy. Renal destructions were studied by means of the sensitive and informative methods. It was included the clinicolaboratory, immunological and echodopplerography methods in the complex of investigation. Renal hemodinamics was studied by means of the new highly sensitive and informative method of echodopplerogrphy. The results of investigation defined importance of changes of immunological and lipoperoxidation processes, and renal hemodynamics in gouty nephropathy pathogenesis.

* * *

АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЕМОГО МИКРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛОСКУТА НА ОСНОВЕ МЫШЦЫ С ОДНОМОМЕНТНОЙ СВОБОДНОЙ АУТОДЕРМОПЛАСТИКОЙ (частные аспекты операции)

Ю.Ш.Эюбов

Ангиологический и микрохирургический центр, г.Баку

В реконструктивно-восстановительной микрохирургии мышечная ткань как пластический материал применяется широко. Её аутотрансплантация в виде реваскуляризируемого микрохи-

рургического лоскута производится в преобладающем большинстве случаев (85–90%) при различных тканевых дефектах по показаниям [3,6,7,8,9,10].

Мышца обладает рядом специфических свойств, которые позволяют эффективно использовать её в качестве реваскуляризируемого микрохирургического лоскута:

- осевой тип кровоснабжения даёт возможность забирать лоскут на одной сосудистой ножке;
- сосуды, питающие мышцу, проходя в межмышечных промежутках, вначале располагаются у какой-либо одной поверхности мышечной ткани в соединительнотканых оболочках, покрывающих её (фасция, перимизий); войдя непосредственно в мышцу, сосуды разветвляются, постепенно углубляясь в толщу мышечной ткани;
- развитое микроциркуляторное русло во многом определяет успех приживления аутодермотрансплантата в случае укрытия последним;
- устойчивость к инфекции позволяет использовать лоскут в различных инфицированных дефектах;
- относительная толщина, которой возможно заполнить объёмный дефект тканей;
- высокая устойчивость к механической нагрузке, позволяющая использовать лоскут на подошвенной поверхности стопы;
- способность мышечных волокон к сокращению и, следовательно, уменьшение их длины при пересечении, что необходимо учитывать при заборе лоскута.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Основу работы составляет 55 больных, которым в отделе восстановительной микрохирургии Российского научного центра хирургии имени акад. Б.В.Петровского Российской академии медицинских наук была выполнена аутодермотрансплантация реваскуляризируемого микрохирургического лоскута на основе мышцы одновременно со свободной аутодермопластикой. Под лоскутом на основе мышцы подразумеваем лоскут, содержащий в своём составе мышечный компонент. Во всех наблюдениях метод аутодермопластики применяли в реципиентной области с целью укрытия мышечного компонента реваскуляризированных лоскутов.

Далее для обозначения лоскутов будем пользоваться терминологией, согласно классификации, предложенной Е.И.Трофимовым (2001), с распределением лоскутов по группам, типам и видам (табл. 1).

Таблица 1. Систематизация лоскутов на основе мышцы с применением свободной аутодермопластики в реципиентной области

| Лоскут (55) | | |
|----------------------------------|----------------------------|--|
| Группа | Тип | Вид |
| Простой Составной (41) | Мышечный (41) | Широчайшая мышца спины (27) |
| | | Передняя зубчатая мышца (12) |
| | | Прямая мышца живота (2) |
| Сложный составной (12) | Кожно-мышечный (12) | Торакодорсальный (12) |
| Комбинированный Составной (2) | Мышечно-мышечный (1) | Широчайшая мышца спины с передней зубчатой мышцей (1) |
| | Кожно-мышечно-мышечный (1) | Торакодорсальный лоскут с передней зубчатой мышцей (1) |

В 41 клиническом наблюдении был использован простой составной лоскут (мышечный), в 12 – сложный составной (кожно-мышечный) и в 2 - комбинированный составной (мышечно-мышечный и кожно-мышечно-мышечный) реваскуляризируемые микрохирургические лоскуты. По виду мышечный лоскут представлен широчайшей мышцей спины (27 наблюдений), передней зубчатой мышцей (12) и прямой мышцей живота (2). В качестве кожно-мышечного во всех 12 клинических наблюдениях использовали торакодорсальный лоскут, основанный на широчайшей мышце спины. В одном наблюдении был применён лоскут широчайшей мышцы спины с фрагментом передней зубчатой мышцы, ещё в одном наблюдении – торакодорсальный лоскут с фрагментом передней зубчатой мышцы на единой сосудистой ножке в виде торакодорсальных сосудов.

У 46 больных пересадка реваскуляризируемых микрохирургических лоскутов на основе мышцы с их укрытием аутодермотрансплантатом выполнена с целью пластического замещения тканевого дефекта различной этиологии (травма, ожог, облучение, нарушение нейротрофики). Следует отметить, что во всех случаях применения этих лоскутов тканевые дефекты были инфицированными. В основном, среди лоскутов на основе мышцы преобладали мышечный (34 наблюдения) и кожно-мышечный (10) типы. У 2 больных применение комбинированного составного лоскута с его укрытием аутодермотрансплантатом было продиктовано потребностью в чрезмерно объёмном пластическом материале для закрытия сквозно-

го дефекта в реципиентной области (область пястья – 1 наблюдение и область лодыжек – 1 наблюдение).

Мышечная ткань, как известно, в силу своего функционального предназначения обладает большим количеством кровеностных сосудов, а потому может активно противостоять раневой инфекции. Существует мнение, что за счёт активных клеточных элементов и ферментов мышечного лоскута происходит постепенное очищение дефекта [1,2,5].

Частое использование в клинической практике реваскуляризируемых микрохирургических лоскутов широчайшей мышцы спины и передней зубчатой мышцы основано на их преимуществах. Оба лоскута обладают достаточным объёмом собственной ткани, имеют постоянную сосудистую анатомию и большой диаметр сосудистой ножки, облегчающий наложение анастомозов с реципиентными сосудами.

В 7 клинических наблюдениях пересадка лоскутов на основе мышцы с их укрытием аутодермотрансплантатом была выполнена у пациентов с онкозаболеваниями и последствиями их лечения, в 1 случае – при сосудистом заболевании и в 1 наблюдении – у больного с «ядерной» формой транссексуализма на одном из этапов маскулинизирующих операций (формирование неофаллоса).

У 44 больных дефекты тканей, для замещения которых были применены реваскуляризируемые микрохирургические лоскуты на основе мышцы, укрываемые аутодермотрансплантатом, располагались на нижней конечности, у 6 – на верхней конечности, у 3 – в области головы, у 1 – в области грудной клетки и у 1 больного – в области промежности. На нижней конечности реципиентная область, в основном, локализовалась на стопе (23 наблюдения) или на голени (18), куда по типу чаще всего пересаживались мышечный и кожно-мышечный лоскуты, соответственно 34 и 7 наблюдений .

Свободная аутодермопластика, применённая в области пересадки реваскуляризируемых микрохирургических лоскутов на основе мышцы, у всех 55 больных была выполнена одномоментно. Аутодермотрансплантат применялся для укрытия реваскуляризованного лоскута.

Свободно пересаженный реваскуляризованный лоскут широчайшей мышцы спины в 25 наблюдениях был укрыт аутодермотрансплантатом полностью, в 2 – частично.

Во всех случаях свободно пересаженные реваскуляризованные лоскуты передней зубчатой мышцы, прямой мышцы спины и мышечный лоскут в составе комбинированных составных лоскутов были полностью укрыты аутодермотрансплантатом.

При полном укрытии свободным аутодермотрансплантатом реваскуляризованных лоскутов на основе мышцы выявлено, что дефект покровной ткани был соразмерен тканевому дефекту, который по размерам был велик для той анатомической области, где он находился. В результате использование местных тканей делалось невозможным.

При микрохирургической аутоотрансплантации реваскуляризируемого торакодорсального лоскута используемый аутодермотрансплантат в 9 наблюдениях полностью укрывал раневую поверхность его мышечного компонента и в 3 – частично.

В 53 клинических наблюдениях микрохирургической аутоотрансплантации реваскуляризируемых лоскутов на основе мышцы аутодермотрансплантат был перфорирован или пропущен через перфоратор. В первые часы после восстановления кровоснабжения реваскуляризованного лоскута отмечается кровоточивость мышечной поверхности, которая может привести к возникновению гематомы под неперфорированным аутодермотрансплантатом, создавая, тем самым, высокий риск его гибели. В 2 наблюдениях аутодермотрансплантат был пересажен на поверхность реваскуляризованного лоскута без выполнения сквозных насечек из-за его небольших размеров.

Для укрытия 42 реваскуляризованных лоскутов на основе мышцы был применен аутодермотрансплантат, взятый с 43 донорских участков, расположенных в области бедра, а именно с его латеральной или латеральной и переднелатеральной поверхностей. У одного больного реваскуляризованный лоскут широчайшей мышцы спины был укрыт аутодермотрансплантатом, забранным с обоих бёдер.

С одной стороны, возможность забора достаточно большого по размеру аутодермотрансплантата с этих участков бедра, их ровная поверхность, позволяющая легко использовать электродерматом, богатое кровоснабжение кожи в этой области, укрывающей подлежащие большие массивы мышц, делает данные участки забора аутодермотрансплантата универсальным донором. С другой стороны, расположение бедренного участка аутодермотрансплантата относительно локализации реципиентной области позволяло одновременно работать 2 хирургическим бригадам, задействованным на операции. Параллельно пересадке лоскута одной бригадой другая выполняет забор аутодермотрансплантата с бедра. Тем самым, в среднем, на 30–40 минут сокращается длительность операции. Для оптимизации одновременной работы 2 бригад большое значение имеет также и то, на какой нижней конечности располагается бедренный участок аутодермотрансплантата. В целом, локализация донорского участка аутодермотрансплантата зависит от реципиентной области, её уровня, поверхности, плоскости расположения, а также желания самого пациента, и в каждом отдельном случае вопрос должен рассматриваться индивидуально.

В последнее время для укрытия мышечного лоскута (9 больных) по возможности забираем аутодермотрансплантат с его донорской области. Донорский участок либо проецировался на подлежащую мышцу, которую использовали в качестве реваскуляризируемого микрохирургического лоскута, либо распо-

лагался по краю кожного разреза в донорской области. Преимущество заключается в наличии одной ушитой послеоперационной раны, остающейся после забора двух единиц пластического материала: мышечного лоскута и аутодермотрансплантата. Следует отметить, что данную методику не использовали при больших тканевых дефектах в реципиентной области и ограниченных размерах донорского участка.

Что касается вида аутодермотрансплантата, применяемого при микрохирургической аутотрансплантации реваскуляризируемых лоскутов на основе мышцы, то, в основном, использовали расщеплённый аутодермотрансплантат (52 наблюдения). Забор аутодермотрансплантата производили механическим или ручным способом – соответственно электродерматомом или скальпелем. Общеизвестны и неоспоримы преимущества расщеплённого аутодермотрансплантата, по сравнению с его полнослойным видом: в донорском участке после забора расщеплённого аутодермотрансплантата меньше травмируются местные ткани, рана не требует ушивания и заживает под повязкой; расщеплённый аутодермотрансплантат более неприхотлив в приживлении, в частности, в реципиентной области. Однако, на открытых участках тела (лицо) и в областях, подвергающихся механической нагрузке, требуется полнослойный аутодермотрансплантат.

Техника выполнения микрохирургической аутотрансплантации реваскуляризируемого лоскута на основе мышцы с укрытием аутодермотрансплантатом его мышечного компонента имеет свои особенности. Прежде всего, лоскут на основе мышцы забирали большей площади, чем дефект тканей; так как при рассечении мышечной ткани её волокна сокращаются, уменьшались размеры забираемого лоскута. В дальнейшем, после размещения в дефекте лоскута на основе мышцы его фиксацию начинали с проксимальной части лоскута и продолжали в дистальном направлении для правильного расположения сосудистой ножки.

При необходимости устранения глубокого дефекта тканей лоскут на основе мышцы фиксировали свободно. В случае устранения плоскостного дефекта тканей лоскут фиксировали с некоторым натяжением. Если дном тканевого дефекта являлись костные структуры, то лоскут укладывали поверхностью, содержащей сосуды, вверх, в остальных случаях – вниз на дефект.

В процессе фиксации лоскута на основе мышцы по наружной поверхности его мышечного компонента иссекали перимизий и формировали обнажённую поверхность мышечных волокон и их групп, отделяя фрагменты эндомизия и сохраняя его между группами мышечных волокон. Последовательное отделение перимизия и формирование обнажённой поверхности мышечных волокон и их групп путём отделения фрагментов эндомизия позволяет сформировать обнажённую поверхность лоскута с развитой микрососудистой сетью, находящуюся после операции непосредственно в контакте с пересаженным аутодермотрансплантатом и обеспечивающей ему плазматическое пропитывание. В последующем именно развитое микроциркуляторное русло становится источником образования новых сосудов аутодермотрансплантата. В свою очередь, сохранение эндомизия между группами мышечных волокон позволяет поддерживать хорошее кровоснабжение мышечных волокон и их групп, то есть кровоток по многочисленным микрососудам на поверхности реваскуляризированного лоскута как в раннем послеоперационном периоде, так и в последующем.

После восстановления кровообращения в лоскуте на основе мышцы и тщательного гемостаза укрываемой поверхности аутодермотрансплантат фиксировали к краям дефекта в положении его физиологического расправления. При инфицированности раны или большой площади укрытия применяли сетчатый аутодермотрансплантат. В противном случае кончиком скальпеля выполняли частые маленькие сквозные насечки на аутодермотрансплантате до его расположения на поверхности лоскута. Перфорированный аутодермотрансплантат на поверхности реваскуляризированного лоскута располагали с учётом векторов сил расхождения раны при предполагаемом послеоперационном отёке тканей.

В конце операции поверх аутодермотрансплантата накладывали повязку, смоченную антисептиком (хлоргексидин, димексид 5%). Между повязкой и аутодермотрансплантатом располагали марлевые салфетки, импрегнированные стерильным вазелиновым маслом или сетчатые перевязочные средства, покрытые парафином или силиконовым гелем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Отслеживая в послеоперационном периоде процесс приживления свободно пересаженного реваскуляризированного лоскута на основе мышцы и укрывающего его аутодермотрансплантата, мы столкнулись с тремя его исходами: полным приживлением, частичным приживлением и полным некрозом (табл. 2).

Как видно из таблицы, полное приживление лоскута и аутодермотрансплантата возникло, соответственно, в 46 и 23 клинических наблюдениях, частичное приживление – в 5 и 24; в 4 и 8 наблюдениях констатирован полный некроз, соответственно, лоскута на основе мышцы и аутодермотрансплантата, использованного для его укрытия.

Таким образом, микрохирургическая аутотрансплантация реваскуляризируемых лоскутов на основе мышцы является методом выбора при замещении глубоких мягкотканых дефектов различного генеза и локализации, имеющих сложный рельеф.

Таблица 2. Результаты приживления свободного аутодермотрансплантата в реципиентной области в зависимости от вида лоскута на основе мышцы

| Вид лоскута | Исход приживления: лоскут/аутодермотрансплантат | | | | | | Всего |
|--|--|-------|-------|-------|-------|----|-------|
| | пп | пп/чп | пп/пн | чп/чп | чп/пн | Пн | |
| Широчайшая мышца спины | 13 | 11 | - | 1 | - | 2 | 27 |
| Передняя зубчатая мышца | 3 | 7 | 1 | 1 | - | - | 12 |
| Прямая мышца живота | - | 1 | - | - | - | 1 | 2 |
| Широчайшая мышца спины с передней зубчатой мышцей | 1 | - | - | - | - | - | 1 |
| Торакодорсальный лоскут с передней зубчатой мышцей | 1 | - | - | - | - | - | 1 |
| Торакодорсальный | 5 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 12 |
| Всего | 23 | 20 | 3 | 4 | 1 | 4 | 55 |

Примечание: пп – полное приживление, чп – частичное приживление, пн – полный некроз

Задачей свободной аутодермопластики в реципиентной области является укрытие раневой поверхности реваascularизированного лоскута на основе мышцы в случае недостаточности ресурсов местной пластики.

В целом, успех микрохирургической аутоотрансплантации реваascularизируемого лоскута на основе мышцы был достигнут в 92,7% клинических наблюдений, свободной аутодермопластики – в 85,5% наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985, 240с.; 2. Петров В.И. Хирургия лучевых повреждений. Л.: Медицина, 1973, 143с.; 3. Пухов А.Г., Медведев А.А., Попугаев П.В. и др. – Тез. Докл. V Междунар. Симп. по пластической и реконструктивной микрохирургии «Проблемы микрохирургии». М., 1994, с.85–86; 4. Трофимов Е.И. - Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001, 69с.; 5. Шилов Б.Л. - Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1993, 270с.; 6. Anthony J., Mathes S., Alpert B. - Plast. Reconstr. Surg., 1991, v.88, №2, p.311–318; 7. Karp N., Kasabian A., Siebert J. et al. - Plast. Reconstr. Surg., 1994, v.94, №6, p.834–840; 8. Takayanagi S., Tsukie T. - Ann. Plast. Surg., 1982, v.8, №4, p.277–283; 9. Weinzweig N., Schuler J. - Ann. Plast. Surg., 1997, v.38, №6, p.611–619; 10. Whitney T., Buncke H., Alpert B. et al. - Plast. Reconstr. Surg., 1990, v.86, №3, p.481–490.

Summary

AUTOTRANSPLANTATION OF REVASCULIZABLE MICROSURGICAL FLAP ON THE BASIS OF THE MUSCLE WITH THE SINGLE-STAGE FREE AUTODERMOPLASTY (particular aspects of the operation)

Y. Eyubov

The author analysed 55 observations of microsurgical autotransplantation of revascularizable microsurgical flap on the basis of the muscle with the single-stage free autodermplasty. Special attention is paid to the problem of surgical approach and the peculiarities of the above-mentioned operation; the effectiveness of its use is shown. The success of the microsurgical autotransplantation of revascularizable microsurgical flap on the basis of the muscle was achieved in 92,7% of clinical observations, of free autodermplasty – in 85,5% of observations.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СВОБОДНЫХ РЕВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫХ АУТОТРАНСПЛАНТАТОВ ПРИ ВОЗМЕЩЕНИИ ПРИОБРЕТЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Ч.Р.Рагимов, И.М.Фарзалиев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Одной из наиболее актуальных проблем, возникающих при хирургическом лечении больных злокачественными опухолями головы и шеи, является как функциональная, так и социаль-

ная реабилитации последних. Известно, что 60-70% этой категории больных начинают специализированное лечение лишь в 3-4 стадии заболевания. Общепринятым методом лечения местно-распространяющихся злокачественных опухолей является их широкое хирургическое иссечение, однако, использование его в зоне головы, лицевого черепа и шеи во многих случаях сопряжено с возникновением крупных дефектов, которые могут приводить к нарушениям жизненно важных функций – дыхания, глотания, жевания и речи, а также к серьезным косметическим проблемам [24,28,36]. Все это, естественно, сказывается на качестве жизни больного, вызывая также потерю социальной ориентации в обществе и семье [25,36].

В свете вышеперечисленного становится очевидным, что перед хирургом ставится задача не только максимального иссечения новообразования, чего требуют принципы абластики, но и как можно более скорого закрытия образовавшегося дефекта.

При этом, следует подчеркнуть, что использование традиционных методов замещения дефектов в подавляющем большинстве не дает удовлетворительных результатов. Это обусловлено как сложной геометрией образующихся дефектов и высокими требованиями к функциональным качествам трансплантата, так и недостаточной эффективностью на сегодняшний день многих общепринятых методов восстановительной хирургии.

Использование пластики местными тканями считается наиболее приемлемым, так как свойства окружающих тканей наиболее полно отвечают косметическим и функциональным требованиям, предъявляемым к ауто трансплантату [8]. Применение пластики свободным полнослойным лоскутом также дает, благодаря соответствию цвета и тургора кожи, хорошие косметические результаты [21]. Однако, при использовании этих методов удается закрыть дефекты, не большие по площади, что ограничивает их применение [21].

Пластика расщепленным кожным лоскутом не всегда позволяет добиться желаемого косметического и функционального результата, что обуславливается изменением параметров цвета и тургора кожи после ее пересадки. Кроме того, учитывая то, что использование лоскутов имеет наилучший эффект при закрытии дефектов, имеющих гранулирующую поверхность, ограничивается сфера их применения [21]. К примеру, этот вид пластики позволяет закрывать лишь поверхностные дефекты [13]. В случае укладывания лоскута на кости черепа пересаженная кожа, хотя и приобретает постепенно определенную подвижность, становится легко ранимой и не выполняет защитную функцию [20].

Применение методики Филатовского стебля, несмотря на большой объем пластического материала лоскута, является многоэтапным процессом и требует длительной иммобилизации конечности больного, что создает ему значительные неудобства [13,16]. Кроме того, происходит уменьшение эластичности, прекращение секреторной функции, повышение опасности инфицирования лоскута, обусловленной его денервацией и уменьшением скорости кровотока [21]. Может также наблюдаться сокращение пигментации стебля в реципиентной зоне, приводящее к снижению косметического результата [14]. При пластике дефектов покрова черепа возникают сложности при подшивании кожи стебля к тонкой коже головы, также приводящей к неудаче [20].

Пластика местными тканями на сосудистой ножке позволяет устранить дефекты, расположенные только в зоне ротации лоскута [16]. Кроме этого, вторичные дефекты, в донорской зоне образовавшиеся после взятия лоскута, как правило, располагаются на видных участках тела [14,21].

Важно отметить также, что пластику у больных с опухолями головы и шеи приходится проводить при дефектах со сложной геометрией, а также высокой степенью риска инфицирования, обусловленных его объемом и близостью таких анатомических образований, как полость рта и полость носа [3]. Обращает на себя внимание и тот факт, что облученное и слабо васкуляризованное воспринимающее ложе плохо приживляет аваскулярные трансплантаты, что также снижает эффект первичных косметических операций [2].

Таким образом, в свете вышеперечисленного становится очевидным, что использование вышеуказанных методов, при которых все пересаженные имеют слабую васкуляризацию или являются аваскулярными, не может дать оптимальных косметических и функциональных результатов, необходимы при проведении реконструктивно-восстановительных операциях в области головы и шеи.

Альтернативным методом является метод использования свободных реваскуляризированных аутоотрансплантатов. [30] Термином «свободный реваскуляризированный аутоотрансплантат» обозначается такой лоскут, который включает в себя несколько типов тканей, имеющих различное эмбриональное происхождение, находящийся на достаточном удалении от зоны восстановления дефекта и имеющий автономное питание, которое осуществляется за счет сосудистого пучка. В дальнейшем восстановление кровотока в лоскуте происходит путем создания микрососудистых анастомозов реципиентного ложа.

Первое упоминание об успешной пересадке комплекса тканей датируется 1972 годом, когда Nagii и Ohmori осуществили успешную свободную пересадку скальпированного лоскута на микрососудистой ножке [23]. Начиная с этой даты, микрососудистые операции стали широко использоваться в хирургии, в том числе и в челюстно-лицевой хирургии. Так, Mc.V.O'Brien в 1974 г. использовал микрососудистый лобный лоскут для ринопластики. K.Nagii et al. (1974) закрывали обширные и глубокие дефекты лица с помощью дельтапекторального лоскута на микрососудистых анастомозах. В.С.Крылов (1982) и Takayanagi S. и Tsukie T. (1980) и др. хирурги закрывали обширные и глубокие дефекты лица мышечно-кожным лоскутом с включением широчайшей мышцы спины. Н.Г.Алборов (1984) и Б.О'Брайен (1981) осуществляли микрососудистую аутоотрансплантацию мышц при параличе лицевого нерва. А.И.Неробеев и В.С.Крылов (1984), Я.Б.Бранд (1980), Bell N., Barton P. (1980), Salibian A. et al. (1980), Soutar D. et al (1983) производили пластику нижней челюсти с помощью трансплантатов из гребешка подвздошной кости, ребра, лоскутом со стопы с включением второго пальца или сегментом лучевой кости.

Преимущество такого типа лоскутов заключается в том, что появляется возможность одномоментного закрытия большого по объему и сложного по конфигурации дефекта. Это позволяет сократить сроки лечения, а, следовательно, и период пребывания больного в стационаре [11, 12,22,29,36,39].

Подобные лоскуты применяются для закрытия дефектов площадью почти до 300 см² с участками обнажения кости, нервно-сосудистых пучков, важных анатомических образований и особенно глубоколежащих анатомических структур [3]. Благодаря этой методике расширяются рамки радикализма, необходимого в онкологии, а, следовательно, уменьшается риск возникновения рецидива и генерализации процесса и возникают возможности для выполнения удовлетворительного первичного косметического лечения.

Кроме того, создается возможность применения курсов пред- и послеоперационной лучевой терапии, учитывая, что пересаженные реваскуляризированные лоскуты устойчивы к ионизирующему излучению и возникающим после него осложнениям [16,33]. Возможно также применение подобных лоскутов в условиях инфицированной операционной раны, так как, имея автономный источник кровоснабжения, они более устойчивы к инфекции, чем аваскулярные лоскуты [3]. Еще одним преимуществом свободных реваскуляризированных аутоотрансплантатов является то, что их жизнеспособность и приживляемость не зависят от возраста пациента [5].

Соответственно тканевому составу, среди свободных реваскуляризированных аутоотрансплантатов выделяют: кожно-жировые, кожно-фасциальные, кожно-мышечные, апоневротические, надкостничные, костно-мышечные, кожно-фасциально-мышечно-костные и висцеральные типы лоскутов.

Одним из обязательных компонентов свободных реваскуляризированных лоскутов является сохранение в них питающих сосудов (артерии и вены). Наличие обоих типов сосудов обязательно для каждого из лоскутов, однако, их количество варьируется в зависимости от поставленной задачи. Поэтому, учитывая характер кровоснабжения, васкуляризированные комплексы тканей классифицируют следующим образом:

1.Монокомплексы – лоскуты, выделенные в пределах одного сосудистого бассейна единым блоком (рис.1).

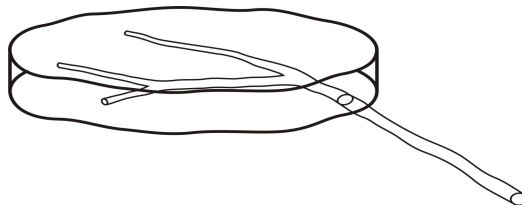


Рис.1.

Монокомплексы являются наиболее часто используемым видом аутотрансплантатов, применяемым, в основном, для закрытия простых по конфигурации дефектов. Кроме типичной конфигурации, при соответствующей геометрии дефекта монокомплекс может иметь дополнительный выкроенный лоскут на периферии (с учетом анатомии сосудистой сети).

2.Поликомплексы – сочетание монокомплексов, выделенных в пределах одного сосудистого бассейна на различных ветвях основного сосудистого пучка (рис.2).

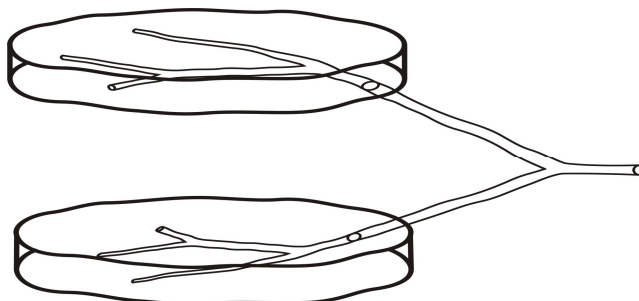


Рис.2.

Применение поликомплексов обуславливается более сложной геометрией дефекта, когда применение одноблочного комплекса тканей не позволяет производить перемещение его различных частей.

3.Мегакомплексы – совокупность двух или нескольких выделенных монокомплексов; или же моно- и поликомплекса, границы которого выходят за пределы бассейна сосудистого пучка и требуют подключения дополнительных сосудов из другой сосудистой ножки (рис.3).

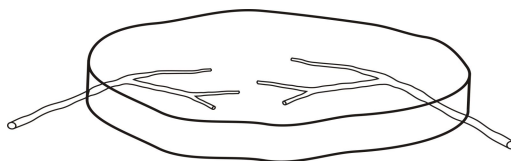


Рис.3.

Понятие «мегакомплекса» впервые на практике было введено японскими хирургами, которые продемонстрировали возможность закрытия обширных ран конечностей сверхдлинными комплексами тканей, сформированными на двух сосудистых ножках и включающих территории кожно-фасциального пахового и тороко-дорсального лоскутов [1].

Хотя питание свободного ревазуляризованного аутотрансплантата осуществляется за счет осевых сосудов, именно распределение их ветвей в самом лоскуте определяет структуру и форму лоскута. Так, в ходе многочисленных эмбрионально-анатомических исследований сосудов, основанных на исследованиях процесса закладки сосудов, миграции их в различных сегментах тела вместе с образующимися мышцами и костями, удалось создать научно доказанную концепцию распределения артерий. Согласно данной концепции, блок тканей, включающий кожу и подлежащие глубокие ткани, получающие кровь от одного крупного сосуда, называется ангиосомом. Причем, все ткани, извлеченные из этого сегмента тела с сохранением главного сосуда, могут быть перенесены на новое место без нарушения в них кровообращения.

Все артерии, идущие в пределах мышц и межмышечных перегородок одного ангиосома, в конечном счете, переходят в так называемые кожные артерии, которые, в свою очередь, делятся на прямые и не прямые.

Функция прямых кожных артерий - питание кожи вне зависимости от характера их хода (обычно они идут вверх единичными или множественными стволами в вертикальном или косом направлении, прободая фасциальную пластинку); причем, основной зоной их распределения является подкожно-жировая клетчатка. Прямые кожные артерии могут отходить: 1) от

крупного ствола, расположенного под глубокой фасцией; 2) как прямое продолжение основной артерии; 3) от артерий, находящихся в глубине тканей, недалеко от костей, или от одного из их ответвлений к мышцам; 4) от артерий, локализующихся под мышцами. Таким образом, прямые кожные артерии по своей локализации могут быть мышечно-кожными и перегородочно-кожными, причем, зона васкуляризации перегородочно-кожных артерий превышает таковую у мышечно-кожных артерий.

Показаниями к применению методики аутотрансплантации свободных реваскуляризированных лоскутов являются:

1. Изолированные и сочетанные дефекты челюстно-лицевой области, сопровождающиеся грубыми косметическими и функциональными нарушениями (выворотом век и губ, микростомой, значительными деформациями ушной раковины и т.д.), которые не представляется возможным восстановить посредством использования традиционных методик, или проведенное ранее лечение оказалось безуспешным.
2. Дефекты области головы и шеи, сопровождающиеся обнажением анатомически значимых образований (сосудисто-нервный пучок шеи, кости черепа, головной мозг и т.д.), при невозможности использования полнослойных лоскутов или пластики местными тканями.
3. Наличие бактериальной обсемененности в ране (дно полости рта, первично инфицированная рана и т.д.), что препятствует использованию аваскулярных лоскутов по причине их меньшей сопротивляемости инфекции.
4. Наличие больших по протяженности дефектов (300 см² и больше), когда ни применение пластики местными тканями, ни использование лоскутов на сосудистой ножке не создает условия для закрытия дефекта.
5. Наличие функциональных дефектов, требующих аутотрансплантации мышц, с последующей реиннервацией (паралич лицевого нерва и атрофия мимической мускулатуры).

В тоже время, микрохирургическая трансплантация тканевых комплексов имеет свои противопоказания. К ним относятся:

1. Наличие механического повреждения донорских или реципиентных сосудов на значительном протяжении (при условии учитывания возможность применения аутовенозной вставки).
2. Системное поражение сосудистого русла, создающее неблагоприятные условия для наложения микрососудистого анастомоза (атеросклероз, дегенеративные изменения сосудистой стенки и т. д.).
3. Наличие острого гнойно-некротического процесса в области дефекта.
4. Наличие заболеваний, связанных с системой крови (особенно при нарушении свертывающей системы крови).
5. Наличие обширного фиброза тканей и реципиентных сосудов в зоне дефекта и окружающих тканях как следствие радикального лучевого лечения новообразования.

Кроме того, в некоторых случаях к противопоказаниям относят возраст пациента, хотя абсолютным противопоказанием он не является, так как он не обязательно сопряжен с поражением сосудов.

На сегодняшний день свободные реваскуляризированные аутотрансплантаты широко используются для замещения обширных дефектов челюстно-лицевой области [31,33,43] Так, согласно данным Мемориального ракового центра Слоана-Кеттеринга [37], процент выполняемых операций с применением свободных реваскуляризированных аутотрансплантатов составил 71,42%, что в процентном соотношении существенно больше, чем операции с применением традиционных методик. Однако, наличие послеоперационных осложнений, сопровождающих операции с применением свободных реваскуляризированных аутотрансплантатов, вызывает необходимость дальнейших разработок по совершенствованию этих методик

По данным некоторых авторов [4,6,10,16,18,19,24,26,39,41], процент успешного приживления лоскута составляет от 85% до 96%. Среди наиболее частых осложнений следует выделить краевой и тотальный некроз лоскута, который развивается в результате несостоятельности сосудистой ножки трансплантата и составляет от 3% до 18% [16,27,34] Подобного рода осложнения, чаще всего, встречаются в ранний послеоперационный период и связаны, как правило, с тромбозом артерий и вен. Причем, может происходить как тромбоз вены, артерии, так и тромбоз смешанного типа. По данным ряда авторов [15,26], тромбоз сосудистой ножки смешанного

типа происходит чаще (5,5%), чем изолированный тромбоз артериальной (2,7%) и венозной (3,7%) ножки [15,34].

Причиной возникновения тромбоза смешанного типа является тромбоз артерии, вызывающий возникновение тромба в вене и обусловленный грубыми нарушениями гемодинамики лоскута и, в первую очередь, значительным снижением скорости кровотока, являющимся благоприятным фактором для тромбообразования.

К причинам возникновения тромбоза также следует отнести нарушение межшовного расстояния при анастомозировании сосудов. В этом случае наблюдается оседание фибрина и эритроцитов в межшовных промежутках с последующим тромбозом. Возможен также тромбоз вследствие недостаточного затягивания микрошвов, что приводит к свисанию шва в просвет сосуда и возникновению благоприятной ситуации для образования тромба. При недостаточном затягивании микрошва возможно развитие кровотечения из зоны анастомоза. Тромбоз также наблюдается при использовании лоскута в инфицированных ранах, что, по-видимому, связано с характерной тканевой реакцией, вызванной присутствием микробного возбудителя.

Некоторые авторы выделяют в качестве одной из причин возникновения тромбоза тип анастомозирования питающих сосудов. Так, предполагается, что при использовании анастомоза по типу «конец в бок» создаются условия, при которых характер гемодинамики наиболее благоприятен для функционирования анастомоза, что подтверждается клинически [15]. В тоже время, вопрос о целесообразности использования магистральных сосудов или их ветвей не выявляет статистически достоверной разницы, что также подтверждается клинически [15].

Особое внимание следует уделить своевременной диагностике нарушений гемодинамики лоскута, так как одним из методов борьбы с ними является своевременно проведенное оперативное вмешательство с целью ревизии анастомоза и удалению тромба. Так, в случае своевременной диагностики успех повторной операции составляет 64,7%, однако, на более поздних этапах, когда развивается тромбоз питающей ножки смешанного типа, успех повторного оперативного вмешательства ставится под сомнение [39,42].

Из наиболее распространенных осложнений, связанных с техникой выполнения микроанастомоза, следует также выделить чрезмерное затягивание микрошва, что приводит к его прорезыванию и образованию щелевидного отверстия, в несколько раз превышающего диаметр нити, которое, в свою очередь, может приводить как к тромбозу, так и к кровотечению из зоны анастомоза. Чрезмерное же затягивание непрерывного обвитого шва вызывает образование гофрированной зоны анастомоза со стенозированием просвета анастомоза.

Следует также отметить возможность неполного захвата всей толщи сосудистой стенки, в частности, отсутствие захвата интимы, что приводит к ее отслойке и образованию своеобразных клапанов, нарушающих кровоток.

Из более поздних послеоперационных осложнений следует выделить рецидив остеомиелита, рецидив опухоли и генерализацию опухолевого процесса [24]. Возникающий в ранний послеоперационный период гнойно-воспалительный процесс, существенно, не влияет на окончательный результат пластики [7]. Однако, в ряде случаев (20,3%) эти осложнения могут привести к тотальному некрозу лоскута [15]. Частота возникновения гнойно-воспалительных осложнений составляет порядка 6,1% [15,40] и, во многом, зависит от существующего микробного фона в реципиентной зоне и от способности лоскута противостоять этой инфекции.

Особый интерес представляет частота осложнений при использовании комбинированных методов лечения опухолевого процесса. Так, применение предоперационной лучевой терапии в сроки за 3-5 месяцев до оперативного вмешательства отрицательно сказывается на структуре ткани, формируя там фиброз, что значительно затрудняет микрохирургическое формирование воспринимающего ложа. Также отмечается, что при дозе облучения, превышающей 70 Гр, частота местных послеоперационных осложнений возрастает в 2 раза [7]. При более низких дозах облучения количество осложнений снижается таким образом, что процент успешного лечения составляет 86% при лучевом лечении по радикальной программе [9,32,35,38].

Результаты проведенных исследований показывают, что применение свободных реваскуляризированных аутооттрансплантатов на сегодняшний день является одним из перспективных направлений в реконструктивно-восстановительной хирургии челюстно-лицевой области.

Приведенные в работе данные позволяют сделать вывод о высоких косметических и функциональных результатах в случае применения реваскуляризированных аутооттрансплантатов, в

сравнении с традиционными методами возмещения обширных дефектов челюстно-лицевой области.

Следует отметить, однако, что, хотя свободные васкуляризированные аутотрансплантаты и обладают значительными преимуществами перед аваскулярными лоскутами, тем не менее, их применение сопряжено с возникновением послеоперационных осложнений, исходом которых является неудовлетворительный косметический результат и удлинение сроков лечения за счет вторичной пластики местными тканями.

Таким образом, мы заключаем, что наиболее актуальными и перспективными, с этой точки зрения, следует считать исследования, направленные на разработку новых методов интра- и послеоперационного мониторинга гемодинамики лоскута; основанную на вышеуказанных методах оптимизацию тактики неотложных вмешательств по поводу тромбоза сосудистой ножки; а также выработку методов протекции лоскута, обеспечивая его, тем самым, большим резервом, необходимым для проведения неотложной тромбэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов А.Е., Кичемасов С.Х., Кочиш А.Ю. и др. - Вестник хирургии им. Грекова, 1989, т.143, №8, с.101-105;
2. Вырупаев С.В. – Стоматология, 2003, №1, с.50-51; 3. Гавриленко А.В., Шабалтас Е.Д. – Хирургия, 2003, №2, с.62-65; 4. Галич С.П., Дрюк Н.Ф., Повстяной Н.Е. - Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии, 2002, №4, с.37-38; 5. Ефименко Н.А., Рыбаков С.М., Грицок А.А. и др. - Военно-мед. журнал, 2001, №12, с.22-26;
6. Загребя И.В., Татяченко В.К., Лукаш А.И. - Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии, 2002, №4, с.47-48; 7. Залуцкий И.В., Овчинников Д.В., Жуковец А.Г. и др. - Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии, 2002, №4, с.48-49; 8. Золтан Я. Пересадка кожи. Budapest: Akademiai Kiado, 1984, 303с.;
9. Ключихин А.Л., Ермаков Н.В., Ключихин М.А. - Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии, 2002, №4, с.61-62; 10. Козлов В.А., Мушковская. - Вестник хирургии, 2001, №4, с.66-68; 11. Крылов В.С., Миланов Н.О., Неробеев А.И. и др. - Вестник хирургии, 1983, №12, с.47-49; 12. Крылов В.С., Миланов Н.О., Перадзе Т.Я. и др. - Вестник хирургии, 1985, №9, с.99-103; 13. Крылов В.С., Неробеев А.И., Миланов Н.О. - Вестник хирургии, 1982, №7, с.12; 14. Крылов В.С., Неробеев А.И., Миланов Н.О. и др. – Стоматология, 1987, №6, с.38-40; 15. Миланов Н.О., Антохин Н.И., Трофимов Е.И. и др. – Хирургия, 1989, №6, с.104-107; 16. Миланов Н.О., Антохий Н.И., Гайнуллин Р.М. – Хирургия, 1989, №8, с.51-55; 17. Миланов Н.О., Бардычев М.С., Шилов Б.Л. и др. – Хирургия, 1989, №5, с.84-87; 18. Миланов Н.О., Трофимов Е.И. – Клини. Хирургия, 1987, №7, с.48-51; 19. Миланов Н.О., Шилов Б.Л., Пашинцева Н.Н. – Хирургия, 1993, №5, с.13-16; 20. Неробеев А.И., Крылов В.С., Миланов Н.О. и др. - Вестник хирургии, 1986, №4, с.104-107; 21. Обыденков С.А., Фраучи И.В. Основы реконструктивной пластической микрохирургии. СПб.: Человек, 2000, 144с.; 22. Петровский Б.В., Крылов В.С., Степанов Г.А. и др. – Хирургия, 1981, №12, с.35-38; 23. Прохвятилов Г.И. Микрохирургия челюстно-лицевой области. СПб.: Нордмед-Издат, 1998, 164с.; 24. Пухов А.Г., Медведев А.А., Нужный В.В. и др. - Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии, 2002, №4, с.100-102; 25. Ратушный М.В. - Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии, 2002, №4, с.102; 26. Сдвижков А.М., Солдатов И.В., Финкельштерн М.Р. и др. - Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии, 2002, №4, с.105; 27. Biemer E. - Langenbecks Arch Chir., 1986, v.369, p.647-650; 28. Butler C., Lewin J. – Plast. Reconstr. Surg., 2004, v.113, №2, p.499-507; 29. Chattar-Cora D., Perez-Nieves R., McKinaly A. et al. – Ann. Plast. Surg., 2007, v.58, №2, p.200-206; 30. Cinar C., Arslan H., Ogur S. – J. Craniofac. Surg., 2007, v.18, №1, p.237-241; 31. Foster R., Anthony J., Sharma A. et al. - Head Neck, 1999, v.21, №1, p.66-71; 32. Futran N., Brendan C., Hollenbeak C. et al. – Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2000, v.126, p.659-662; 33. Hidalgo D., Pusic A. – Plast. Reconstr. Surg., 2002, v.110, №2, p.438-449; 34. Hyodo I., Nakayama B., Kato H. et al. – Laryngoscope, 2007, v.117, №2, p.357-360; 35. Ionomou T., Zuker R., Phillips J. – J. Reconstr. Surg., 1999, v.15, №2, p.83-90; 36. Issing P., Kempf H., Heppt W. et al. – Laryngorhinotologie, 1996, v.75, №8, p.476-482; 37. Jatin P., Snehal G. - Mosby, 2003; 38. Jeng S., Kuo Y., Wei F. et al. – Plast. Reconstr. Surg., 2004, v.113, №1, p.19-23; 39. Jones N., Johnson J., Shestack K. et al. – Ann. Plast. Surg., 1996, v.36, №1, p.37-43; 40. Khariwala S., Chan J., Blackwell K. et al. – J. Reconstr. Surg., 2007, v.23, №1, p.25-30; 41. Serletti J., Coniglio J., Tavin E. et al. – J. Reconstr. Microsurg., 1998, v.14, №5, p.297-303; 42. Urken M., Buchbinder D., Costantino P. et al. – Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1998, v.124, №1, p.46-55; 43. Warren S., Borud L., Brecht L. et al. – Plast. Reconstr. Surg., 2007, v.119, №2, p.649-661.

Summary

PROSPECTS OF USAGE OF MICROVASCULAR FREE FLAPS TO RECONSTRUCTION OF ACQUIRED MAXILLO-FACIAL DEFECTS

C.Rahimov, I.Farzaliyev

Rehabilitation of patients with head and neck defects becomes after tumor ablation, or due to traumatic injury still is important problem in the field of reconstructive surgery. Traditional methods of plasty, such as local and distant flaps or grafts reconstruction, couldn't give high positive functional and aesthetic effects in all clinical cases. The microvascular free flap transfer is the gold standard of

reconstruction such of defects and show potency usage to restore serious and complicate defects of head and region. Moreover it could give surgeon more means to realize ablative surgery in this region.

* * *

QISA MƏ'LUMATLAR – BRIEF COMMUNICATIONS – КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ВЛИЯНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТРАХЕОСТОМИИ НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ОПЕРАЦИОННОЙ РАНЫ ПОСЛЕ ЛАРИНГЭКТОМИИ

Д.А.Алиев, Э.Р.Искендеров, Н.А.Гулиев
Национальный центр онкологии, г.Баку

Среди злокачественных опухолей ЛОР-органов рак гортани встречается наиболее часто (50-69%) [1,5,6,7]. Несмотря на значительные успехи в диагностике рака гортани, у 70-80% впервые обратившихся в медицинское учреждение больных устанавливается местнораспространенная форма рака ($T_{3-4}N_0M_0$) [4,8].

Более чем половина больных местнораспространенным раком гортани поступает в клинику с явлениями декомпенсированного стеноза, при котором необходимо выполнение экстренной трахеостомии по жизненным показаниям [8].

Больным раком гортани трахеостомию выполняют по следующим показаниям: в случае декомпенсированного стеноза гортани, для профилактики возможных осложнений при проведении лучевой терапии и при наличии сопутствующих заболеваний у пациентов со стенозирующим раком гортани с целью устранения длительной гипоксии [8].

Трахеостомию можно отнести к условно чистым операциям, при которой происходит неизбежное обсеменение операционной раны микроорганизмами, присутствующими в мокроте больного [2,3,9,10]. Тщательное ведение больного после трахеостомии, своевременная обработка операционной раны с соблюдением правил асептики и антисептики, а также другие профилактические мероприятия не всегда помогают добиться заживления раны первичным натяжением. Риск развития послеоперационной инфекции увеличивается в два раза после выполнения трахеостомии в экстренном порядке, при которой, нередко, происходит неизбежное травмирование местных тканей [2]. В свою очередь, заживление раны вторичным натяжением приводит к образованию рубцовых изменений в окружающих тканях с развитием стеноза трахеостомы, а также значительно увеличивает продолжительность послеоперационного периода и, тем самым, время пребывания больного в стационаре [7].

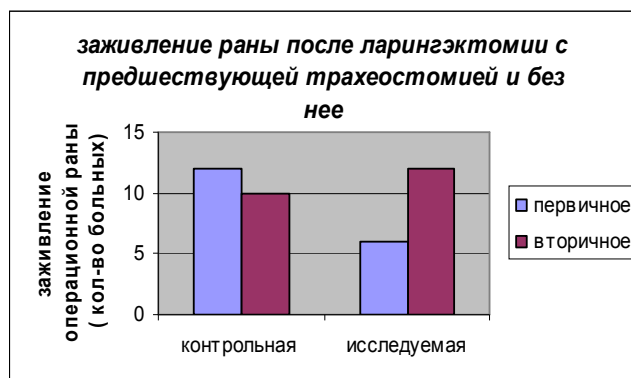
Целью данного исследования явилось изучение влияния предшествующей трахеостомии на заживление раны после ларингэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование было включено 40 больных местнораспространенным раком гортани III-IV стадии, получавших хирургическое лечение на базе Национального центра онкологии г.Баку. Среди больных было 38 мужчин и 2 женщины. Средний возраст больных составил 56 лет.

Пациенты были разделены на две группы: 22 больных (контрольная группа), подвергшихся ларингэктомии без предшествующей трахеостомии, и 18 больных (исследуемая группа), которым проводилась трахеостомия до радикального хирургического вмешательства. В исследуемой группе предшествующая трахеостомия проводилась: у 14 больных по жизненным показаниям по поводу стеноза гортани III-IV степени, у 3 больных - по поводу возникшего стеноза гортани во время предоперационной лучевой терапии, у 1 пациента - в связи с развившимся стенозом гортани во время проведения лучевой терапии по радикальной программе. Распространенность опухолевого процесса у больных раком гортани в контрольной группе составила - $T_3N_0M_0$ 18 больных – (82%), $T_4N_0M_0$ 4 больных – (18%); в исследуемой группе, соответственно - $T_3N_0M_0$ 15 больных – (83%), $T_4N_0M_0$ 3 больных – (16%). Хирургическое вмешательство проводилось в следующем объеме: в контрольной группе стандартная ларингэктомия проводилась у 20 больных, а расширенная ларингэктомия - 2; в исследуемой группе простая ларингэктомия выполнялась 17 больным, а расширенная ларингэктомия - 1. У всех больных диагноз рака гортани был гистологически

верифицирован, причем, в обеих группах встречался плоскоклеточный рак различной дифференцировки. В контрольной группе плоскоклеточный ороговевающий рак встречался у 77%, с тенденцией к ороговеванию - 14%, плоскоклеточный неороговевающий - 9% больных. В исследуемой группе плоскоклеточный ороговевающий рак встречался у 78%, с тенденцией к ороговеванию - 16%, плоскоклеточный неороговевающий - 5,5%. Локализация опухолевого процесса в гортани в контрольной группе распределилась следующим образом: в вестибулярном отделе 2, среднем и вестибулярном отделах - 8, во всех трех отделах гортани - 10, среднем и подскладочном отделе - 2; в основной группе: вестибулярном отделе 2, среднем и вестибулярном - 4, в трех отделах - 10, среднем и подскладочном - 2. Как видно из представленных данных, по гистологической структуре, локализации и распространенности опухолевого процесса, а также объему оперативного вмешательства сравниваемые группы были сопоставимы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Влияние предшествующей трахеостомии на заживление послеоперационной раны изучалось на основании количества возникших местных осложнений после ларингэктомии, а также случаев первичного заживления раны в исследуемой группе. Среди местных или локальных осложнений, возникающих после экстирпации гортани, можно выделить следующие: некроз кожных лоскутов, гнойно-воспалительное поражение мягких тканей без нарушения целостности глотки, а также с нарушением целостности глотки с образованием глоточных свищей или фарингостом. Изучая динамику раневого процесса, в контрольной группе были установлены следующие особенности: заживление раны первичным натяжением отмечалось в 54% случаев, вторичным натяжением - 45%, а в исследуемой группе - 33% и 55%, соответственно. На диаграмме представлены варианты заживления операционной раны в обеих группах.



Осложнения локального порядка в контрольной группе встречались у 10 больных, из них: 2 случая некроза кожных лоскутов, 3 - гнойно-воспалительных изменений в мягких тканях без нарушения целостности глотки и 5 - нарушения её с последующим образованием глоточных свищей и фарингостом. В исследуемой группе встречались следующие местные послеоперационные осложнения: некроз кожных лоскутов у 2 больных, воспалительные изменения мягких тканей без нарушения целостности глотки - 4, с нарушением последней - 5. Также нужно отметить, что у 5 больных исследуемой группы в результате вторичного заживления раны возникло рубцовое сужение трахеостомы. Количество и варианты местных послеоперационных осложнений отобраны в таблице.

Таблица. Местные послеоперационные осложнения

| Местные послеоперационные осложнения | Исследуемая группа | Контрольная группа |
|--|--------------------|--------------------|
| Некроз кожных лоскутов | 2 | 2 |
| Гнойно-воспалительное поражение мягких тканей без нарушения целостности глотки | 4 | 3 |
| Гнойно-воспалительное поражение мягких тканей с нарушением целостности глотки | 6 | 5 |

В результате проведенного исследования было установлено, что предшествующая трахеостомия негативно влияет на заживление операционной раны после ларингэктомии. Местные по-

слеоперационные осложнения возникают чаще у больных с трахеостомией, выполненной до радикального оперативного лечения. Кроме того, воспалительные изменения мягких тканей, нередко, приводят к рубцовому сужению трахеостомы, коррекция которой требует повторного хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1.Амиралиев Н.М. Рак гортани. Баку: Азернешр,2002, 11с; 2. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. - Русский мед. журнал, 1999, №1; 3.Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Инфекция в онкологии «энциклопедия клинической онкологии» /Под ред. Давыдова М.И. М.: ООО «РЛС-2004», 2004, 883с.; 4.Огольцова Е.С. Злокачественные опухоли верхних дыхательных путей. М.: Медицина, 1984, 146с.; 5.Любаев В.Л., Таболинская Т.Д. Злокачественные новообразования головы и шеи «энциклопедия клинической онкологии» /Под ред. Давыдова М.И. М.: ООО «РЛС-2004», 2004, 159с.; 6.Пачес А.И., Ольшанский В.О., Любаев В.Л. и др. Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани. М.: Медицина, 1988, 162с.; 7.Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000, 346с.; 7.Чернов Н.В., Клочихин А.Л. – Мат-лы VI Всерос. съезда онкологов. М., 2005, т.1, с.111-112; 8.Чернов Н.В., Клочихин А.Л., Марков Г.И. - Вестник оториноларингологии, 2005, №2, с.52-54; 9.Ehrenkrantz N. – Infect. Control. Hosp. Epidemiol., 1993, v.14, p.99-106; 10.Taylor E. – Eur. J. Surg., 1997, v.163, Suppl.578, p.5-9.

S u m m a r y

INFLUENCE OF PREVIOUSLY TRACHEOSTOMY TO HEALING OF AN OPERATIONAL WOUND FOR LARYNGECTOMY

J.Aliyev, E.Iskenderov, N.Quliyev

As a result of the carried out research it has been established, that previously performed tracheostomy negatively influences to healing of an operational wound after laryngectomy. Local postoperative complications arise more often at patients with tracheostomy, executed up to radical operative treatment. Besides inflammatory changes of soft tissues quite often result in cicatricial tracheostomy stenosis correction of which demands repeated surgical intervention.

* * *

YÜKSƏK DOZA GÜCÜNÜN TƏTBİQİ İLƏ UŞAQLIQ BOYNU XƏRÇƏNGİNİN MÜŞTƏRƏK ŞÜA MÜALİCƏSİ

N.M.Əsgərov, E.H.Quliyev, R.S.Zeynalov, N.R.Dadaşova

Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.

Uşaqliq boynu xərcəngi geniş profilaktik tədbirlər, sitoloji skrinqlər, displaziya və preinvaziv xərcənglərin vaxtında müalicəsi ilə əlaqədar olaraq 20-ci əsrin sonunda azalmağa meyilli olmuşdur. Buna baxmayaraq xəstələnmə göstəricisi yenə də yüksək olaraq qalır və qadın cinsi orqanlarının onkoloji xəstəliklərinin 90-92% təşkil edir. Uşaqliq boynu xərcəngi ilə xəstələrin müalicəsində şüa terapiyası müstəqil və ya kombinə olunmuş müalicənin komponenti kimi 90% hallarda istifadə olunur.

1-2a mərhələli proseslərdə müştərək şüa müalicəsi digər müalicə metodları ilə yanaşı seçim metodu olduğu halda, 2b-3 mərhələli xəstələrdə nəinki əsas, hətta yeganə müalicə metodu olaraq qalır.

Hal-hazırda xarici ölkələr və MDB məkanında yeni texniki vasitələrin tətbiqi və metodiki baxışların təkmilləşməsi nəticəsində kontakt şüa müalicəsi köklü dəyişikliklərə məruz qalır. Belə ki, radioaktiv şüa mənbələrinin ardıcıl yeridilməsinin təkmilləşdirilməsi, yeni radionuklidlərin istehsalı qısa müddət ərzində yüksək dozaları müəyyən həcimdə toxumalara çatdırmağa imkan verir. Avtomatik distansion idarəetmə və yüksək müdafiə qabiliyyəti xəstə və tibb personalının radiasiya təhlükəsizliyini tam təmin edir. Bununla yanaşı qeyd etmək lazımdır ki, 40-75% xəstələrdə xəstəliyin 3-4-cü mərhələsi təyin edilir. Baxmayaraq ki, şüa müalicəsinin təkmilləşdirilməsi yaşama göstəricilərini xeyli artırmışdır, lakin dozaların prosesin yerli yayılmasından asılı olaraq qaldırılması şüa fəsadlarına gətirib çıxarır. Bununla əlaqədar olaraq, başqa perspektiv metodlardan biri də kimyəvi dərman müalicəsinin şüa terapiyası ilə birlikdə tətbiqidir. Kimyəvi dərman müalicəsi DNK-nın reparasiya mexanizmlərini pozaraq şiş hüceyrələrinin şüa zədələnmələrini gücləndirir, onları sinxronizasiya edərək şüa müalicəsinə həssas hüceyrə tsikli fazasına salır və şüaya radiorezistent hüceyrələri məhv edir. Bununla yanaşı kimyəvi dərman müalicəsi uzaq metastazlara da təsir göstərir.

Deyilənləri nəzərə alaraq, 2005-2006 illərdə Azərbaycan Respublikası SN MOM-un şüa müalicəsi şöbəsinə Respublikada ilk dəfə yüksək doza gücü ilə işləyən **qamma-med-plus** (HDR-Ir192) braxioterapiya aparatının tətbiqi ilə 89 uşaqlıq boynu xərçəngi ilə xəstəyə müştərək şüa müalicəsi aparılmışdır. Distansion şüa müalicəsi isə ROKUS-M və **Teraqam** aparatlarında verilmişdir.

Xəstələr əsasən 26-60 yaş həddində olmuş, onlardan 12 (13,4%) nəfərində yüksək differensasiyalı, 33 (37%) – orta differensasiyalı, 40 (45%) - aşağı differensasiyalı yastı epitel xərçəngi təyin edilmişdir. Xəstələrin 4 (4,5%) nəfərində isə adenokarsinoma müşahidə olunmuşdur.

Müştərək şüa müalicəsi 1-2a mərhələ ilə 3 (3,3%) cərrahi əməliyyatdan imtina edən, 2b mərhələ ilə 20 (22,4%) və 3-cü mərhələ ilə 66 (74%) xəstəyə aparılmışdır.

Xəstələrə distansion şüa müalicəsi BMD-2 Qr olmaqla CMD A və B nöqtəsinə 20-30 Qr verildikdən sonra boşluq daxili braxioterapiya aparılmışdır. Braxioterapiya yüksək doza gücü ilə həftədə bir dəfə A nöqtəsinə 7,5 Qr olmaqla CMD 30 Qr (45 Qr izoeffektə görə) verilmişdir. Braxioterapiya aparılmadığı günlərdə B nöqtəsinə distansion şüa müalicəsi davam etdirilmişdir (40-44 Qr).

Xəstəliyin 3-cü mərhələsi ilə müraciət edən xəstələr (66 xəstə) müalicə metodundan asılı olaraq 2 qrupa ayrılmışlar. 1-ci qrupa daxil olan 42 (63,6%) xəstəyə yalnız müştərək şüa müalicəsi aparılmışdır. 2-ci qrupa daxil olan 24 (36,3%) xəstəyə isə müştərək şüa müalicəsi ilə birlikdə həftədə bir dəfə 50 mq/m² dozada vena daxili sisplatin preparatı vurulmuşdur.

Aparılan müalicənin ilkin nəticələrinə görə xəstələrin 87(97,8%) nəfərində şiş prosesinin tam və hissəvi regressiyası qeydə alınmışdır. 2 (2,2%) xəstədə müalicə dövründə şiş prosesinin progressivləşməsi müşahidə olunmuşdur. Göstərmək lazımdır ki, bu xəstələrdə xəstəliyin 3-cü b mərhələsi təyin olunmuş və onlar 1-ci qrupa daxil edilmişlər, yəni müştərək şüa müalicəsi almışlar. Xəstələrin 39 (43,8%) nəfərində şüa epidermit, 9 (16,1%) nəfərində şüa sistiti və 18 (20,2%) nəfərində isə şüa rektiti aşkar edilmişdir.

Bununla yanaşı qeyd etmək lazımdır ki, kimyəvi dərman müalicəsi zamanı xəstələrin 14 (58,3%) nəfərində ürəkbulanma və qusma halları müşahidə olunsada bu medikamentoz yolla aradan qaldırılmış və müalicə başa çatdırılmışdır.

Elmi tədqiqat işi davam etdirilir.

S u m m a r y

THE COMBINED RADIOTHERAPY OF COLLI UTERI CANCER BY HIGH DOSE REJIMEN APPLYING

N.Asgerov, E.Guliyev, R.Zeynalov, N.Dadashova

The preliminary results of combined radiotherapy of 89 patients with cancer of colli uteri were analysed. All patients were divided into 2 groups: I group - 56 patients to whom only combined radiotherapy (distant gammatherapy in summary dose 40-44 Gr and brachytherapy in summary dose 30 Gr what conforms 45 Gr by isoeffect) was given; II group - 33 patient to whom combined radiotherapy with chemotherapy (cysplatin 50 mg/m² ones per week during 6 weeks) were given. The preliminary results of treatment reveal partial regression of tumor at 87 (97,8%) patients. Our achievements show that applying of combined radiotherapy at such kind of patients is very perspective and it is strongly recommend to continue researches in this field.

* * *

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ ЦИСТЭКТОМИЮ

*С.Б.Имамвердиев, Э.Н.Эфендиев, А.Ф.Ахадов
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Одним из основных критериев оценки качества любого оперативного лечения является количество возникающих после него осложнений. Само по себе наличие осложнений после такой сложной операции, как радикальная цистэктомия (РЦ), проводимой по поводу такой тяжелой патологии, как рак мочевого пузыря (РМП), не редкость. Интерес представляет клиническая

оценка осложнений: их этиопатогенез, локализация, время возникновения, отношение к основному или сопутствующему заболеваниям и т.д. Осложнения, возникающие после цистэктомии, изучались на всех этапах исторического развития хирургии опухолей мочевого пузыря. Это объясняется тем, что правильная интерпретация данных, полученных в ходе клинического разбора осложнений, позволяет предотвратить их последующее возникновение, что в итоге улучшает качество и результаты самого оперативного лечения.

За период с 1990 по 2005 годы на клинической базе кафедры урологии – ЦББ им. М.Н.Кадырлы было произведено 64 РЦ по поводу РМП в стадии T₂-T₄. Из них мужчин было 57 (89%), женщин – 7 (11%), средний возраст больных составил 56 лет.

У некоторых из оперированных нами больных в послеоперационном периоде развился ряд осложнений. Характер имевших место осложнений в зависимости от времени возникновения и способа деривации мочи представлен в таблице.

Таблица. Характер осложнений у больных, перенесших РЦ

| Характер осложнений | | Виды деривации мочи | | | итого |
|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------|--|---|-------|
| Ранние | Поздние | УКНС (52 б-х) | Операция Mainz- Pouch 2 (6 б-х) | УСС по Имамвер- диеву С. (6 б-х) | |
| Острый пиелонефрит | | 11 | 2 | 2 | 15 |
| Парез кишечника | | 2 | 3 | 2 | 7 |
| Нагноение раны | | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Длительная лимфорея из ложа МП | | 6 | 2 | 2 | 10 |
| Тромбэмболия легочной артерии | | 1 | | | 1 |
| | Послеоперационная грыжа | 2 | | | 2 |
| | Сужение устья пересеченного мочка | 1 | | | 1 |
| | Органическая импотенция | 30 | 5 | 4 | 39 |
| | Хронический пиелонефрит | 10 | 2 | 3 | 15 |

Наиболее частым осложнением раннего и позднего послеоперационного периода был пиелонефрит - 30 больных (46,3%). В процентном отношении, чаще всего, он наблюдался у тех больных, которым методом деривации мочи было выбрано ее отведение в кишечник. Это объясняется постоянным контактом мочеточников с микрофлорой кишечника, а в случаях уретерокутанеостомии - контактом с внешней средой. В этой связи, очевидна необходимость более тщательного проведения послеоперационной антибактериальной терапии и ее регулярное курсовое повторение в более поздние сроки.

Парез кишечника, хотя и является относительно частым спутником раннего послеоперационного периода больных, перенесших РЦ с реимплантацией мочеточников в кишечник, обычно быстро проходил на фоне зондирования желудка и ретроградной интубации кишечника.

Наличие длительной лимфореи из ложа мочевого пузыря после РЦ не зависело от метода деривации мочи и объяснялось обширностью операционной раны и высокой травматичностью операции.

Самым частым, по мнению многих авторов, осложнением позднего послеоперационного периода у мужчин, перенесших РЦ, является органическая импотенция. В наших наблюдениях она встречалась у 39 (71%) больных мужчин.

Появление импотенции объясняется целым рядом причин, среди которых основными являются: интраоперационная перевязка внутренних подвздошных артерий, пересечение сосудисто-нервного пучка полового члена, удаление простаты и семенных пузырьков.

У одного больного (1,5%) в позднем послеоперационном периоде развилось сужение пере-саженного на кожу устья мочеточника. Этому больному была произведена операция – Реуретерокутанеостомия.

Один больной (1,5%) в первые сутки после РЦ с уретерокутанеостомией умер от тромбоэмболии легочной артерии.

Полученные данные свидетельствует о том что, несмотря на высокий уровень развития хирургии, в целом, и онкоурологии, в частности, количество осложнений после РЦ все еще остается значимым. Все это стимулирует хирургов не останавливать поиск наиболее необходимых методов лечения данного заболевания.

S u m m a r y

COMPLICATION AFTER RADICAL CYCTECTOMY FOR BLADDER CANCER

S.Imamverdiyev, E.Efendiyev, A.Ahadov

The main purpose in our research consists of carrying out radical cyctectomy operations and studying their results exactly when any instruction arises on the basis of “Tumor of bladder” diagnosis in our practice. Research material consists of 64 patients operated with illness of “radical cyctectomy” in the “Bladder tumor” during 1990-2005.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Д.А.Алиев, М.К.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, В.С.Ватанха
Национальный центр онкологии, г.Баку

Современная противоопухолевая терапия, основанная на применении высоких доз цитостатических препаратов, наряду с высокой эффективностью, характеризуется неизбежным развитием проявлений побочного токсического влияния на различные функциональные системы и органы [6].

Одним из таких органов является печень, выполняющая исключительно важную роль в обмене веществ. Токсическое действие цитостатических препаратов на печень приводит к повреждению клеток паренхимы органа и развитию внутripеченочного холестаза (застой желчи в протоках печени). Оно проявляется в виде повышения концентрации билирубина в крови и активности "печеночных" ферментов в сыворотке крови и др. [7].

Развитие токсического поражения печени в процессе проведения циклов противоопухолевой терапии вынуждает врача сократить дозы вводимых препаратов, что снижает эффективность лечения. Выраженное поражение печени в этих случаях, нередко, становится причиной даже прекращения противоопухолевого лечения [3].

В силу этого, эффективная коррекция токсического поражения печени, развивающегося в процессе противоопухолевой терапии больных, является одной из актуальных задач современной онкологии.

С этой целью нашли применение некоторые гепатотропные лекарственные препараты: эссенциале, карсил, силимарин, зиксорин и др. [4]. Однако, их реальное "защитное" (в отношении печени) действие не подтверждено и возможности гепатопротекторной терапии в онкологии все еще остаются весьма ограниченными.

Мы предприняли исследование для выяснения возможности применения для коррекции токсического воздействия противоопухолевой терапии на печень лекарственного препарата "урсофальк" на основе урсодексихоловой кислоты.

Урсодекзоксихоловая кислота как лекарственный препарат используется в клинической практике в качестве желчегонного средства [4,5]. Однако, судя по всему, препарат до сих пор в онкологии, практически, не применялся.

За последние годы было установлено, что, помимо желчегонного действия, урсодезоксихолевая кислота обладает и рядом других фармакологических действий, а именно: мембраностабилизирующим, цитопротективным, иммуномодулирующим и антиапоптотическим [2,8,9,10].

Возможность коррекции печеночной токсичности была исследована нами в группе из 20 больных раком молочной железы с отдаленными метастазами, получавших химиотерапию по программе "таксол + цисплатин", отличающейся выраженным токсическим воздействием на печень. Эти больные ежедневно принимали таблетки "урсофальк" в суточной дозе 500 мг. Прием урсофалька начинали за 3 дня до начала химиотерапии и продолжали до последнего дня ее проведения. Контрольная группа включала 20 больных раком молочной железы с отдаленными метастазами, получавших химиотерапию по той же программе, но не принимавших "урсофальк".

Полученные результаты показали, что в группах больных, принимавших "урсофальк", и больных, не принимавших его, в момент завершения химиотерапии частота регистрации биохимических показателей повреждения печени составила: а) повышение уровня билирубинемии - $70,0 \pm 10,2\%$ и $30,0 \pm 10,2\%$, соответственно ($p < 0,05$); б) повышение активности аланин-аминотрансферазы (АлАТ) - $85,0 \pm 8,0\%$ и $45,0 \pm 11,1\%$, соответственно ($p < 0,01$); в) повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) - $50,0 \pm 11,2\%$ и $15,0 \pm 8,0\%$, соответственно ($p < 0,05$).

Далее мы сопоставили выраженность биохимических признаков поражения печени у больных, принимавших и не принимавших "урсофальк". Такое сопоставление показало, что у первых и у вторых частота выраженных изменений (III-IV степени) отмечалась: а) повышение билирубинемии более, чем в 2 раза - у 7 из 14 (50%) и у 1 из 6 (15%), соответственно; б) повышение активности АлАТ более, чем в 2 раза - у 10 из 17 (58,8%) и 1 из 9 (11,1%); в) повышение активности ЩФ более, чем в 2 раза - у 4 из 10 (40%) и ни у одного из 3 (0%), соответственно.

Аналогичные данные были получены при осуществлении коррекции гепатотоксичности химиотерапии по программам, включающим препараты платины, у 20 больных лимфомами.

Таким образом, очевидно, что прием "урсофалька" обеспечил значительное снижение частоты регистрации и выраженности гепатотоксичности противоопухолевой химиотерапии у онкологических больных (раком молочной железы и лимфомами) [1].

Это означало, что такие лекарственные препараты, как урсофальк, урсосан и урсобил, пригодны для клинического применения для ослабления токсического воздействия на печень, оказываемого противоопухолевыми препаратами при лечении онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Алиев Д.А., Гиясбейли С.Р., Мамедов М.К. и др. - Патент Азербайджанской Республики на изобретение №120060051 (15.05.2006);
- 2.Диевстаг Э., Гончарова Н.И. - Биомедицина, 2003, №2, с.29-30;
- 3.Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. - В кн.: Энциклопедия клинической онкологии /Под ред.М.И.Давыдова. М: РЛС, 2004, с.924-931;
- 4.Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов. СПб.: ВМА, 2006, 80с.;
- 5.Справочник лекарственных препаратов Видаля. М.: РЛС, 2005;
- 6.Химиотерапия опухолевых заболеваний /Под ред. Н.И.Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2005, 704с;
- 7.Comprehensive clinical hepatology /Eds.B.Bacon et al. 2-nd ed. Philadelphia: Elsevier Ltd, 2006, 792p.;
- 8.Kadyrova A., Dadasheva A., Mamedov M. - In: Abstr. Int. Falk Symp. 157. Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune. Freiburg, 2006, p.87;
- 9.Mamedov M., Dadasheva A., Kadyrova A. - Ibid., p.125;
- 10.Volker F. Ursolfalk: cholestatic liver diseases. Munchen, 2004, p.28-32.

S u m m a r y

APPLICATION OF URSODEOXYCHOLIC ACID AS A MEAN FOR CORRECTION OF TOXIC DAMAGE OF THE LIVER DUE TO ANTITUMOR CHEMOTHERAPY

J.Aliyev, M.Mamedov, S.Giyasbeyli, V.Vatankhah

Authors carried out the clinical trial for determination the possibility of Ursodeoxycholic acid application for correction of hepatotoxic side-effects of antitumor chemotherapy at women with breast cancer and patients with lymphomas.

Results of the observation demonstrated that application Ursodeoxycholic acid in the form of Ursolfalk provided reducing of frequency and severity of hepatotoxic side-effects of antitumor chemotherapy at patients with breast cancer and with lymphomas.

RETROPERİTONEAL ŞVANNOMA: DİAQNOSTİKA, MÜALİCƏ VƏ PROQNOZ

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

Şvannoma sinir lifinin şvan qişasından inkişaf edən şiş toxumasıdır və bu şiş formasının müxtəlif lokalizasiya formalarına rast gəlinir. Şvannoma (neyrolemmoma yaxud neyrofibroma) xüsusilə retroperitoneal yerləşməyə malik solitar şiş toxumasıdır. Bu şiş ya periferial sinir qişasından və yaxud simpatik sinir lifinin qişasından inkişaf edə bilər. Şvannoma patohistoloji olaraq xoş- və bədxassəli ola bilər.

Retroperitoneal lokalizasiyalı şvannoma digər retroperitoneal şişlərlə müqayisədə çox nadir təsadüf olunan şişlər qrupuna daxildir və ümumi retroperitoneal şişlərin 0,5-1,2% təşkil edir, xüsusilə gənclər arasında və yaxud orta yaş qrupunda müşahidə edilir və adətən simptomuz gedışata malikdir. USM (ultrasəs müayinə) şvannomanın diaqnostikasında yüksək həssaslıqdan kənardır. KT və MRT müayinələrində isə şiş toxumasında olan sistik və nekrotik sahələr şvannomanın diaqnostikasında həlledici məqamlar hesab edilir. Ancaq USM, KT və MRT müayinələri şvannomanın patomorfoloji xüsusiyyətlərini aşkarlaya bilmir. Bu məsələ cərrahi əməliyyatın gedışatında və sonrakı histoloji müayinədə dəqiqliklə araşdırılır [1].

İmmunohistokimyəvi müayinə vasitəsilə şvannoma diaqnozunun təstiqində bir neçə faktoru aşkarlamaq lazımdır: S-100 protein, 4-cü kollogen tip, laminin faktoru, sinir reseptoru inkişaf faktoru, CD 57, qlial-fibrilyar turşu protein [4].

Tədqiqat materialına daxil olan 29 retroperitoneal şiş hadisəsi 8 il müddəində qeydə alınmışdır. 29 xəstədən yalnız birində retroperitoneal şvannoma (3,4%) diaqnozu təstiq edilib və digər xəstələrdə isə histoloji cəhətdən müxtəlif növ retroperitoneal şişlər müəyyən edilmişdir [3].

Yaponiya tibb elmində (yaponiya əhalisi arasında) bu vaxta qədər 113 xoşxassəli və 55 bədxassəli retroperitoneal şvannoma hadisəsi qeydə alınıb. Histoloji olaraq xoşxassəli retroperitoneal şvannomanın iki əsas tipi mövcuddur – Antoni A və B. Eyni zamanda yaxın müşahidə dövründə bir xəstədə xoşxassəli, digər xəstədə isə - bədxassəli retroperitoneal şvannoma hadisəsi qeydə alınıb. Bunlardan birində 13 aydan sonra lokal residiv, digərində isə - 17 aydan sonra distant metastaz müşahidə edilmişdir [5].

Retroperitoneal şvannoma çox nadir müşahidə edilən şişdir və müşahidədə olan bir xəstədə patohistoloji və immunohistokimyəvi müayinələr vasitəsilə Antoni-B variant retroperitoneal şvannoma diaqnozu verifikasiya edildi. Qeyd etməliyə ki, birincili xoşxassəli retroperitoneal şvannoma da, yaşama göstəricisi baxımından həyat keyfiyyəti çox yüksəkdir [2].

Tam radikal götürülməmiş xoşxassəli retroperitoneal şvannoma kütləsi gələcəkdə 10% halda residiv şiş mənbəyi olur [6].

Retroperitoneal şvannomanın vaginal divara təmas edən çox nadir bir formasına görə laparotomiya kəsiyi ilə texniki çətinlik şəraitində şiş radikal olaraq orqanizmdən xaric edilib. Patohistoloji və immunohistokimyəvi müayinələr vasitəsilə son diaqnoz müəyyən edilib – xoşxassəli retroperitoneal şvannoma. Əməliyyatdan sonrakı dövr 18 ay olsa da heç bir residiv şiş aşkar edilməmişdir [7].

Praktikamızda çox nadir təsadüf etdiyimiz retroperitoneal şvannoma diaqnozlu bir xəstə haqda tibbi məlumat:

25 yaşlı (1980 təvəllüd), kişi, klinikamıza 14.02.05 tarixində sağ bel nahiyəsindən olan vaxtaşırı küt ağrı şikayəti ilə müraciət etmişdir.

Xəstədə aşağıdakı müayinələr aparılmışdır:

- 1) qanın ümumi analizi - qan qrupu – 3⁺, Hb- 110 q/l, eritrosit- 3,7 10¹²/l, leykosit- 7,0 10⁹/l – EÇS – 10 mm/saat , rəng göstəricisi – 0,9;
- 2) qanın biokimyəvi analizi – ümumi bilirubin – 10,6 mkmol/l, kreatnin – 70 mkmol/l, qalıq azot – 22,1 mmol/l, qlükoza – 5,4 mmol/l, total zülal – 65 q/l ALT – 18, AST – 10;
- 3) sidiyin ümumi analizi – xüsusi çəkisi – 1012, şəkər – yoxdur, zülal – yoxdur, yastı epitel – tək-tək g/s, lekosit – 1-2 g/s, duzlar – tək-tək oksalat kristalları;
- 4) döş qəfəsi üzvlərinin rentgenoskopiyası – bütün göstəricilər normaldır;
- 5) USM: sol böyrək 11,3x4,9 sm, KLS və digər göstəricilər normaldır. Sağ böyrək- 11,5x4,9 sm ölçülərində, KLS – genişləniş, daş yoxdur, aşağı qütbə 11,3x7,1 sm ölçüsündə, kənarları aydın strukturlu, toxuma mənşəli olan hiperexogen exotörəmə qeyd olunur. Kənarı tərəfdə böyrək deformasiya

olunub, parenxima qalınlaşıb, paraaortal limfa düyünləri böyüməyib. Digər orqan və sistemlər normaldır;

6) KT (kompyuter tomoqrafiya): sağ böyrəkdə 2-ci dərəcə hidronefroz, qarın boşluğunda sağda para-vertebral yerləşmiş (retroperitoneal) L1-L2 disk aralığı lokalizasiyasında noral foramenə uzanan, düzgün konturlu, solid kütlə və kütlə içərisində aşağı amplitudlu arterial axımlar qeyd olunur (Şvannoma?). Digər orqan və sistemlər normal görüntüdədir.

Aparılan müayinələr əsasında «retroperitoneal şvannoma» diaqnozu düşünüldü və ümumi endotraxeal narkoz vasitəsi ilə peritonarxası sahənin törəməsinin çıxarılması əməliyyatı qərara alındı. 15.02.05 tarixində «sağ peritonarxası sahənin törəməsinin – (şvannoma?) çıxarılması» əməliyyatı icra edildi: intubasion narkoz altında 11 qabırğaarası kəsik ilə peritonarxası sahə açıldı. İntraoperasion təftiş zamanı sağ böyrəyin aşağı qütbü səviyyəsində lokalizasiya olunan, sağ sidik axarının keçiriciliyini qismən pozan, 12x7 sm ölçülərində olan, aydın kapsulyasya olunan və ətraf toxumalara tam intim bityşmələri aşkar edilməyən (xüsusilə sağ böyrək və sidik axarına), yumşaq konsistensiyalı və kiçik kistoz boşluqlara malik olan törəmə müəyyən edildi. Şiş kütləsi ətraf toxumalardan (sağ böyrəyin ətraf piy toxuması, sağ sidik axarı, belin arxa qrup əzələləri) soyularaq sərbəst vəziyyətə gətirildi. Qeyd etməli ki, şişin mobilizasiyası zamanı şiş kütləsinin arxa bel əzələsinin sinirindən inkişaf etdiyi aşkar edildi (KT müayinəsinin və intraoperasion təftişin birgə nəticəsi olaraq belə düşünüldü). Beləliklə, şiş kütləsi kapsulyar formada tam radikal xaric edildi (şiş toxumasının ətraf toxumalarına yayılması maksimum səviyyədə məhdudlaşdırıldı). Hemostaz.

Əməliyyatdan sonra aparılmış qanın ümumi və biokimyəvi analizlərində aşağıdakı nəticələr müəyyən edilmişdir:

1) qanın ümumi analizi - Hb- 100 q/l, Eritrosit- 3,5 $10^{12}/l$, Leykosit- 14,5 $10^9/l$ – EÇS – 17 mm/saat , rəng göstəricisi – 0,9;

2) qanın biokimyəvi analizi – total bilirubin – 15,4 mkmol/l, kreatnin – 79 mkmol/l, qalıq azot – 23 mmol/l, qlükoza – 5,5 mmol/l, total zülal – 69 q/l;

Müalicənin əsas keyfiyyət göstəricisi kimi patohistoloji müayinənin nəticəsi mühüm hesab edilə bilər: retroperitoneal kombinə olunmuş neyrofibroma və neyrolemmoma (şvannoma); neyrolemmomanın üstün (qarışıq) variantı; yüksək subkapsulyar artımla; az saylı «Verokai cisimləri» tapılıb; atipiyasız.

Əməliyyatdan sonrakı keçən yaxın müddət fəsadsız keçib, hal-hazırda xəstə dinamik tibbi müşahidədədir və əməliyyatdan sonrakı həyatın yaşam keyfiyyətini (proqnoz) öyrənmək üçün ildə bir dəfə olmaq üzrə xəstənin rentgenoloji tibbi müayinədən (KT və yaxud MRT) keçməsi planlaşdırılıb.

Yekun nəticə kimi retroperitoneal şvannoma düşünülmən hər bir halda, aşağıdakı məqamlara diqqət artırmaq lazımdır:

- xəstədən toplanılan anamnestik məlumatlar və aparılan retgenoloji müayinələrin (KT və yaxud MRT) nəticələrini dəqiq təhlil etməli /differensial olaraq/;

- cərrahi müdaxilə zamanı seçilmiş cərrahi müalicə növünün xəstənin yüksək səviyyədə gələcək yaşam həyatı üçün səmərəliliyi diqqət önünə alınmalı;

- əməliyyat zamanı götürülmüş preparatın patohistoloji müayinəsi (lazım gələrsə immunohistokimyəvi) yüksək ixtisaslı mütəxəssis tərəfindən aparılmalı: şvannomanın xoş (Antoni A və B variantları üzrə) və yaxud bədxassəliliyi dəqiq araşdırılmalı;

- xoşxassəli retroperitoneal şvannoma olan halda, 10% - lik lokal residivi nəzərə alaraq əməliyyatdan sonrakı keçən hər il ərzində bir dəfə olmaq üzrə KT yaxud MRT (maqnit rezonans tomoqrafiya) müayinəsindən keçməli;

- bədxassəli retroperitoneal şvannoma olan halda, qısa bir müddət ərzində ola biləcək residiv və yaxud metastazı nəzərə alaraq, əməliyyatdan sonrakı keçən hər il ərzində iki dəfə olmaq üzrə KT yaxud MRT müayinəsindən keçməli;

- residiv xoşxassəli retroperitoneal şvannoma aşkar edilərsə, cərrahi yolla ləğv edilməli, götürülmüş preparat təkrar histoloji yaxud immunohistokimyəvi müayinələrdən keçirilməli və xəstə həyatı yenidən diqqətlə dinamik müşahidədə olmalı;

- residiv bədxassəli retroperitoneal şvannoma və yaxud metastaz aşkar edilərsə, cərrahi yolla residiv və yaxud metastaz ləğv edilməli, götürülmüş preparat yenidən histoloji yaxud immunohistokimyəvi müayinələrdən keçirilməli və xəstə yenidən dinamik müşahidədə olmalı.

ƏDƏBİYYAT

1.Arshad S., Girish D., Prashant B. – J. Clin. Ultrasound., 1993, v.21, p.309-312; 2.Ben M., Hacri M., Ben A. – Ann. Urol., Paris, 2001, v.35, №5, p.270-272; 3.Dianysios V. - School of Medicine, University of Athens, Athnes, Greece. Oncol.,

1998, v.68, p.30-33; 4.Laskin, William B., Fetsch John F. – Amer. J. of surg. Pathology, 2005, v.29, №1, p.39-51; 5.Miyagi T., Shimamura M., Rin S. et al. Retroperitoneal schwannoma: a report of two cases and review of the literature. Hinyokika Kyo, 1986, v.32, №2, p.207-214; 6.Park B., Lee S., Kim D. et al. – J. Urol., 2002, v.43, №12, p.1096-1099; 7.Takafumi Inoue, Hidenori Kafo. - Jap. J. Oncol., 1998, p.45-49.

S u m m a r y

RETROPERITONEAL SCHWANNOMA: DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS

S.İmamverdiev, R.Huseynzade

Retroperitoneal schwannoma (RShw) account for 05-1,2% of retroperitoneal tumors . RShw is a rare tumor originating in the neural sheath and this tumor is a primary neural benign tumor with a good prognosis. We have reported only about one case in the RShw. Case: He is 25 (patient name is Ə.T) came to our hospital in 14.02.05 with right renal pain. a USGa scan showed a 11,3x7,1 cm retroperitoneal mass and KT scan showed a 12x6,5 cm retroperitoneal tumor (schwannoma?). We removed RShw. Patohistology result: benign schwannoma.

* * *

ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С У ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ г.БАКУ И У БОЛЬНЫХ, НАХОДИВШИХСЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОМ И ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРАХ

М.К.Мамедов, А.А.Рагимов, Р.К.Таги-заде, Н.А.Алиева

*Национальный центр онкологии; НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова;
НИИ клинической медицины им. акад. М.Топчибашева, г.Баку*

За последние годы в Азербайджане был проведен ряд сероэпидемиологических исследований, продемонстрировавших факт достаточно интенсивной циркуляции среди населения вирусов гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) [1,2,3].

За этот период был установлен целый ряд особенностей распространения этих инфекций среди взрослых и детей. В то же время, до сих пор не дана вирусологическая характеристика штаммам ВГВ и ВГС, идентифицированным у жителей нашей страны. Между тем, наличие соответствующей информации о популяции этих вирусов, циркулирующих на территории Азербайджана, представляет не только "чисто" научный интерес, но имеет и немаловажное практическое значение.

Это обстоятельство побудило нас осуществить исследование, результаты которого позволили ли бы составить хотя бы общее представление о популяциях названных выше вирусов, инфицировавших жителей нашей страны.

С этой целью мы подвергли более детальному серологическому и молекулярному исследованию образцы сывороток, в которых были выявлены специфические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС. Эти сыворотки были получены у 3 групп жителей Азербайджана: 1-я группа – безвозмездные доноры крови, являющиеся представителями здорового взрослого населения в возрастной группе 18-60 лет; 2-я группа - онкологические больные и 3-я группа - больные с хирургической патологией, находившиеся в крупном многопрофильном стационаре.

Часть серологических исследований и все молекулярные исследования были выполнены при участии А.П.Решетниковой (Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского), которой мы выражаем свою искреннюю благодарность.

Ниже мы последовательно приведем данные, отражающие некоторые вирусологические особенности популяций ВГВ и ВГС.

В вирусологическом отношении основная характеристика ВГВ-инфекции может быть сведена к определению: 1) принадлежности ВГВ к "дикому" (HBeAg-позитивному и HBsAg-позитивному) типу или мутантным вариантам и 2) субтиповой принадлежность ВГВ.

С учетом этого обстоятельства нами были повторно серологически исследованы HBsAg-позитивные сыворотки, полученные у 52 безвозмездных доноров, у 96 онкологических больных и у 92 хирургических больных.

Первоначально эти сыворотки были исследованы на наличие в них HBeAg или антител к нему (anti-HBe), а также на наличие в них суммарных антител к HBcAg (anti-HBc).

В сыворотках крови доноров HBeAg или anti-HBe не были выявлены в 13,5% случаях. Суммарные anti-HBc в этих же сыворотках не были выявлены в 3 / 5,8% случаев.

В сыворотках онкологических больных HBeAg/anti-HBe и суммарные anti-HBc отсутствовали в 16,7% и 6,3% случаев, соответственно.

В сыворотках крови, полученных у хирургических больных, HBeAg и anti-HBe не были выявлены в 16,3% HBsAg-положительных сывороток, а суммарные anti-HBc в этих же сыворотках не были выявлены в 5,4% случаев.

Обобщив эти данные, мы подсчитали, что среди всех исследованных нами 240 HBsAg-положительных сывороток HBeAg/anti-HBe и суммарные anti-HBc отсутствовали в 15,8% и 5,8% случаев, соответственно. Это означало, что более, чем в 20% случаев ВГВ-инфекция была вызвана мутантными вирусами: в 15,8% случаев - вирусом, дефектным по экспрессии HBeAg, а в 5,8% случаев - вирусом, дефектным по экспрессии HBcAg. Последний, как известно, прежде именованный ВГВ 2-го типа, циркулирует на всех континентах, вызывая до 10% всех случаев ВГВ-инфекции.

Далее с помощью иммуноферментной тест-системы с соответствующими диагностикумами нами был определен субтиповой состав ВГВ, идентифицированных в указанных выше HBsAg-положительных сыворотках.

Согласно полученным результатам, выявленные антигены ВГВ относились только к одному из двух субтипов вируса: в абсолютном большинстве случаев - к субтипу "ay" (94,2%) и существенно реже (5,8%) - к субтипу "ad". Эти показатели составили: для сывороток доноров - 94,2% и 5,8%; для сывороток онкологических больных - 94,8% и 5,2% и для сывороток хирургических больных - 93,5% и 6,5%, соответственно. Такое соотношение хорошо согласовалось с имеющимися в литературе, отражающими субтиповой состав популяции ВГВ, который циркулирует в Передней Азии [4].

Осуществленная нами вирусологическая характеристика изолятов ВГС ограничилась определением принадлежности последнего к тому или иному генотипу. Для этого была использована обратнo-транскриптазная полимеразная цепная реакция (RT-PCR), воспроизводимая с типовыми праймерами, идентифицирующими основные генотипы ВГС.

Первоначально с помощью качественной RT-PCR нами были исследованы серопозитивные в отношении ВГС сыворотки, полученные у 70 безвозмездных доноров, у 145 онкологических больных и у 136 хирургических больных.

Согласно полученным результатам, РНК ВГС присутствовали в 43 (61,4%) сыворотках крови доноров, в 123 (84,9%) сыворотках крови онкологических больных и в 108 (79,4%) сыворотках больных с хирургической патологией.

Это означало, что в тех случаях, когда при молекулярном исследовании был получен отрицательный результат, имело место либо присутствие в сыворотках антител к ВГС, имеющих анамнестическое происхождение, либо уровень вирусной "нагрузки" был ниже порога чувствительности использованной нами тест-системы.

При повторном молекулярном исследовании ВГС-положительных сывороток, проведенном для определения генотипической принадлежности содержащихся в них вирусов, было установлено, что во всех сыворотках ВГС относился к одному только из трех генотипов: "1b", "3" и "2". При этом, среди всех 274 исследованных сывороток ВГС относился: к генотипу "1b" - в 64,2%, к генотипу "3" - в 25,5% и к генотипу "2" - в 10,2% случаев.

Частота выявления этих генотипов ВГС составила: для сывороток доноров - 65,1%, 23,3% и 11,6%, для сывороток онкологических больных - 66,7%, 22,8% и 10,6% и для сывороток хирургических больных - 61,1%, 29,6% и 9,3%, соответственно.

Здесь же следует отметить, что факт превалирования генотипа 1b и наиболее низкой частоты выявления генотипа "2" ранее был отмечен в единственном исследовании, проведенном среди жителей Баку и посвященном определению широты распространения различных генотипов ВГС, циркулирующих среди населения этого города [5,6].

Итак, судя по полученным нами результатам, популяция циркулирующего среди населения Азербайджана ВГВ наряду с превалирующим "диким" типом этого вируса, включала и мутантные варианты, дефектные по экспрессии как HBeAg, так и HBcAg. При этом, в данной по-

пуляции было выявлено абсолютное преобладание субтипа "ay". Популяция циркулировавшего здесь ВГС была представлена лишь тремя генотипами, наиболее часто из которых выявлялся генотип "1b", а наиболее редко - генотип "2".

ЛИТЕРАТУРА

1. Керимов А.А. - Биомедицина, 2003, №2, с.3-8; 2. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Мамедова С.М.- Здоровье (Баку), 2004, №9, с.88-90; 3. Таги-заде Р.К., Гусейнов Г.А., Мамедова Ш.А. - В кн.: Акт. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 1999, с.147-152; 4. Шахгильдин И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2003, 383с.; 5. Maharramova N., Mamedova S. - Azerb. J. oncology, 2004, №1, p.155; 6. Mamedov M., Mikhailov M., Kerimov A.- In: 8-th Int. Congr.: Energy. Ecology. Economy. Baku, 2005, p.771-772.

S u m m a r y

VIROLOGIC CHARACTERISTICS OF INFECTIONS CAUSED BY HEPATITIS B AND C VIRUSES AMONG HEALTHY INHABITANTS OF BAKU AND PATIENTS OF ONCOLOGIC AND SURGICAL HOSPITALS

M.Mamedov, A.Rahimov, P.Tagi-zade, A.Aliyeva

The authors examined blood serums of HBsAg-positive and HCV-seropositive healthy donors, patients staid in oncologic and surgical hospitals for virological characterising of these viruses. The results obtained demonstrated that population of HBV circulated at Azerbaijan was presented with wild and mutant variants but all isolates were belong to subtype "ay" and "ad". Population of HCV circulated at the same territory was presented with genotypes "1b", "3" and "2".

* * *

PREVALENCE OF HEPATITIS C WITH NORMAL AND ELEVATED SERUM ALANINE AMINO TRANSFERASE LEVEL IN TWO AGED GROUP POPULATION IN AZERBAIJAN REPUBLIC

M.Najafizadeh, Z.Karaev, N.Farhadi
Azerbaijan medical university, Baku

Hepatitis C disease that introduced for first time in 1975 [1,2], is the major cause of hepatitis affecting an estimated 170 million people world wide. HCV is an enveloped, single-strained positive-sense RNA virus. Belonging to the family FLAVIVIRIDEA. On the basis of nucleic acid sequences at least six major genotypes and more than 80 subtypes of HCV have been identified [3]. This infection is transmitted through contaminated blood and blood products [5]. The disease is sub clinical and insidious in most patients. Only about 30 percent recover and majority of those will be chronic infection [4,5]. The average time to clinically significant hepatitis is 10 years, to cirrhosis is 21.2 years and to hepatocellular carcinoma is 29 years [3]. In 1998 the estimated annual cost of acute and chronic hepatitis C were above one billion US\$ in the USA [7].

Unfortunately, because of very high replication and continuous mutation of this virus (like HIV) target for immunoprophylaxy and vaccination has not been found.

In 40% of infections the high risk group is not recognized [5]. In other hand the clinical and epidemiologic signs of all type of hepatitis is almost the same so determination of spread of HCV infection in developing countries and Azerbaijan Republic is very important .

Changing in serum ALT level is important finding in HCV infection that shows the level of liver function and its injury. Recently the amount of serum ALT is used very extensive for determining liver function [10,11] that attracted consideration of scientists [9,11,12].

The aim was to determine of prevalence of contaminated and infected cases with HCV according to level of ALT.

MATERIALS AND METHODS. This analytical description study is carried out on 2005 in Azerbaijan Republic .Search field was the people that came to Iranian Red Crescent Society clinic in Baku. 1908 persons 11 to 93 years age selected by sequential sampling method according (main age 43,3 and SD=14,07) according to $\alpha=5\%$ and $\beta=20\%$. Infection confirmed by twice positive Anti-HCV test with Elisa method. Serum ALT titration

on performed for 44 patients with positive results. For interpretation of results we used descriptive-statistical indicators such as main prevalence and standard deviation (SD), and for comparison of results and determination of relationship of spread of HCV infection and amount of ALT with age and sex of patients we used T-student and K2 tests and SPSS software.

RESULTS AND DISCUSSION. As showed in table 1, prevalence of HCV infection in Azerbaijan Republic is about % 3,9. This rate in lower than 40 years age group was % 3,7, but in upper than 40 years was % 4,1. ALT level was normal in % 42,1 of patients with positive tests (% 60 in woman and % 37,5 in men). Mean age of patients with normal ALT were 43,4 years (SD=10,7) and in patient with abnormal ALT were 46,4 (SD=12,6). So there was not statistical significant difference between sexes.

In this report we showed that prevalence of HCV in Azerbaijan Republic is about 3,9%. Researches show prevalence of HCV in Germany is about 0,2-0,4%, but last study in Eastern Germany on orthopedic surgery patients were 0,6% [12]. In another study in North Eastern Brazil in 2005 demonstrated % 1,5 prevalence of HCV infection [13], but prevalence of this disease in Japan in blood donors were about 2,5% [14]. An interesting record was about 12,6% in south Italy in 1997. WHO guesses the mean prevalence of HCV in the world is about % 3 (0-2% in Europe), thus increasing 0,9% in Azerbaijan Republic in comprising with world mean is outstanding. In the meantime the difference in statistical part of view is meaningful (P<0,05). Scientific study show that mean prevalence were among intravenous blood and blood product users [5,9].

ALT normal patients [16]. Any how the amount of ALT is not good indicator the degree of liver damage [7], but the amount of liver damage in ALT normal patient is not significant [11].

Table 1.

hepatitis C * age grouping2 Crosstabulation

| | | age grouping2 | | Total | |
|-------------|----------------------|----------------------|-------|--------|--------|
| | | 1.00 | 2.00 | | |
| hepatitis C | negative | Count | 753 | 1080 | 1833 |
| | | % within hepatitis C | 41.1% | 58.9% | 100.0% |
| | positive | Count | 29 | 46 | 75 |
| | | % within hepatitis C | 38.7% | 61.3% | 100.0% |
| Total | Count | 782 | 1126 | 1908 | |
| | % within hepatitis C | 41.0% | 59.0% | 100.0% | |

Table 2.

age grouping2 * hepatitis C Crosstabulation

| | | hepatitis C | | Total |
|------------------|--------------------|-------------|----------|--------|
| | | negative | positive | |
| age groupin 1.00 | Count | 753 | 29 | 782 |
| | % within age group | 96.3% | 3.7% | 100.0% |
| 2.00 | Count | 1080 | 46 | 1126 |
| | % within age group | 95.9% | 4.1% | 100.0% |
| Total | Count | 1833 | 75 | 1908 |
| | % within age group | 96.1% | 3.9% | 100.0% |

In another study in Japan reported that prevalence of HCV among B-cell lymphoma patients was 11,3% (4,5 times of normal persons) [14]. In our research should be noticed that men were involved 4% and woman 3,8% mainly over 40 were infected. K2 statistical studies shows that the difference of infected cases on base of sex and age was not meaningful ($P>0,05$). In another study that has been done by 2 person Zarifa and Guadagnino, the age was over 30 and 35 [13,15]. So we come to conclusion that high age involvement could be due to infection of blood products, Surgery, Dental services. Of course until now there has not been concrete epidemiologic group for this disease has not been explained, all groups of hu-man are susceptible [7,10].

Another part of research is about the amount of ALT that was normal in 42,1% of patients. In Perez research it was 49% [16], but in Peresia' research it was 13,8% [6,8,11]. Natural ALT can be a reason of recovery, but continuous increasing of ALT can be a sign of going toward chronic HCV. In otherwise in chronic HCV infection ALT may be normal, but liver biopsy can be positive [7,18]. In Puoti study liver biopsy of 80% of HCV positive patients with normal ALT showed some degree of liver involvement [17], but all ALT high patients showed some degree of liver fibrosis [19]. Perez demonstrated that there is a relationship between serum ALT level and liver tissue inflammation and put forward that Serum ALT level was a good indicator of liver injury in HCV involvement. So there is no need for repeat liver biopsy in.

In our research shown that ALT level in 60% of women involved with HCV were normal. But it was 37,5% in men, and this difference in statistical part of view is not meaningful ($P>0,05$). The mean age in HCV cases with normal ALT in 43,4% ($SD=10,7$) and in ALT higher group is 46,4% ($SD=12,6$) and this difference also in statistical part of view is not meaningful ($P>0,05$). We can say the reason for higher amount of normal ALT in HCV positive women can be as under land:

1.High level of estrogen and proliferation of satellite cells in women result to protection of liver tissue fibrosis.

2.Different way of life in women using less alcohol than men [11].

1.The prevalence of HCV C in a part of Azerbaijan Republic population is 0/9% higher than mean world speed.

2.The prevalence of HCV has not meaningful difference with epidemiologic character.

3.High percentage of HCV patients could have normal ALT.

4.The normal ALT has not meaningful relation with age and sex.

5.Normal level of ALT is not a good marker of uncontamination to hepatitis C virus infection.

REFERENCES

- 1.Houghton M. - In: Fields B., Knipe D., Howley P. eds. Fields virology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1996, p.1035-1058;
- 2.Purcell R. - In: Webster R., Granoff A. eds. Encyclopedia of virology. London: Academic press Ltd, 1994, p.569-574;
- 3.Ala1.Sharara M., Christine M.Hunt, et al. Hepatitis C. London, 15 October 1996, v.125, p.658-668;
- 4.EASL international consensus conference on Hepatitis C. consensus statements. J of hepatology, 1999, v.31, p.3-8;
- 5.Viral Hepatitis prevention Board. Hepatitis A,B & C: defining workers at risk. - Viral hepatitis, 1995, v.3;
- 6.Alter M. - J of Hepatology, 1999, v.31, p.88-91;
- 7.<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>;
- 8.Mast E., Alter M., Margolis H. - Vaccine, 1999, v.17, p.1730-1733;
- 9.Lemon S., Brown E. - In: Mandell G., Bennett J., Dolin R. Eds: principle and practice of infectious disease, fourth. Newyork: Churchill Livingstone, 1995, p.1474-1486;
- 10.Kasper D., Fauci A., Longo D. et al. Harrison's principles of internal Medicine. Newyork: Mc Graw-Hill Co, 2005, p.1822-1838;
- 11.Pereira H., Cavalheiro N., Tengan F et al. - Inst Med. Trop. Sao Paulo, 2005, Sep-Oct; v.47(5), p.247-251;
- 12.Wiegand J., Kaiser T., Lobstein S. et al. - Gastroenterol., 2006, v.44(1), p.11-14;
- 13.Zarife M., Silva L., Silva M. et al. - Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2005;
- 14.Takeshita M., Sakai H., Kamura S. et al. - Histopathology, 2006, v.48 (2), p.189-198;
- 15.Guadagnino V., Stroffidini T., Rapicetta M. et al. - Hepatology, 1997, v.26 (4), p.1006-1011;
- 16.Perez R., Ferreira A., Medina-Pestana J. et al. - Clin. Transplant., 2005, v.19 (5), p.622-625;
- 17.Puoti C., Castellacci R., Montagnese F. - Dig. Liver Dis., 2000, v.32 (7), p.634-643;
- 18.Dor-Mohammadi T., Daryani N., Bashashati M. et al. - Indian J. Gastroenterol., 2005, v.24 (2), p.49-51;
- 19.Pradat P., Alberti A., Poynard T. et al. - Hepatology, 2002, v.36 (4pt1), p.973-977.

* * *

ПОКАЗАТЕЛИ, ОТРАЖАЮЩИЕ СОСТОЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С

Э.Н.Мамедбеков, Н.Р.Рзаева, М.К.Мамедов, А.А.Кадырова, А.А.Гулиева
Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева;
Азербайджанский медицинский университет; Семейно-оздоровительный центр, г.Баку

В целом ряде наблюдений, проведенных в разных странах и, в том числе, в нашей стране, показано, что больные туберкулезом легких (ТЛ) формируют одну из существенных в эпидемиологическом отношении групп, отличающихся высоким риском инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) [5,8].

В то же время, известно, что у большинства больных ТЛ выявляются признаки, в целом, свидетельствующие о формировании у них иммунологической недостаточности [4,6,10].

Если принять во внимание имеющиеся в литературе сведения и, в том числе, ранее опубликованные нами данные о том, что течение инфекций, вызванных ВГВ (ВГВ-инфекция) и ВГС (ВГС-инфекция), сопровождается угнетением иммунологической реактивности, можно предположить, что у больных ТЛ, инфицированных ВГВ или ВГС, иммунодепрессия, будучи обусловлена не только микобактериальной, но и указанными гепатотропными вирусными инфекциями, может оказаться более выраженной [1,9].

Поскольку выраженность иммунодепрессии является одним из факторов, предопределяющих характер эволюции микобактериальной инфекции и, в итоге, клинического течения ТЛ, мы поставили перед собой задачу сравнить важнейшие показатели, отражающие состояние иммунологической резистентности (ИР) у больных ТЛ, инфицированных и не инфицированных ВГВ или ВГС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было осуществлено иммунологическое исследование крови и сывороток, полученных у 50 больных фиброзно-кавернозным ТЛ, находившихся на лечении в клиническом отделении Городского противотуберкулезного диспансера №1: у 12 из них был выявлен поверхностный антиген ВГВ (HBsAg), у 15 - антитела к ВГС (anti-HCV) и у 23 остальных эти серологические маркеры инфицирования в крови отсутствовали.

В исследовании использовали комплекс лабораторных методов оценки состояния иммунологической резистентности, включавший определения в периферической крови: а) фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов, оцениваемой с помощью НСТ-теста и подсчетом процента НСТ-позитивных нейтрофилов (НСТ+Н); б) процента естественных киллерных клеток (ЕКК, идентифицируемых с помощью метода иммунофлуоресцентной микроскопии как CD16/56-позитивные клетки; в) концентрации в сыворотке альфа-интерферона (а-ИФН), оцененной с помощью иммуоферментного метода на основе коммерческих наборов реагентов [7]. Кроме того, в сыворотке крови всех больных был определен уровень циркулирующих иммунных комплексов [3].

При анализе полученных результатов во внимание, в первую очередь, принимали частоту обнаружения у обследованных больных ТЛ признаков депрессии иммунологической резистентности, что позволяло повысить наглядность результатов оценки ее состояния у инфицированных и неинфицированных больных ТЛ. Признаками депрессии иммунологической резистентности считали понижение цифровых значений указанных показателей ниже значений этих показателей, ранее определенных нами у группы здоровых жителей г.Баку [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты исследования полученных у больных ТЛ образцов крови и сывороток сведены в таблицу.

Таблица. Частота регистрации признаков депрессии ИР у больных туберкулезом легких, инфицированных ВГВ и ВГС, и у группы здоровых лиц

| Категории больных ТЛ | Число обследованных | Снижение %НСТ+Н | Снижение %ЕКК | Снижение а-ИФН |
|------------------------|---------------------|-----------------|---------------|----------------|
| В общей группе больных | 50 | 44,0% | 38,0% | 40,0% |
| Неинфицированные | 23 | 47,8% | 26,1% | 26,1% |
| Инфицированные ВГВ | 12 | 41,7% | 50,0% | 50,0% |
| Инфицированные ВГС | 15 | 40,0% | 46,7% | 53,3% |
| Здоровые лица | 133 | 2,3% | 5,8% | 6,1% |

У больных ТЛ, по сравнению со здоровыми, частота выявления сниженного процентного содержания в крови НСТ+Н ($p<0,01$), ЕКК ($p<0,01$) и концентрации а-ИФН ($p<0,01$) была значительно выше. Это с определенностью свидетельствовало о том, что у больных ТЛ отмечалась выраженная депрессия ИР.

Как видно из таблицы, частоты выявления признака депрессии нейтрофильного звена ИР в виде понижения в крови процента НСТ-позитивных нейтрофилов (НСТ+Н) у инфицированных и неинфицированных ВГВ- и ВГС-больных оказались вполне сопоставимы между собой. Это означало, что гепатотропные инфекции не оказывали ощутимого депрессивного влияния на нейтрофильное звено ИР и не усугубляли состояние важнейшего фактора противоинфекционной резистентности.

Частота выявления снижения процента ЕКК в крови в группе неинфицированных больных ($26,1\pm 9,2\%$) оказалась заметно ниже аналогичного показателя у больных инфицированных ВГВ ($50,0\pm 14,4\%$) и у больных, инфицированных ВГС ($46,7\pm 12,9\%$).

Частота выявления сниженного содержания в крови а-ИФН у неинфицированных больных ($26,1\pm 9,2\%$) также оказалась ниже таковой у инфицированных как ВГВ ($50,0\pm 14,4\%$), так и ВГС ($53,3\pm 12,9\%$).

Таким образом, несмотря на то, что статистически устойчивое различие между частотой выявления у больных ТЛ, неинфицированных и инфицированных ВГВ и ВГС, таких признаков депрессии ИР, как снижение процентного содержания в крови ЕКК и концентрации а-ИФН, не обнаружилось, мы пришли к предварительному заключению о том, что наличие у больных ТЛ сопровождалось определенной степенью угнетением указанных факторов ИР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф.И., Кадырова А.А. - Современные достижения мед. науки и практического здравоохранения в Азербайджане, 2005, №1, с.3-7; 2. Кадырова А.А., Кабулов Г.Г., Мамедов М.К. и др. - Экоэнергетика, 2004, №1, с.24-27; 3. Медицинские лабораторные технологии /Под ред. А.И.Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999, т.2, с.287-311; 4. Мамедбеков Э.Н., Шихалиев Я.Ш., Кадырова А.А. и др. - Здоровье, 2004, №10, с.73-75; 5. Мамедбеков Э.Н., Шихалиев Я.Ш., Мамедов М.К. и др. - Здоровье, 1996, №4, с.23-25; 6. Мамедбеков Э.Н., Шихалиев Я.Ш., М.К.Мамедов и др. - В кн.: Акт. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2004, с.159-164; 7. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Кадырова А.А. и др. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях. Метод. рекомендации. Баку, 2005; 8. Михайлов М.И., Дадашева А.Э. - Биомедицина, 2005, №1, с.3-8; 9. Семенов Т.А., Мамедов М.К., Кадырова А.А. - Мир вирусных гепатитов, 2005, №5, с.5-6; 10. Чан Д., Кауфманн С. - В кн.: Туберкулез. Патогенез, защита, контроль /Под ред. Б.Блума. М.: Медицина, 2002, с.419-449.

S u m m a r y

INDEXES REFLECTED CONDITION OF THE IMMUNOLOGICALLY-MEDIATED RESISTENCE AT LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS INFECTED BY HEPATITIS B AND C VIRUSES

E.Mamedbekov, N.Rzayeva, M.Mamedov, A.Kadyrova, A.Guliyeva

The paper contains main results of investigation done for determination parameters reflected condition of immunological resistance at patients with chronic lung tuberculosis infected by hepatitis B and C viruses.

* * *

ДИНАМИКА И СОВРЕМЕННАЯ СТРУКТУРА БЕРЕМЕННОСТЕЙ С АБОРТИВНЫМ ИСХОДОМ НА ФОНЕ АНЕМИИ

Л.М.Рзакулиева

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им А.Алиева, г.Баку

Абортивный исход беременности является одной из актуальных проблем современной медицины, которая привлекает внимание не только акушер-гинекологов, но и специалистов медико-социальных служб. Абортивные исходы беременностей отражают преобладающую часть ре-

продуктивных потерь, показывают степень незащищенности как плода, так и матери. Кроме того, абортивный исход беременности является состоянием, порождающим потребность в медицинской помощи. В международной классификации болезни (МКБ-10) рубрика «беременность с абортивным исходом» включает 4 состояния: внематочная беременность, пузырный занос, самопроизвольный аборт, медицинский аборт. В литературе отдельные виды этих состояний анализированы, преимущественно, с позиции репродуктивных потерь [1,2,3,5,6]. В данной работе мы поставили цель дать комплексную оценку динамики и современной характеристики беременности с абортивными исходами на фоне анемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследования проводились на базе Республиканской клинической больницы им. акад. М.-Миркасимова. Был применен метод ретроспективной оценки. Учтены все случаи обращения и госпитализации по поводу беременностей на фоне анемии, завершённых абортивными исходами. Кроме того, были использованы материалы Государственной статистической информации о количестве беременностей, родов и абортов. Статистическая обработка проводилась традиционными методами оценки качественных признаков [4]. Расчет относительных показателей проводился на 1000 беременностей и на 1000 женщин фертильного возраста (15-49 лет).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В стране на 1000 женщин фертильного возраста ежегодно приходится, в среднем, 80 случаев беременностей, из которых преобладающее большинство (85,4%) завершается родами, а 14,6% - абортивным исходом. Динамика удельного веса абортивных исходов беременностей показана в таблице 1.

Таблица 1. Распределение беременностей по ее исходам (в % к итогу в динамике за 1996-2005 годы)

| Годы | Удельный вес (в %) | | Скользкая средняя величина (для абортов) | Темп изменения доли абортов (в % к предыдущему уровню) |
|------|--------------------|--------------------|--|--|
| | родов | абортивных исходов | | |
| 1996 | 81,5 | 18,5 | 18,3 | 100,0 |
| 1997 | 80,8 | 19,2 | 18,9 | 103,8 |
| 1998 | 80,6 | 19,4 | 19,3 | 101,4 |
| 1999 | 79,8 | 20,2 | 19,8 | 104,1 |
| 2000 | 81,2 | 18,8 | 19,5 | 93,6 |
| 2001 | 85,3 | 14,7 | 16,8 | 78,2 |
| 2002 | 87,5 | 12,5 | 13,6 | 85,0 |
| 2003 | 88,0 | 12,0 | 12,2 | 96,0 |
| 2004 | 88,8 | 11,2 | 11,6 | 93,3 |
| 2005 | 89,2 | 10,8 | 11,0 | 96,4 |

Из данных таблицы 1 очевидно, что в динамике доля абортивных исходов беременности изменяется в 2 направлениях: в промежутке 1996-1999 гг. удельный вес абортивных исходов динамично возрастает (18,5–20,2%). После 1999 г. наблюдается динамичное снижение показателя (20,2-10,8%). Выравнивание динамического ряда расчетом средней скользящей величины удельного веса абортивных исходов показало, что характеристика его динамики стабильна (рост до 1999 г. и последующее снижение).

Изучение темпа изменения удельного веса абортивных исходов беременности (табл.1) подтверждает непостоянность темпа роста и снижения: максимальная величина темпа роста была отмечена в 1999 г. (104,1%), а темпа снижения - в 2001 г. (78,2%). В последние годы наблюдается относительная стабильность удельного веса абортивных исходов беременности.

Частота абортивных исходов беременности, в первую очередь, зависит от возраста женщин. В 1996 г. в возрастах женщин 15-19; 20-24; 25-29; 30-34 и 35-49 лет на 1000 женщин соответствующих возрастов приходилось, соответственно, 1,5; 17,2; 22,5; 18,5 и 6,5 случаев абортивного исхода. В 2005 г. величина этого показателя по соответствующим возрастным группам составляла: 2,4; 12,8; 14,9; 11,8; 3,1%.

Для абортивных исходов беременности (в структуре исходов беременности) в 1996 и 2005 гг. в возрастных группах женщин 15-19; 20-24; 25-29; 30-34; 35-49 лет эта величина также была разной: 8,4 и 5,0; 8,7 и 6,5; 9,9 и 7,0; 25,8 и 15,6; 20,4 и 18,2%. Очевидно, что возрастная дина-

мика частоты аборт (количество аборт на 1000 женщин соответствующих возрастов) отличается от возрастной динамики удельного веса абортивных исходов беременности (количество абортивных исходов на 100 беременностей). С возрастом женщин увеличивается доля абортивных исходов беременности.

Как было вначале отмечено, ВОЗ дифференцирует 4 варианта абортивных исходов беременности в МКБ-10: внематочная беременность, пузырный занос, самопроизвольный аборт и медицинский аборт. Изучение структуры абортивных исходов беременности по вышевыделенным видам показало, что доля внематочной беременности и пузырного заноса невысокая (менее 0,1%), причем, доля этих видов абортивных исходов беременности друг от друга существенно не отличается. Структура видов абортивных исходов беременности в динамике приведена в таблице 2. В 1996-1997 гг. из всех случаев абортивного исхода беременности 9,25% были связаны со спонтанными абортами, а 90,61% - медицинскими абортами. Соотношение спонтанных медицинских аборт составило 1:10,2. В динамике доля внематочной беременности и пузырного заноса в составе абортивных исходов беременности была относительно стабильна. Доля спонтанных аборт имела тенденцию к росту (9,25; 10,20; 11,10; 12,14 и 12,60%) в 1996-1997; 1998-1999; 2000-2001; 2002-2003 и 2004-2005 гг. За наблюдаемые периоды удельный вес медицинских аборт динамично снижался (90,61; 89,67; 88,80; 87,71 и 87,22%). В этой связи, в динамике изменилось также соотношение спонтанных и медицинских аборт: 1:10,2; 1:11,4; 1:12,5; 1:13,8; и 1:14,4.

Таким образом, видовая структура абортивных исходов беременности изменяется, в основном, за счет соотношений спонтанных и медицинских аборт.

Как было выше отмечено, доля абортивных исходов беременности была разной в зависимости от возраста женщин. С возрастом женщин динамично увеличился удельный вес абортивного исхода беременностей с 5% в возрасте 15-19 лет до 18,2% - в возрасте 35-49 лет.

Таблица 2. Структура видов (МКБ-10) абортивных исходов беременности (в % к общему количеству беременностей) в динамике

| Виды аборт | 1996-1997 | 1998-1999 | 2000-2001 | 2002-2003 | 2004-2005 |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Внематочная беременность | 0,09 | 0,08 | 0,07 | 0,09 | 0,08 |
| Пузырный занос | 0,05 | 0,05 | 0,03 | 0,06 | 0,05 |
| Спонтанные аборт | 9,25 | 10,20 | 11,10 | 12,14 | 12,60 |
| Медицинские аборт | 90,61 | 89,67 | 88,80 | 87,71 | 87,27 |
| Итого | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Распределение всех случаев абортивных исходов беременности по его видам для отдельных возрастных групп женщин показало, что видовая структура абортивных исходов беременностей изменяется: с возрастом женщин относительно мало изменяется частота спонтанных аборт, а интенсивно увеличивается частота медицинских аборт. Поэтому с увеличением возраста женщин изменяется структура абортивных исходов беременностей: снижается доля спонтанных аборт (соответственно, в возрастах 15-19; 20-24; 25-29; 30-34; и 35-49 лет 16,5; 12,4; 8,8; 7,5; 6,2%) и увеличивается доля медицинских аборт (соответственно, 83,5; 87,6; 91,2; 92,5 и 93,8%). Следовательно, с возрастом женщин изменяется соотношение спонтанных и медицинских аборт (соответственно, по возрастным группам: 15-19; 20-24; 25-29; 30-34; 35-49 лет - 1:5,06; 1:7,06; 1:10,36; 1:12,33 и 1: 15,12).

Очевидно, что возраст женщин прямо коррелируется с удельным весом абортивного исхода беременностей (доля аборт в исходах беременности) и долей медицинских аборт в видовой структуре всех абортивных исходов.

Изучение видовой структуры абортивных исходов беременностей при различных порядковых номерах беременности показало, что она подвергается существенным изменениям. Так, например, при первых беременностях доля внематочной беременности и пузырного заноса составляла 0,24%, а доля спонтанных аборт - 54,50% (45,26% абортивных исходов было связано с медицинским аборт). При 4 и более высоких порядковых номерах беременностей доля

спонтанных аборт в составе всех абортивных исходов оказалась значительно меньше (3,0%), а медицинских аборт - больше (96,88%). Очевидно, что с увеличением порядкового номера беременности увеличивается соотношение удельного веса медицинских спонтанных аборт (1:32).

Таким образом, полученные нами результаты исследования позволяют сделать следующие выводы об основной характеристике беременностей с абортивными исходами:

- В среднем, в стране 14,6% беременностей завершается абортивным исходом; в динамике за 1996-2005 гг. доля беременностей с абортивными исходами уменьшилась на 41,6%; темп годового снижения показателя не стабилен;
- Частота беременностей, родов и абортивных исходов (в расчете на 1000 женщин фертильного возраста) в различных возрастах фертильного периода не одинакова; частота этих показателей в возрастном интервале 15-29 лет увеличивается, а 30-49 лет - постепенно снижается;
- Доля беременностей с абортивными исходами (на 100 беременностей) с возрастом женщин в течение всего фертильного периода увеличивается; динамика роста этого показателя и возрастная структура исходов беременностей из года в год меняются;
- В структуре беременностей с абортивными исходами доля внематочной беременности и пузырного заноса не высока (менее 0,1%), в основном, преобладают медицинские (88,81%) и спонтанные (11,06%) аборт; в среднем, соотношение доли спонтанных и медицинских аборт составляет 1:12,4; в динамике за 1996-2005 гг. увеличился удельный вес спонтанных аборт в структуре беременностей с абортивными исходами (9,25-12,60%); с увеличением возраста женщин и порядкового номера беременности в фертильном периоде уменьшается удельный вес спонтанных аборт и возрастает доля медицинских аборт в видовой структуре абортивных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. и др. Репродуктивно-демографические показатели. Казань, 1994-1995; 2. Белокриницкая Т.Е., Жуковская Н.А., Василевская Л.А. - Планирование семьи, 1997, №3, с.8-10. 3. Бурдули Г.М. - Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1998, 41с.; 4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1998, 459с.; 5. Chatterjee P., Ganguly G., Jo Ch. et al. - Calcutta med. S., 1990, №3-4, p.46-53; 6. Complications of abortion: Techn. Managerial guide lines for prevention a treatment. WHO, Geneva, 1995, 147с.

* * *

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ЕЕ ОСОБЕННОСТИ У ЛИЦ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПОПУЛЯЦИИ ВЫНУЖДЕННЫХ ПЕРЕСЕЛЕНЦЕВ ЖЕНСКОГО ПОЛА, ПРОЖИВАЮЩИХ В г.СУМГАИТ

Н.И.Гусейнова

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку

Артериальная гипертензия в настоящее время привлекает к себе все большее внимание широкого круга специалистов, т. к. ее наличие приводит к развитию грозных осложнений, в частности инфаркта миокарда, инсульта, сокращающих продолжительность жизни, негативным образом влияющих на качество жизни населения различных регионов [2,4].

Результаты исследований, осуществленных в течение последних 10 лет прошлого и в начале нынешнего века, убедительно доказали роль артериальной гипертензии в развитии ремоделирования миокарда, в конечном итоге приводящего к развитию сердечной недостаточности [1].

Доказано, что адекватная терапия артериальной гипертензии может, существенным образом, удлинить срок формирования ремоделирования сердечной мышцы.

Поэтому вопрос изучения адекватности коррекции артериальной гипертензии в отдельно взятых популяциях имеет весьма важное значение для осуществления мероприятий, способствующих оптимизации лечебного процесса и предотвращения развития угрожающих жизни осложнений [3].

Социальная группа вынужденных переселенцев представляет собой абсолютно особое формирование лиц, подвергшихся воздействию огромного количества негативных факторов, в частности, включающих смену социального статуса, ухудшения материальных, бытовых усло-

вий, подверженность эмоциональному стрессу, изменению экологических условий проживания, что в совокупности способствует формированию артериальной гипертензии.

Таким образом, можно констатировать, что результаты исследования, представленные в данной публикации, включающие анализ адекватности коррекции артериальной гипертензии в популяции вынужденных переселенцев женского пола, проживающих в условиях общежитий г. Сумгаит, с точки зрения ее влияния на эхо-кардиографические показатели у лиц с признаками сердечной недостаточности имеют первостепенное значение для формирования научно-обоснованного комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследована репрезентативная выборка неорганизованного населения вынужденных переселенцев женского пола в возрастном диапазоне 20-59 лет, проживающих в общежитиях г. Сумгаит.

Этапы составления выборки, были адекватны общепризнанными и включали:

- получение последних списков избирателей женского пола 20-59 лет, проживающих в условиях общежитий г.Сумгаит и распределение их по возрастным группам 20-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет и 50-59 лет.

- отбор в каждой из возрастных групп по 500 человек, методом "случайных чисел".

- верификация последнего списка в адресном бюро и ЖЭК с целью исключения лиц проживающих, но не прописанных и наоборот, находящихся на длительном психиатрическом лечении, в местах заключения, службе в вооруженных силах.

Из числа лиц вошедших в окончательный список, нами обследовано более 70%, что позволяет полученные данные считать достоверными.

Приглашение на обследование осуществлялось через администрации общежитий, а также при непосредственном посещении по месту жительства.

Обследование проводилось в помещениях общежитий, специально выделенных для этой цели.

Программа обследования включала:

- Заполнение опросника, рекомендованного Государственным Научно-исследовательским центром Профилактической медицины РФ (г.Москва), для выявления основных хронических неинфекционных заболеваний.

- Измерение артериального давления 2-хкратно на правой руке, после десяти минутного отдыха, по стандартной методике с последующим вычислением среднего арифметического;

- эхокардиографическое исследование на аппарате Aкуviks, использовалась методика двухмерного получения изображения, дополнительно проводились доплерография и стресс-эхокардиография.

Опросник, предназначенный для выявления предрасположенности к основным хроническим неинфекционным заболеваниям, включал:

1.Паспортную часть

2.Опросник для выявления степени физической активности

3.Опросник для выявления привычки курения и потребления алкоголя

4.Кардиологический опросник

5.Опросник для выявления сердечной недостаточности

6.Опросник для выявления предрасположенности к наличию ХНЗЛ

7.Опросник для выявления нарушений углеводного обмена

8.Опросник для верификации наличия артериальной гипертензии

Опросник для выявления сердечной недостаточности включал четыре последовательных вопроса, характеризующих появление одышки, в зависимости от степени увеличения физической нагрузки.

Опросник по выявлению артериальной гипертензии включал вопросы о наличии ее в прошлом, длительности анамнеза, принимаемом лечении и наличии медикаментозной коррекции за неделю до проведения обследования.

Оценка показаний артериального давления проводилась нижеследующим образом:

I степень АГ- систолическое артериальное давление (САД) -140-159 мм.рт.ст л/мл, диастолическое артериальное давление (ДАД) 90-99 мм.рт.ст.

II степень АГ-САД -160-179 мм.рт.ст. и/или ДАД- 100-109 мм.рт.ст

III степень АГ-САД ≥ 180 мм.рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 м.рт.ст.

Обработка полученных данных проводилась стандартным пакетом программ SAS, достоверность определялась по t-критерию Стьюдента посредством расчета p.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Мы проанализировали все показатели артериального давления (АД). Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что оптимальные показатели АД (АД оп) среди лиц с признаками сердечной недостаточности были установлены у 32,6%. Причем, они отмечались исключительно у лиц до 49 лет.

АДоп. в 2 раза чаще регистрировалось среди лиц 30-39 лет, по сравнению с возрастными группами 20-29 лет и 40-49 лет, где его частота была равной.

Практически, у всех лиц с наличием признаков сердечной недостаточности и АДоп. имелись какие-либо изменения при эхокардиографическом исследовании, их количество составило 6,25% и все они концентрировались в возрастной группе 20-29 лет. Среди лиц этой группы у 75,0% регистрировалась недостаточность митрального клапана, у остальных 25% - зоны акинезии и дискинезии с дилатацией левого предсердия.

Все обследованные с АД оп. среди лиц 30-39 лет имели изменения при эхокардиографическом исследовании. У 50% вновь отмечалось наличие недостаточности митрального клапана, причем, гемодинамически значимой, у 12,5% - дилатационная кардиомиопатия, в 12,5% случаев - гипокинез всех стенок и 25,0% - нарушение диастолической функции левого желудочка.

Среди лиц 40-49 лет с АДоп. в равной степени выявлялись нарушение диастолической функции обоих желудочков, гипертрофическая кардиомиопатия, нарушение систоло-диастолической функции и недостаточность клапанов легочной артерии.

Нормальное АД (АДн) имели 16,3% обследованных. Причем, этот тип АД в 2 раза чаще регистрировался среди лиц 20-29 лет, по сравнению с лицами 30-39 лет, и в 4 раза чаще с теми, кому на момент обследования было 40-49 лет и 50-59 лет.

Нормальная эхокардиограмма была зафиксирована у лиц 20-29 лет (75%) и 30-39 лет (25,0%). У 25% лиц 20-29 лет фиксировалось незначительное понижение диастолической функции предсердий. В группе 30-39 лет преимущественной патологией была недостаточность митрального клапана, в 40-49 лет - дефект межпредсердной перегородки, а в 50-59 лет - митральная недостаточность с дилатацией левого предсердия.

Нормальное повышенное АД (АДнп) отмечено в 12,3% случаев у лиц с признаками сердечной недостаточности. Данное давление в равной степени присутствовало у лиц 20-29, 40-49 и 50-59 лет, а у 30-39-летних оно отсутствовало.

Среди обследованных женщин 20-29 лет с АДнп эхокардиографические исследования никаких отклонений от нормы не выявило. В 30-39 лет данные лица отсутствовали. В 40-49 лет изменения были существенными и характеризовались как диастолической дисфункцией, так и дилатацией всех полостей сердца. Аналогичные изменения, но уже более высокой степени характеризовали лиц 50-59 лет.

Распространенность А/Г среди лиц женского пола с признаками сердечной недостаточности составила 38,89%. Из всех выявленных лиц знали о наличии АГ 82,7%, впервые выявленные составили 17,30%, т. е осведомленность была достаточно высокой. Из знавших о наличии АГ лечились все. Но количество лечившихся адекватно составило 15,6%, а если это пересчитать на всех гипертоников, то процент будет еще меньше (13,0%) Здесь надо учитывать и то, что это лица с одышкой при незначительной физической нагрузке. И если принять во внимание, что некорректируемая АГ весьма негативно влияет на усугубление процессов ремодулирования в миокарде, то здесь можно ожидать очень неблагоприятный прогноз, что мы и попытались определить, проведя эхокардиографические исследования.

У всех лиц во всех возрастных группах при наличии адекватного лечения отсутствовали какие-либо изменения на эхокардиографии. Только у лиц 40-49 лет при наличии АГ I степени у 1 больного результат эхокардиографии был в пределах возрастной нормы. У лиц 30-39 лет больные имели только АГ- I степени и она сопровождалась понижением систоло-диастолической функции левого желудочка.

Среди лиц 40-49 лет при АГ I степени более 50% имели нарушение диастолической функции и дилатацию полостей. У больной с впервые выявленной АГ уже имелась дилатация полостей сердца. У лиц с III степенью АГ в 75% случаев регистрировалась дилатация полостей желудочков и это не только при неадекватном лечении, но и в случаях впервые выявленной АГ.

Среди обследованных в возрасте 50-59 лет при I степени АГ и неадекватном лечении в половине случаев отсутствовали какие-либо изменения, а в половине случаев имелась дилатация полостей сердца.

У больных с III степенью АГ во всех впервые зарегистрированных случаях имелась дилатация полостей сердца, а при неадекватном лечении как дилатация, так и резкое снижение систолической и диастолической функции желудочков.

Таким образом, проведенное нами исследование убедительно доказало тесную связь АД с развитием как субъективных данных, характеризующих наличие сердечной недостаточности, так и объективных на основании результатов эхокардиографического исследования. Особенно эта связь выражена у лиц с неконтролируемой АГ, уровень которой весьма высок в обследованной нами популяции. Как весьма негативный факт надо отметить значительное количество впервые выявленных АГ с весьма высокими цифрами, наличием одышки и документированной сердечной недостаточности на основании эхокардиографических исследований. Полученные нами результаты должны стимулировать активизацию работы по выявлению лиц с артериальной гипертензией и ее проведению адекватной коррекцией среди вынужденных переселенцев, проживающих в городских условиях.

Оптимальное значение артериального давления было зарегистрировано у 32,6% лиц с наличием признаков сердечной недостаточности. С увеличением возраста отмечалось усиление выраженности эхокардиографических признаков, характерных для сердечной недостаточности.

Нормальное артериальное давление имели 16,3% лиц указанной группы. У них также с увеличением возраста регистрировалось ухудшение эхокардиографических показателей.

Нормальное повышенное артериальное давление отмечено в 12,3% случаев и оно сочеталось с дилатацией полостей сердца, особенно в старших возрастных группах.

Артериальная гипертензия регистрировалась в 38,89% случаев. Она была выявлена впервые у 17,30% гипертоников. Из всех лиц, знавших о наличии артериальной гипертензии, только 13,0% принимали адекватное лечение.

Неадекватное лечение артериальной гипертензии с увеличением ее стадии сочеталось с наличием грубых эхокардиографических изменений, выражавшихся в преимущественной дилатации обоих желудочков.

Необходимо оптимизировать работу органов здравоохранения по выявлению и адекватному лечению больных артериальной гипертензией среди вынужденных переселенцев женского пола трудоспособного возраста, проживающих в городских условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бузишвили Ю.И., Ключников И.В., Иноземцева Е.В. и др. – Кардиология, 2002, т.42, №10, с.88-94. 2. Верещагин Н.В., Сулина З.А., Мансимова Н.Ю. – Кардиология, 2004, т.44, №3, с.4-8. 3. Грацианский Н.А. – Кардиология, 2003, т.43, №7, с.87-89. 4. Хараноз О.С., Канорский С.Г., Щелчкова И.С. и др. – Кардиология, 2002, т.42, №10, с.31-35. 2.

* * *

SOME PECULIARITIES OF THORACOABDOMINAL GUNSHOT INJURIES

Z.Salahov

Cardiothoracic department aseer central hospital K.S.A.

An entry wound by gunshot in the lower region of thorax will most probably cause damage to organs in both thoracic and abdominal cavities. For example if the entry or exit wounds are in 4-th or 5-th intrcostal spaces anteriorly and in 8-th 9-th posteriorly, the frequency of combined thoracoabdominal injuries increases. According to literature about gunshot injuries of the chest, thoracoabdominal injuries only occurs in case of damaged diaphragm. Without diaphragmatic damage thoracoabdominal injuries are impossible [3,4,5,6,7,8,9]. Every wound canal can be penetrating or not penetrating with perforation or without perforation. This classification is related to all thoracoabdominal injuries. The wounds according to their direction of canal relatively to human body can be: frontal, oblique and sagittal. In case of damage to both pleural cavities (frontal direction of wound canal) the condition of patients is more serious.

MATERIALS AND METHODS. According to the materials of military field hospital N in Qarabakh War (1992/94) there were 79 cases of gunshot thoracoabdominal injuries in our practice. It consisted of 11,38% of all thoracic gunshot injuries. 44,30% of wounds were abdomino-thoracic direction. The treatment in all cases is the same whether it is thoracoabdominal or abdominothoracic. The status and general condition of patients were more serious and lifethreatening because of the use of modern weapons in this War. The clinical signs of thoracoabdominal injuries were thoracic, abdominal and combined. We followed the principles of military field surgery in

investigating and managing patients which were more simple but more informative methods of analyses, this gave us higher possibility to have results as fast as possible.

In cases where we suspected internal bleeding patients were shifted immediately to operation room without any delay. X-Ray's and laboratory investigations were done in OR if needed. Patients in shock status but without objective signs of bleeding were shifted to ICU. In serious cases the principles of ABC were followed and central veins catheterisation was performed (subclavian, femoral). Pleural cavity at the injured side was drained by 2 chest tubes in the second and eighth intercostal spaces. For pneumothorax in 2-nd, for haemothorax chest tube was inserted in 8-th intercostal space. The drained blood from pleural cavity was conserved and reinfused if there was no injury to hollow abdominal organs.

Operations done were laparotomy in cases where no profuse bleeding in pleural cavities. In cases of suspected intraabdominal injuries DPL was performed and in cases of positive result laparotomy was performed and according to interoperative findings management was performed.

In our 10 years War Practice only 7 cases of non penetrating injuries were reported [1,2,10].

M.Z., 24 years old soldier [File No: 3235] was brought to the field hospital on 01-01-94 at 18.30 hours with tangential thoracoabdominal superficial bullet wound as a line continued from chest to abdominal wall and pelvis, with fracture of 7-th, 8-th and 9-th ribs at the left side, injury of cavernous corpus of penis. Breathing sounds at the injured side of chest were diminished. The condition of the patient was serious. There was a sign of bleeding. Pulse: 120-125/ min. BP: 75/40 mm Hg. Abdomen tense. Pleural cavity was drained by 2 chest tubes in 2-nd and 8-th intercostal spaces. Central venous line was inserted.

DPL (Diagnostic Peritoneal Lavage) performed because of tense abdomen and suspected internal bleeding and it was positive.

Under General Anaesthesia Laparotomy done, injury to anterior wall of the stomach found, the posterior wall was intact. Suturing of the stomach wall, toilet of abdomen with furacilin solution 1/5000 – tube drain. Wound closure in layers. The wound of the penis was sutured – Debridement of all wounds done. Blood from pleural cavity in this case wasn't conserved because of hollow viscus injury.

In this case there was tangential thoracoabdominal bullet wound. This type of injury is very rare and not found in any literature. We must not forget about the possibility of injury to internal organs of thorax and abdomen even if the wound is not penetrating which is related to sophisticated weapons used in modern wars and the indirect effects of high velocity bullets wounds.

RESULTS AND DISCUSSION. Thoracoabdominal injuries were registered in 79 cases. Injury isolated to abdominal organs damages was in 24 cases, 55 combined. Injury to more than one organ intraabdominal was in 55 cases as follow injury to 2 organs 36, 3 organs in 15 cases and to 4 organs in 4 cases (table).

Table. Cases of damages of internal organs in thoracoabdominal injuries

| Characteristic of organic damages | Cases of organ damages | | | | | | | Total: |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|-------------|------------|----------------------------|
| | Colon | Small intestine | Stomach | Spleen | Liver | Kidneys | Pancreas | |
| Isolated injuries | 6 | 5 | 4 | 3 | 5 | 1 | - | 24 15,28% |
| Combined injuries | 42 | 25 | 24 | 11 | 19 | 9 | 3 | 133 (55 pat.) 84,72% |
| Grandtotal | 48 30,57% | 30 19,11% | 28 17,83% | 14 8,92% | 24 15,29% | 10 6,37% | 3 1,91% | 157 (79 pat.) 100,0% |

In all cases of gunshot injuries thoracoabdominal management initiated to treat injuries of thoracic organs and pleural cavity. Emergency thoracotomy performed in: 6 cases of profuse bleeding intrapleural, in 4 cases of cardiac injury, 2 cases of intercostal artery damage, 3 cases of lung lobes injury were resection of lobes performed. Other cases were managed by laparotomy and in 3 cases because of intrapleural bleeding thoracotomy also performed. 2 cases of which intercostal vessel were injured, in 1 case intrapericardial bleeding found – in all cases bleeding was stopped.

Received blood from draining pleural cavities if no injury to hollow viscus was proved was used for transfusion.

Overall complications in managing thoracoabdominal gunshot injuries were 27 (34.17%). 16 cases of shock (20.25%), 4 recurrent bleeding (5,06%), asphixia 2 (2.53%), 5 cases of sepsis (6.33%). From these results it was found that complications in treatment of thoracoabdominal injuries are twice more than in isolated chest injuries. Mortality was (16.19%) in 12 cases of thoracoabdominal gunshot injuries. According to above mentioned thoracoabdominal gunshot injuries is very serious with high morbidity, in dealing with such cases care must be taken not to miss any injury in the diagnosis and managing such patients.

Recent modern wars and weapons used in them, Diaphragmatic injuries are not absolute indication for thoracoabdominal gunshot injuries.

Tangential (non penetrating) type of thoracoabdominal injuries is a very rare type of military injuries and not found in literature.

The diagnosis and management of tangential gunshot injuries must be carried out on the same bases as in usual thoracoabdominal injuries. Clinical features of this type of thoracoabdominal injuries are the same as in thoracic, abdominal and combined forms. The investigations and management of thoracoabdominal gunshot injuries must be performed under the principles of military doctrine. First of all breathing must be secured by drainage of pleural cavities and catheterisation of central veins to secure circulation.

In cases where no profuse bleeding in intrapleural cavities proved laparotomy must be carried out. If there is suspicion about intraabdominal injury, DPL must be carried out and in positive result laparotomy is the method of choice and according to the found injury specific management is carried out.

REFERENCES

- 1.Salahov Z.Ə. Torakoabdominal odlu silah yaralanmaları zamanı cərrahi taktika. Metod. tövsiyə, Bakı, 1987; 2.Salahov Z.Ə. Qarabağ müharibəsində odlu silah yaralanmaları zamanı ixtisaslı cərrahi yardımın təşkili, fəsadlaşmaların profilaktikası və müalicəsi. Bakı, 2001; 3.Быков В.П. - Хирургия, 2003, №7, с.72-74; 4.Ермаков А.С., Абакумов М.М., Соколов В.В. и др. - Хирургия, 2003, с.7-11; 5.Королев М.П., Кутушев Ф.Х., Уракчиев Ш.К. - Вестник хирургии, 1997, №1, с.83-85; 6.Кочергаев О.В., Мугаллибов М.М., Прокин И.Г. и др. - Хирургия, 2002, №5, с.36-39; 7.Соловьев Г.М., Багдасаров В.В. - Хирургия, 1998, №9, с.18-20; 8.Ilic N., Petricevic A., Radonic V. et al. - Surg., 1997, v.82, №3, p.316-318; 9.Rush R., Stockmaster N., Stin-ger H. et al. – Amer.J.S., 2005, v.189, №5, p.564-570; 10.Salahov Z.A. 200 questions about gunshot wounds. Azerbaijan Republic? Bakı, 2006.

S u m m a r y

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТОРАКО-АБДОМИНАЛЬНЫХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ

З.А.Салахов

В статье описаны принципы обследования и оказания квалифицированной хирургической помощи в условиях передового военно-полевого госпиталя 79 больным с торако-абдоминальными огнестрельными ранениями.

* * *

П О З Д Р А В Л Е Н И Я

PROFESSOR Ə.X.KƏRİMOVUN 65-İLLİK YUBİLEYİ



Əflatun Xudkar oğlu Kərimov 23 noyabr 1941-ci ildə Bakı şəhərində anadan olub. 1960-ci ildə o, fəhlə-gənclər məktəbini bitirdikdən sonra N.Nərimanov ad. Azərbaycan Tibb İnstitutunun müalicə-profilaktika fakültəsinə daxil olmuşdur. İnstitutu bitirdikdən sonra 1966-cı ildə M.-Qasımov ad. Respublika kliniki xəstəxanasında cərrah vəzifəsində işləmişdir. 1968-ci ildə Ə.Kərimov Azərbaycan Respublikası SN Ə.Əliyev ad. Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə institutunun torakal cərrahiyyə kafedrasının nəzdində aspiranturaya daxil olub, 1971-ci ildə «Müxtəlif ağciyər xəstəliklərində bronxoloji müayinə metodları» mövzusunda namizədlük dissertasiyasını

müvəffəqiyyətlə müdafiə etmişdir.

1972-ci ildə Ə.Kərimov Ə.Əliyev ad. AzDHTİ-nin uşaq torakal cərrahiyyə şöbəsinin müdiri vəzifəsinə təyin olunmuşdur. Bununla yanaşı böyük yaşlı xəstələr üçün yaranmış torakal cərrahiyyə şöbəsinin müdiri işləyirdi.

1976-1978-ci illərdə Əddis-Əbəbə şəhərində polis hospitalının cərrahiyyə şöbəsinin müdiri vəzifəsində çalışmış, 1000 yaxın cərrahi əməliyyat aparmış və keçmiş sovet ölkəsinin oradadakı səfirliyi tərəfindən fəxri fərmanla təltif olunmuşdur.

1978-ci ildən Ə.Əliyev ad. AzDHTİ-nin ümumi cərrahiyyə, sonra travmatologiya kafedrasının nəzdində olan döş qəfəsi cərrahiyyəsi şöbəsinin müdiri vəzifəsində çalışmışdır.

1989-cu ildə Leninqrad şəhərində «Ağciyərin göbələk xəstəlikləri» mövzusunda doktorluq dissertasiyasını müdafiə etmişdir.

1989-cu ildən Ə.Əliyev ad. AzDHTİ-nin cərrahiyyə və onkologiya kursu kafedrasında assistent, dosent və professor vəzifələrində işləmişdir.

1981-1993-cü illərdə həmin kafedranın müdiri olmuşdur, 1993-cü ildən isə - kafedranın professoru vəzifəsində çalışır.

Bu gün professor Ə.X.Kərimov Milli onkologiya mərkəzinin abdominal onkologiya şöbəsinin rəhbəridir.

Professor Ə.X.Kərimov cərrahiyyənin və onkologianın müasir problemlərinə həsr edilmiş 100 yaxın elmi əsərin, 14 metodiki tövsiyənin və 4 səmərələşdirici təklifin müəllifidir.

Ə.X.Kərimovun elmi rəhbərliyi altında 2 namizədlük dissertasiyası müdafiə olunub.

Professor Ə.X.Kərimov böyük enerji və həvəslə çalışır, tibb elmində, təcrübə işdə, elmi-pedaqoji və eləcə də tibb kadrlarının hazırlanması prosesində fəal iştirak edir.

Milli onkologiya mərkəzinin kollektivi, onkoloqlar cəmiyyəti və «Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı»nın redaksiya heyəti professor Ə.X.Kərimovu 65-illik yubileyi ilə təbrik edir, ona apardığı işlərində müvəffəqiyyətlər, uzun ömür və can sağlığı arzulayır.

Redaksiya heyəti

* * *

18 октября 2006 г. за достижения в изучении персистенции вирусов Фонд развития медицинской вирусологии Мартина Бейеринка (г.Дельфт) удостоил Специальной премии профессора Мурада Мамедова.

* * *

КОНЦЕПЦИЯ ТКАНЕВОГО ГОМЕОСТАЗА И РАЗВИТИЕ ВЗГЛЯДОВ НА ПАТОЛОГИЮ

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Считается, что именно феномен регенерации, хорошо известный еще древним врачам и средневековым естествоиспытателям, впервые навел ученых на мысль о способности организма строго определенным образом регулировать процесс воссоздания *de novo* поврежденных и утраченных тканей и даже органов, хотя представления о природе этого явления, как и о регулирующих его механизмах оставались лишь умозрительными.

Когда в первой половине XIX в. было показано, что рост тканей происходит за счет размножения формирующих их клеток и особенно после того, как Р.Вирхов в своей теории "целлюлярной патологии" (1855) выдвинул тезис о том, что "каждая клетка происходит только из клетки" (*Omnis cellula e cellula ejusdem generis*), начало формироваться представление о том, что в основе регенерации лежит процесс замещения поврежденных клеток новыми.

Признание последнего положения приводило к заключению о том, что ответ на вопрос о том, как этот процесс регулируется организмом, можно получить, лишь выяснив природу причин, побуждающих клетки к делению или предотвращающих их вступление в митоз, а также механизмы формирования и развития тканей. Более того, становилось все более очевидным, что именно познание этих механизмов может дать ключ к раскрытию природы не только целого ряда патологических процессов, но, главное, опухолевого роста.

Однако, истинные механизмы регуляции клеточного деления оставались, практически, неизвестными вплоть до середины XX в., хотя вопросы об их природе неоднократно трактовались в разных концепциях. Так, в разное время были выдвинуты гипотезы о существовании неких гуморальных регуляторах пролиферации - "трефонов" (стимуляторов пролиферации), "некрогомонов" (ингибиторов пролиферации) и др. В середине 30-х гг. прошлого века Дж. Мерфи и другими исследователями было высказано мнение о том, что между такими стимуляторами и ингибиторами пролиферации существует некое равновесие и "поведение" клеток, в итоге, зависит от функционального баланса между ними.

Отметим, что несколько позже, когда был идентифицирован ряд гормонов, достаточную популярность приобрело представление о том, что основными стимуляторами пролиферации являются некоторые гормоны и, прежде всего, обладающие анаболической активностью - соматотропин, тиреотропин, инсулин и др. Однако, субстанции, тормозящие пролиферацию, так и оставались неизвестными вплоть до середины 50-х гг. прошлого века.

Лишь в 1956г. Г.Сетрен доказал существование и описал основные свойства особых белков, обладающих тканеспецифической способностью кратковременно подавлять деление клеток, которые в 1960 г. У.Буллоу назвал "халонами" (от греч. *chalon*-ослабители) или в английской транскрипции - "кейлонами".

Надо сказать, что в 1957 г. Р.Вейс и Дж.Кавано, еще не зная об открытии кейлонов, выдвинули идею о том, что регуляция размножения клеток осуществляется гуморальным путем на уровне клеточной популяции и на основе принципа отрицательной обратной связи, которая позволяет этой популяции, как таковой, сохранять постоянство своего состава путем взаимного уравнивания процессов пролиферации и дифференцировки.

После открытия кейлонов как веществ, продуцируемых только зрелыми клетками, и установления наличия у них способности останавливать пролиферацию незрелых клеток после завершения физиологической репаративной регенерации идея Вейса и Кавано получила развитие в концепциях У.Буллоу и Э.Лоуренса (1960), О.Иверсена (1960), а позднее в разработанных В.Бондом (1965) и У.Буллоу и Т.Рютемяе (1965) вариантах теории о кейлонной регуляции пролиферации, в которых кейлонам отводилась роль реализатора отрицательной обратной связи между делящимися и покоящимися клетками.

Наконец, в 1968 г. Т.Рютемяе и А.Кивинени были идентифицированы антагонисты кейлонов и назвали их "антикейлонами". Позднее, именно при изучении природы последних уже в 70-е гг. выяснилось, что они оказались смесью нескольких различных регуляторных белков. После идентификации многих из этих белков уже в 80-е гг. были объединены под общим названием клеточных "факторов роста" (ФР). В этот же период было установлено, что ФР по природе относятся к, так называемым, цитокинам - группе белков, обеспечивающих коммуникацию клеток в самом широком смысле.

Итак, к началу 70-х гг. прошлого века в общих чертах уже сложилось представление о механизмах регуляции клеточного деления и контроля пролиферации. Стали успешно развиваться концепции о роли нарушений этих механизмов в патогенезе воспаления, репарации и даже опухолевого роста.

Между тем, оставался неясным целый ряд вопросов и, в том числе: 1) как и какими клетками вырабатываются кейлоны и ФР? 2) каким образом кейлоны и ФР адекватно воспринимаются клетками? И 3) посредством каких именно механизмов воздействие этих веществ приводит к стимуляции клеточного деления или к его торможению?

Ответы на эти вопросы были получены позднее. Так, уже к концу 70-х гг. сформировалось представление о важной роли паракринной регуляции клеточного деления, в основе которой лежит процесс выработки ФР и кейлонов одними клетками и воздействие этих веществ на другие клетки.

К этому же времени были открыты и детально изучены мембранные рецепторы ряда ФР, по структуре и функциям оказавшиеся весьма сходными с рецепторами пептидных гормонов. Выяснилось, что только наличие на поверхности клеточных мембран таких весьма избирательных по чувствительности к разным веществам рецепторов обеспечивает клеткам способность селективно реагировать на воздействие не только ФР и гормонов, но и кейлонов. Более того, установлено, что количество рецепторов ФР на клеточной мембране увеличивается по мере созревания клеток, т.е. в процессе их дифференцировки.

Получению ответа на третий из упомянутых выше вопросов в немалой степени способствовали, в основном, два разных открытия, которые были сделаны в одно и то же время - в 1953 г. Первым из них стала расшифровка пространственной структуры ДНК, а вторым - установление строгой цикличности процесса клеточного деления, позволившее сформировать представление о генеративном цикле клетки, вошедшем в литературу под названием "клеточный цикл".

Последнее открытие было осуществлено А.Ховардом и С.Пелком, которые используя метод радиоавтографии, продемонстрировали, что в клетке, образовавшейся в результате предшествовавшего митоза и сохраняющей потенции к пролиферации, на протяжении периода интерфазы (промежуток между двумя митотическими делениями) происходят строго определенные и последовательно сменяющиеся друг друга метаболические процессы. Проанализировав этот процесс, в целом, исследователи выделили три периода интерфазы: постмитотический (или пресинтетический), синтетический и премитотический, обозначив их символами G1 (от англ. gap - пробел), S и G2.

Объективное осмысление результатов изучения клеточного цикла наводило на мысль о том, что "поведение" клеток, по крайней мере, на протяжении того периода их онтогенеза, который связан с делением, предопределялось наследственными особенностями этих клеток, т.е. это поведение клеток было генетически запрограммировано.

Эта идея получила косвенное подтверждение в наблюдении, осуществленном Л.Хейфликом, который в 1961 г. показал, что большинство клеток лишены способности митотически делиться более 50 раз. Это указывало на то, что пролиферативный потенциал клеток имеет ограниченный характер и не превосходит указанное выше число, получившее название "барьера Хейфлика".

Вместе с тем, идея о жесткой генетической предопределенности жизнедеятельности клетки наиболее весомое подтверждение получила после того, как в 1973 г. А.Уайли и Д.Керр описали явление физиологического отмирания клеток и назвали его "апоптозом" (от греч. опадание листьев).

Позднее были получены весомые доказательства того, что апоптоз является прямым результатом "включения" содержащейся в клеточном геноме особой программы самоуничтожения клетки и ныне под апоптозом трактуется как генетически запрограммированная гибель клетки, лишь косвенно связанная с цитотоксическим воздействием на нее внешних факторов. Эта программа включается в тех клетках, дальнейшее существование которых оказывается биологически нецелесообразным (в результате старения) или даже опасно (в случае генетически дефектных или сублетально поврежденных клеток).

Следующий идеологический "скачок" в развитии представлений о природе механизмов регуляции клеточного деления был обусловлен большими успехами в изучении молекулярного канцерогенеза. В частности, в процессе изучения генов, детерминирующих процесс "превращения" нормальных клеток в опухолевые и названных онкогенами (первый из них был идентифицирован еще в 1970 г.) в геноме клеток млекопитающих и человека были обнаружены особые гены, являющиеся функциональными предшественниками онкогенов, получившие название "протоонкогенов". Вскоре было доказано, что протоонкогены являются обычными клеточными генами, а кодируемые ими белки активно участвуют в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и коммуникации с другими клетками.

Более того, было установлено, что помимо онкогенов, способных усиливать пролиферацию клеток, в геноме присутствуют и другие гены, экспрессия которых приводит к угнетению активности протонкогенов и, в итоге, к торможению пролиферации. Эти гены получили название "антионкогенов" или "генов-супрессоров".

И, наконец, еще начале 70-х гг. С.Хартуэлл показал существование группы генов, регулирующих клеточный цикл - cdc-генов (cell division cycle). Они оказались функционально сопряжены, с одной сто-

роны, с протонкогенами, кодирующими синтез ФР и их рецепторов, а с другой стороны, с генами, принимающими участие в контроле апоптоза.

В числе продуктов экспрессии этих шенов оказались и циклины - белки, обеспечивающие прохождение клеткой отдельных фаз клеточного цикла в строгой последовательности. Периодически сменяя друг друга на протяжении цикла, они играют роль "водителей ритма": каждой фазе деления соответствуют только определенные циклины.

Все эти открытия в области исследования ключевых регуляторов клеточного деления способствовали не только раскрытию системы генетического надзора за клеточным делением, но и формированию представления о "генетической программе" онтогенеза клеток. За эти работы Л.Хартуэлл вместе с П.Нерсом и Т.Хантом в 2001 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Таким образом, к началу 80-х гг. XX в. представления об общих механизмах регуляции клеточного деления значительно расширились и позволили сформулировать уже близкую к современной концепцию о генетической детерминации этого процесса.

Между тем, к этому времени оставался вопрос о том, посредством каких механизмов сопряжены между собой система генетического контроля пролиферации и "внешняя" регуляция клеточного деления, осуществляемая посредством воздействия на клетку ФР, гормонов и кейлонов.

Раскрытию природы этих механизмов способствовало изучение процессов внутриклеточной (от периферии клетки к ядру) передачи гуморальных импульсов (и, в том числе, митогенных, т.е. побуждающих клетку к вступлению в митоз).

Исследования в этом направлении привели к открытию существующих в клетке системы ступенчато активируемых протеинкиназ, осуществляющих не только перенос поступающих к клетке извне митогенных сигналов от рецепторов к ядру клетки, но и обеспечивающих активизацию экспрессии тех протоонкогенов, которые непосредственно детерминируют начало клеточного деления.

Выяснилось также, что продукты экспрессии одних протоонкогенов являются белками, входящими в состав рецепторов ФР и гормонов, а белки, кодируемые другими протоонкогенами, могут, обладая протеинкиназной активностью, непосредственно участвовать в процессе внутриклеточной передачи митогенных импульсов и, тем самым, обеспечивать адекватную "связь" клеток с регулируемыми системами организма, делая их "чувствительными" к поступающим к ней внешним регуляторным сигналам.

Здесь же необходимо упомянуть и о важной роли в осуществлении контроля пролиферации особенностей поверхностных мембранных структур клетки, изучение роли которых началось в середине 50-х гг. XX в. после описания феноменов "контактного торможения движения" и "контактного торможения размножения" клеток. Уже в 70-е гг. XX в. эти исследования привели к открытию группы специализированных супрамолекулярных структур, расположенных на клеточной мембране и получивших обобщенное название "молекул клеточной адгезии" - cell-adhesion molecules (CAM). Оказалось, что CAM, как белки, являются продуктами экспрессии генов, имеющих сходство с протоонкогенами, и, помимо обширного спектра выполняемых ими регуляторно-коммуникативных функций, принимают самое непосредственное участие в процессе рецепции клеткой поступающих к ней извне митогенных сигналов.

Охарактеризовав основные этапы исследований механизмов регуляции клеточного деления, кратко охарактеризуем существующие сегодня представления об этих механизмах.

Клетка подчиняется внешней регуляции, благодаря которой она, оставаясь относительно самостоятельной, "ведет" себя как часть организма, полностью подчиненная его регуливающим системам, функционирующим под общим контролем как нервной, так и эндокринной систем.

Внешняя регуляция клеточного деления реализуется на двух соподчиненных уровнях: посредством локальных (связанных с существованием клетки в составе клеточной популяции и реализуемых при непосредственном участии CAM) и, главное, дистантных (осуществляемых организмом гуморальным путем и воздействующих на клетку как на один из его структурно-функциональных элементов) механизмов.

В основе внешней регуляции деления клетки лежит дистантно-гуморальный механизм, осуществляемый путем воздействия на нее исходящих от организма и переносимых к ней особыми веществами регуляторных (митогенных) сигналов, которые побуждают клетку к вступлению в митоз - при отсутствии таких сигналов клетка выходит из клеточного цикла и остается вне его неопределенно долго.

Дистантно-гуморальный механизм внешней регуляции клеточного деления реализуется на основе взаимодействия трех элементов: 1) клеток-продуцентов химических носителей митогенного сигнала, 2) самого вещества-носителя сигнала и 3) клеток-мишеней, обладающих специфической чувствительностью к носителю сигнала.

Продуцентами митогенных сигналов могут быть клетки нервной и эндокринной системы, вырабатывающие, те или иные, гормоны и медиаторы, а также макрофаги, лимфоциты, тромбоциты, фибробласты или другие клетки, в которых образуются ФР. В зависимости от того, куда продуцируются вещества-носители митогенного сигнала, регуляция обычно осуществляется посредством одного из двух механизмов - эндокринного (они продуцируются в кровь) и паракрынного (носители продуцируются в межклеточ-

ную жидкость и, распространяясь только диффузией, действуют лишь на клетки-мишени, расположенные в непосредственной близости от клеток-продуцентов).

Помимо этих, существует и, так называемый, аутокринный механизм, когда одна и та же клетка является и продуцентом регуляторного вещества, и его "мишенью". Последний механизм, по сути, не являющийся дистантным, обеспечивает "авторегуляцию" клетки и функционирует, в основном, лишь на этапе раннего эмбриогенеза и репрессируется во взрослом организме.

Функцию переносчиков митогенных сигналов могут выполнять различные гормоны, а также специализированные органические соединения, ранее обозначенные нами аббревиатурой ФР. Последние представляют собой полипептиды с относительно низкой молекулярной массой, условно группируются в "семейства", члены которых имеют структурно-функциональное сходство.

Деление клетки, как и большинство других функций, подчиняется реципрокной (двойной взаимоисключающей) регуляции, осуществляемой веществами-носителями сигналов. ФР и гормоны, "включающие" (ускоряющие и усиливающие) деление, называются позитивными, а те из них, которые останавливают или замедляют деление - негативными. Конечная реакция клетки (вступление или не вступление в деление), в итоге, зависит от баланса позитивных и негативных стимулов.

Известен целый ряд ФР и гормонов, которые способны стимулировать клеточное деление. Ингибировать клеточное деление могут факторы некроза опухоли, трансформирующие факторы, некоторые интерфероны и др. Однако, важнейшими факторами негативной регуляции клеточного деления следует считать кейлоны.

Чувствительность клетки к митогенным сигналам обеспечивается наличием на поверхности всех способных к делению клеток рецепторов регуляторных гормонов и различных ФР - особых супрамолекулярно-белковых комплексов, обладающих способностью специфически связываться с соответствующими гормонами и ФР.

Рецепторы, будучи интегральной частью цитомембраны и связываясь своим внешним доменом с носителями информационных "сигналов", изменяют конформацию (пространственную конфигурацию) сначала внеклеточного, а затем и внутриклеточного домена. Последний обретает ферментативную активность, которая, в свою очередь, "включает" каскад эстафетных реакций фосфорилирования, протекающих в цитоплазме при участии протеинкиназ - ферментов, фосфорилирующих белки (точнее, аминокислоты: тирозин и др.). При этом, фосфатные группы, ферментативно переносимые с молекулы одного белка на молекулу другого белка, играют роль молекулярных триггеров (переключателей).

Итак, "зародившийся" в рецепторе митогенный сигнал в виде каскада реакций фосфорилирования по своеобразной эстафете с помощью особых белков-трансммиттеров, последовательно приобретающих энзиматическую активность, устремляется от рецептора в цитоплазму и, в конце концов, достигает ядра.

Внутриклеточная передача митогенного сигнала в зависимости от типов клетки и митогенного стимула может осуществляться посредством одного из нескольких сигнальных путей, описанных в соответствующей литературе. При этом, надо отметить, что как и в любой системе биорегуляции, на всех этапах внутриклеточной передачи митогенного сигнала активность протеинкиназ уравнивается активностью противодействующих им фосфатаз (дефосфорилирующих белки). Очевидно, что блокирование любого из этапов передачи митогенного сигнала может, в принципе, привести к замедлению или даже полной остановке клеточного деления. Соответственно, активация любого из звеньев этой цепи приведет к ускорению и стимуляции митоза.

Достигнув ядра, энзимологически преформированные митогенные импульсы становятся индукторами активации строго определенных групп генов, на которых синтезируются белки - "факторы транскрипции". Последние же селективно активируют гены, непосредственно ответственные за клеточное деление, что и приводит к началу митоза.

Иначе говоря, рецепторы трансформируют поступающие извне к клетке митогенные сигналы в "метаболические" импульсы, передаваемые к ее ядру, обеспечивая, таким образом, связь между внешней средой и геном клетки.

Следует особо отметить, что степень "чувствительности" клеток к соответствующим гормонам и ФР прямо предопределяется количеством таких рецепторов, представленных на клеточной мембране, а утрата этих рецепторов приводит к утрате клеткой "чувствительности" к приходящим к ней извне митогенным сигналам.

Более того, именно особенности набора таких рецепторов, в итоге, определяют и спектр всех возможных ответных реакций клетки на воздействие, тех или иных, гормонов и ФР.

В заключение рассмотрим принципы функционирования и значение механизмов генетической детерминации процесса клеточного деления.

Вся жизнедеятельность клетки (начиная от ее появления в результате митоза вплоть до ее гибели или исчезновения, как таковой, после деления) предопределяется содержащейся в ее геноме "генетической программой онтогенеза" клетки. Именно благодаря последней клетка не только существует как морфо-функциональная единица, но и формирует биологически целесообразные в конкретных ситуациях и

строго адекватные реакции "ответа" на внешние регулирующие импульсы, поступающие извне и иные воздействия.

Всю генетическую информацию, сосредоточенную в геноме клетки, можно условно разделить на несколько относительно функционально обособленных фрагментов, как "программу" детерминации особенностей метаболизма, "программу" деления и дифференцировки и, даже "программу" ее гибели. Поэтому выход клетки из состояния покоя и последующее ее репродуктивное "поведение" (вступление в митоз или начало дифференцировки) является прямым следствием "включения" экспрессии соответствующей части ее генома, а именно отвечающей за деление и его контроль.

Кратко характеризуя процесс реализации генетической программы клеточного деления, в первую очередь, отметим, что условно ее можно разделить на две части: программу митоза и программу надзора за клеточным делением. Такая организация обеспечивает не только генетическую детерминацию митоза, но и реципрокный (двойной взаимоисключающий) генетический контроль деления клетки: позитивный (включение) и негативный (выключение).

Соответственно, существуют 2 типа задействованных в ней генов: первые "включают", а вторые "выключают" деление клетки. Гены, осуществляющие позитивный контроль клеточного деления, называются протоонкогенами, а специализированные гены, ответственные за негативный контроль деления, именуются генами-супрессорами. Конечный результат, предопределяющий "поведение" клетки, зависит, в итоге, от баланса интенсивности экспрессии этих двух типов генов.

Протоонкогены - это специализированные гены нормальных клеток, которые осуществляют позитивный контроль процессов пролиферации, дифференцировки клеток и коммуникации их с другими клетками, а также принимают участие в регуляции апоптоза.

Будучи клеточными генами, они функционируют как матрицы для синтеза белков (протоонкобелков), непосредственно участвующих в процессах трансмембранного и внутриклеточного транспорта митогенных сигналов от поверхности клетки в ядро, побуждают клетку к делению. Уровень экспрессии протоонкогенов обычно зависит от этапа онтогенеза организма: если в эмбриональном периоде он высок, то во взрослом организме он очень низок.

Разные протоонкобелки могут выполнять различные функции, так или иначе, связанные с делением клеток: они могут быть белками, входящими в состав рецепторов гормонов и ФР, могут непосредственно участвовать в процессе внутриклеточной передачи митогенных сигналов от рецепторов в ядро, могут выполнять функцию регуляторов транскрипции ДНК и др.

Гены-супрессоры кодируют белки, способные тормозить клеточное деление. Эти гены играют исключительно важную роль в поддержании структурного гомеостаза, подавляя пролиферацию клеток, отличающихся от нормальных.

Митогенные сигналы, поступившие из цитоплазмы в ядро, активируют его регуляторные белки и, тем самым, индуцируют соответствующее "перепрограммирование" генома на начало деления клетки. В ядре начинается синтез особых белков, активирующих протоонкогены.

Однако, одновременно с этим "включается" готовность к функционированию, так называемой, системы "генетического надзора", отвечающей за негативный контроль деления и пролиферации. Важнейшими ее элементами являются циклиновые белки, гены-супрессоры, а также неразрывно сопряженные с ними система механизма репарации повреждений генома и апоптоз.

Скоординированная работа элементов этой системы контролирует "корректность передачи генетической информации" в процессе клеточного деления и устраняет возможные "ошибки" и искажения, не допуская их передачи потомству и "генетической фиксации" (путем передачи последующим поколениям дочерних клеток). В основе ее функционирования лежит выявление дефектной (имеющей повреждения) ДНК и блокирование ее репликации до начала митоза. И, если существующие в клетке механизмы репарации ДНК не могут "устранить" повреждение, то клетка, вступая в апоптоз, самоуничтожается.

"Включение" апоптоза является результатом активации "проапоптотических" генов, функционально связанных с генами-супрессорами или же инактивации "антиапоптотических" генов, ассоциированных протоонкогенами. Конечный результат - индукция апоптоза или его отмена - определяется балансом между ними.

Таким образом, очевидно, что функциональное состояние клетки и ее готовность к делению определяют баланс позитивных и негативных факторов, регулирующих деление как на генетическом, так и на эпигенетическом уровнях.

Охарактеризовав основные принципы функционирования механизмов регуляции клеточного деления, можно перейти к рассмотрению современной концепции тканевого гомеостаза.

В первую очередь, отметим, что структурный гомеостаз (СГ) выражается в сохранении гомогенности клеточной популяции в отношении основополагающих свойств самих клеток, т.е. фенотипа и, главное, генотипа клеток, формирующих данную популяцию. Значит, в основе СГ, прежде всего, лежит стабильность генома клеток.

Центральным моментом обеспечения СГ является функционирование систем, обеспечивающих стабильность генома клетки и, прежде всего, в процессе клеточного деления. Этот механизм обеспечивается функцией описанных выше систем, осуществляющих регуляцию клеточного деления.

Необходимо особо отметить, что клетки с завершенным фенотипом и исчерпавшие свой потенциал к делению отличаются значительной стабильностью генома. Более того, изменения в геноме таких клеток, если даже они произошли, как правило, не приводят к каким-либо изменениям уже сформировавшегося фенотипа и не таят в себе угрозы нарушить СГ, поскольку продолжительность существования подобных изменений ограничена онтогенезом одной клетки.

Совершенно иная ситуация складывается в отношении изменений генома клеток, сохранивших способность делиться. Во-первых, процесс деления клеток сопровождается удвоением ДНК, в процессе которого снижается стабильность генома и резко возрастает вероятность появления "молекулярных" ошибок в виде замены одних нуклеотидов другими. Во-вторых, как уже отмечалось, появление изменений генома в таких клетках сопряжено с риском их генетической "фиксации" в потомстве этой клетки путем передачи однажды возникшей "ошибки" из поколения в поколения. Очевидно, что это в итоге может привести к серьезным нарушениям СГ.

Именно поэтому одним из важнейших механизмов поддержания СГ должен быть признан комплекс механизмов, осуществляющих регуляцию клеточного деления - процесса, обеспечивающего получение вновь образующимися дочерними клетками (от исходной материнской клетки) идентичной наследственной информации и, тем самым, изначально призванного обеспечивать генетическую стабильность клеточной популяции в процессе ее воспроизводства.

После завершения митоза судьба образовавшихся дочерних клеток может иметь два "сценария".

В первом случае они продолжают делиться и вновь вступают в фазу G1 - это пролиферирующие клетки. Способность клетки к нескольким последовательным делениям называют пролиферативным потенциалом. Пролиферация же - это процесс последовательного деления клетки, приводящий к увеличению массы клеток.

Во втором случае образовавшиеся в митозе клетки перестают делиться и выходят из клеточного цикла. Такие клетки называются "постмитотическими", а их состояние условно именуется "фазой пролиферативного покоя", которая обозначается символом G₀. В фазе G₀ могут находиться два типа клеток.

Первые, являющиеся элементами "камбия" (пролиферативного пула) той или иной ткани, сохраняя свой пролиферативный потенциал, остаются в этой фазе и через некоторое время могут вновь вступить в клеточный цикл. Это клоногенные клетки.

Клетки второго типа являются предшественниками специализированных клеток - они окончательно выходят из фазы покоя G₀ и, подвергаясь соответствующей дифференцировке, превращаются в "зрелые" клетки, выполняющие определенные функции.

Дифференцировка - это процесс однонаправленной перестройки клеток с целью их функциональной специализации, т.е. это своеобразное "созревание" функционально специализированных клеток, в результате которого все функциональные ткани приобретают способность выполнять определенные функции, а сама ткань - характерную структуру (цитоархитектонику) и, соответственно, морфологию.

Важно, что пролиферация и дифференцировка клеток связаны между собой реципрокно: в процессе дифференцировки, как правило, снижается потенция клеток к пролиферации, а клетки, завершившие дифференцировку, полностью утрачивают способность к пролиферации.

Ткани - особые системы клеток, сходных по происхождению, строению и выполняемым функциям, а также межклеточных структур и веществ, являющихся продуктом жизнедеятельности этих клеток.

Формирование любых тканей в онтогенезе (гистогенез) является результатом двух основных процессов: пролиферации (создающей клеточную массу, из которой строится ткань) и дифференцировки формирующих ее клеток (приводящей к приобретению этими клетками и, соответственно, тканью функциональной способности к выполнению различных специализированных функций).

Процесс существования ткани, как относительно обособленного структурно-функционального сообщества клеток, в процессе выполнения ею соответствующих функций - динамический процесс, характеризующийся двумя основными параметрами: интенсивностью воспроизводства и интенсивностью гибели формирующих ее клеток. Соотношение между этими двумя динамическими показателями определяет направление развития ткани в онтогенезе (эволюцию или инволюцию).

Ткани являются самообновляющимися системами: погибающие клетки постоянно заменяются вновь образующимися. Это позволяет рассматривать ткань как систему, упорядоченно воспроизводящую клетки. Допуская определенные упрощения, можно утверждать, что любая ткань, как самообновляющаяся система, представлена тремя основными популяциями клеток.

Первая представлена недифференцированными плюрипотентными клетками, обладающими наиболее высокой пролиферативной активностью и не начавшими свою дифференцировку. Это, так называемые, стволовые клетки (СК).

Вторая популяция включает клетки, только начавшие свою дифференцировку (коммитированные), но сохраняющие свой пролиферативный потенциал. Такие клетки называются клоногенными (КГК).

Третья популяция представлена дифференцированными клетками (ДК), т.е. морфологически и функционально "зрелыми" (завершившими дифференцировку) клетками.

Суммарное количество клеток первой и второй популяций (находящихся в фазе G₀) формирует упоминавшийся выше "пролиферативный пул" клеток данной ткани, величина которого определяет пролиферативный потенциал этой ткани. Последний, выражаемый величиной соотношения пролиферативного пула клеток к общему числу клеток в ткани, у тканей разного гистогенеза различен.

Совокупность клеток 1-й и 2-й популяций формирует самоподдерживающийся фонд недифференцированных клеток-предшественников, пролиферация которых, будучи способна восполнять постоянно погибающие элементы ткани, обеспечивает постоянную скорость клеточного обновления ткани.

При делении СК часть их потомства, предназначенная для последующей дифференцировки в специфические клеточные линии, превращается в КГК. Другая часть потомства СК остается недифференцированной и продолжает оставаться в роли "новых" СК.

КГК, образовавшиеся из СК, пройдя одно или несколько делений, завершают свою дифференцировку и, утратив способность делиться, окончательно "созревают" и становятся функционально полноценными ДК.

Таким образом, основным субъектом пролиферации являются СК, пул которых сохраняется в ткани на всем протяжении ее существования в качестве ее резерва в отношении замещения естественно отмирающих ее элементов. При необходимости, именно СК начинают пролиферировать и, частично дифференцируясь, превращаются в клоногенные клетки-предшественники. Последние же, завершив пролиферацию, могут, подвергаясь дальнейшей дифференцировке и, параллельно утрачивая способность к пролиферации, становиться структурно-функциональными элементами ткани - ДК.

И пролиферация, и дифференцировка являются результатом реализации упоминавшейся генетической "программы" онтогенеза клетки, поддаваясь, при этом, "внешней" регуляции со стороны организма посредством тех же механизмов, которые регулируют митотическую активность клеток. Функционирование этих механизмов регуляции процессов формирования и жизнедеятельности ткани отражает факт обеспечения СГ на уровне целостного организма.

В то же время, эти процессы подчиняются "местной" регуляции, осуществляемой самой тканью, которая, сама по себе, способна обеспечивать то, что по мере отмирания и удаления из общей популяции формирующих ее клеток зрелых и адекватно функционирующих клеток, вместо каждой из них в соответствие с определенной последовательностью поступает новая, находящаяся в этот момент на стадии максимальной подготовленности к полному "созреванию". Эта способность тканей обеспечивает устойчивую работу системы клеточного обновления и, в частности, поддержание биологически целесообразного в той или иной ситуации динамического равновесия между тремя упомянутыми выше популяциями клеток: СГ, КГК и ДК.

Иначе говоря, важнейшим условием существования ткани является самовоспроизводство своих элементов, обусловленное биологической необходимостью адекватного в качественном и количественном отношении восполнения постоянно происходящих утрат, которое, в свою очередь, выступает в качестве своеобразного стимула к активации всех предшествующих клеточных пулов, в результате чего и осуществляется перманентное обновление клеточного состава ткани.

Действительно, ткань, как таковая, обладает свойствами функциональной системы и способна по принципу отрицательной обратной связи регулировать свой клеточный состав, который зависит от ее функционального состояния. Наличие отрицательной обратной связи делает всю систему ткани замкнутой на саму себя, позволяет удерживать постоянство через взаимную корреляцию частей относительно друг друга. Это свойство ткани определяет существование самостоятельного механизма поддержания СГ, действующего на клеточно-тканевом уровне и называемого "авторегуляцией тканевого гомеостаза".

Сущность "тканевого гомеостаза" (ТГ) состоит в поддержании на одном уровне не только общего числа клеток, но и соотношения между имеющихся в любой ткани СК, комитированными КГК и ДК. Центральным моментом ТГ является авторегуляция тканью интенсивности пролиферации формирующих ее клеток, подчиненную интересам функции данной ткани.

Согласно современным воззрениям, ТГ во взрослом организме обеспечивается балансом между позитивными и негативными регуляторами пролиферации. Роль первых выполняют ФР и некоторые гормоны, а роль последних - кейлоны. Иными словами, ТГ обеспечивается функциональным антагонизмом гормонов и ФР, с одной стороны, и кейлонов, с другой.

Причем, основной механизм тканевой авторегуляции процесса пролиферации, основанный на принципе обратной связи, по всей вероятности, связан, в первую очередь, с кейлонами, которые являются регуляторами упоминавшейся обратной связи. Важно помнить, что такая обратная связь поддерживается благодаря ДК, синтезирующим кейлоны, а не клеткам, чувствительным к ним, т.е. роль регуляторов выполняют ДК, вырабатывающие кейлоны.

Кейлоны - особые белки, вырабатываемые, в основном, "зрелыми" ДК и обладающие тканеспецифической способностью кратковременно подавлять деление клеток (в фазах G₀ и G₁). Они тормозят деление СК и, в меньшей мере, коммитированных КГК, причем, степень такого торможения прямо зависит от концентрации кейлона, которая в итоге определяется численностью ДК.

Очевидно, что увеличение доли ДК в конкретном участке ткани приводит к увеличению продукции кейлонов и, соответственно, тормозит деление "молодых" клеток. Напротив, при уменьшении доли ДК снижается и уровень кейлонов, что приводит к стимуляции пролиферации СК и КГК в данном участке ткани.

Посредством именно этого механизма кейлоны выполняют свою функцию основного регулятора пролиферации, тем самым, участвуя в поддержании ТГ, а именно определенного баланса между интенсивностью пролиферации и дифференцировки клеток. Такой баланс обеспечивает упорядоченное течение процессов образования и роста новых тканей и восполнения отмерших клеток новыми, а после достижения ими конечной стадии своего развития держит их размножение под контролем.

На этапе формирования ткани СК интенсивно пролиферируют, формируя КГК, а затем и ДК, свойственные данной ткани: при этом, число ДК в ткани, а значит и общий уровень продукции в ней кейлонов нарастает. Подобная ситуация складывается в процессе формирования и развития эмбриона. Поэтому есть основания полагать, что кейлонный механизм "включается" лишь после того, как программа гистогенеза исчерпывается и кейлоны останавливают пролиферацию после достижения в ткани физиологически целесообразного количества ДК.

Когда гистогенез завершен и ткань переходит на саморегуляцию поддержания постоянства клеточных элементов, из которых она состоит, кейлонная система обретает роль основного механизма такой регуляции. Сущность такой саморегуляции основана на обратной взаимосвязи количеств ДК и клеток пролиферативного пула, поддерживаемой посредством равновесия кейлонов и ФР, которое позволяет удерживать тканевую гомеостаз.

Кейлонная концепция ТГ вполне удовлетворительно объясняет динамику процессов в ткани на этапе функционирования сформировавшейся ткани: при физиологической регенерации (постоянное обновление части клеток) и после завершения репаративной регенерации (после установления в ней нормального баланса клеточных популяций, нарушенного под воздействием внешних повреждающих факторов).

На функциональном этапе онтогенеза ткани интерес представляют три ситуации, которые мы рассмотрим ниже: 1) при функциональной стимуляции пролиферации, направленной на увеличение доли "зрелых" клеток, предназначенных для выполнения конкретных функций; 2) в процессе физиологической регенерации (естественного самообновления ткани) и 3) в процессе репаративной регенерации, связанной с повреждением ткани.

При воздействии стимуляторов пролиферации, например, гормонов, начинается ускоренное деление СК и их дифференцировка, приводящая к увеличению в ткани доли функционально-активных ДК (например, в пубертатном периоде у мужчин, когда происходит усиленная пролиферация клеток Сертолли или у женщин в молочных железах в период активной лактации). В этих случаях контур обратной связи формируется, с одной стороны, недостаточным уровнем конкретной функции, и пролиферацией, с другой стороны, т.е. недостаток функции стимулирует пролиферацию клеток, способных выполнить эту функцию. При этом, пролиферация происходит за счет избытка ФР и индуцирующих митозы гормонов, которые до определенного момента нивелируют ингибирующее действие кейлонов. Но после появления достаточного количества ДК действие кейлонов начинает преобладать и пролиферация останавливается.

Значение физиологической регенерации определяется тем, что в процессе существования ткани какая-то часть ДК, выполнив свою функциональную роль, "изнашивается" и нуждается в обновлении. Доля таких клеток в разных тканях различна: она особенно велика там, где интенсивность воспроизводства ткани высока (ткани, подверженные прямым повреждающим внешним воздействиям, как например, эпидермальный слой кожи и эпителий пищеварительного тракта). Место этих клеток занимают КГК, образующиеся из СК и, в нужный момент завершающие свою дифференцировку. Значит, уменьшение числа ДК посредством механизма обратной отрицательной связи стимулирует пролиферацию СК и, в итоге, обеспечивает восстановление биологически целесообразной численности ДК в тканях взрослого организма.

При повреждении ткани замещение утраченных ДК обретает характер репаративной регенерации. Это позволяет рассматривать регенерацию как важный компенсаторно-приспособительный процесс, обеспечивающий сохранение и, при необходимости, восстановление нарушенного ТГ.

Интенсивность и продолжительность регенерации и количество ДК также составляют контур обратной отрицательной связи, поскольку регенерация "автоматически" останавливается на этапе, когда она обеспечила воспроизводство биологически целесообразного числа ДК и КГК. В то же время, регенерация останавливается не сразу, что первоначально приводит в противоположно (по отношению к внешнему повреждающему фактору) направленному сдвигу в ТГ в форме "омоложения" популяции, из-за избытка доли КГК. Чем быстрее скорость регенерации и ее длительность, тем более выражено "омоложение" популяции клеток.

В основе этого феномена, по-видимому, лежит определенная степень инерционности механизма обратной связи, поскольку спустя некоторое время такое "омоложение" нивелируется и ТГ полностью восстанавливается. Подобная инерционность вполне объяснима с позиции кейлонной концепции: повреждение ДК, синтезирующих кейлоны, ведет к дефициту последних и клеточной популяции; необходимо время не только для восполнения дефекта ткани, но и формирования ДК, синтезирующих кейлоны, способные остановить пролиферацию.

На инволютивном этапе онтогенеза ткани (например, вырождение ткани при старении) отмечается, во-первых, естественное истощение популяций СК и КГК и, во-вторых, накопление избытка ДК, которые, не будучи способны воспроизводить сами себя, вырабатывают кейлоны, тормозящие пролиферацию оставшейся в ткани части СК. Поэтому, те зрелые клетки, которые в силу старения самоуничтожаются, не замещаются новыми клетками. Это приводит к отрицательному балансу клеточного воспроизводства.

Приведенное выше описание функционирования ТГ дает лишь самое общее представление о тканевой регуляции как механизме, основанном на принципах саморегуляции. Однако, очевидно, что такой механизм может работать в определенном диапазоне нагрузок, в пределах которого ткань сохраняет способность существовать и "работать" как функциональная система.

При дополнительных нагрузках на ткань, связанных с необходимостью выполнения функций в более интенсивном режиме, ткань способна формировать своеобразные ответно-компенсаторные и адаптационные реакции. Примерами таких реакций могут стать гипертрофия и гиперплазия мышечных волокон при длительной повышенной физической нагрузке или гиперкератоз при длительном механическом воздействии на эпидермис. Развитие этих реакций определяет наличие у тканей своеобразной реактивности.

Под реактивностью тканей, с гистогенетических позиций, понимают способность ткани изменять режим основных процессов гистогенеза, а именно, пролиферации, дифференцировки и интеграции клеток под действием внешних для ткани факторов. Каждая ткань отличается генетически детерминированным диапазоном пластичности и изменчивости клеток. При изменении функциональных нагрузок на ткань реактивно приспособительные изменения клеток проявляются в метаболических сдвигах, трофических нарушениях типа гипертрофии, дистрофических нарушениях, дистрофий, атрофии, гипо- или гиперсекреций и т.д. При гипертрофии наблюдается гиперплазия внутриклеточных структур как морфологический эквивалент повышенной функциональной активности ткани.

При самых разнообразных воздействиях (травмы, стрессовые ситуации и т.п.) ткани реагируют, прежде всего, понижением или повышением пролиферативной активности клеток. Угнетение митотической активности или, наоборот, ее "вспышки"- неперенные показатели реактивности тканей, наблюдаемые при действии ингибиторов или стимуляторов клеточных делений.

При чрезмерных, запредельных адекватных нагрузках на ткань и при патогенных воздействиях на нее механизмы контроля и поддержания ТГ могут нарушаться, что может привести к изменениям темпа и ритма пролиферации и степени и характера дифференцировки клеток. Чаще всего, это находит выражение в ускорении пролиферации и замедлении или остановке дифференцировки. При этом, реактивные изменения ткани, во многом, зависят от силы повреждающего фактора и длительности его действия.

Рассмотрев основные принципы функционирования ТГ, необходимо особо подчеркнуть, что регуляция пролиферации клеток не ограничивается механизмами, действующими на уровне ткани. Важная роль в осуществлении контроля за пролиферацией принадлежит внетканевым уровням регуляции, действие которых реализуется через внутритканевые механизмы.

Сегодня ясно, что ведущая роль в регуляции ритма митозов принадлежит организменному, а не тканевым факторам. А кейлонная система ткани является важнейшим звеном управления делением клеток, через которую реализуется действие регулирующих сигналов, поступающих с уровня организма.

С позиции, объективно оценивающей роль ТГ в обеспечении СГ, вообще, удается расширить и даже углубить существующие представления о целом ряде патологических состояний и заболеваний. Однако, наиболее плодотворной оказалась оценка с этих позиций опухолевого роста и, теоретическая трактовка канцерогенеза и патогенеза злокачественных опухолей (ЗО). Благодаря использованию концепции ТГ (КТГ), удалось дать удовлетворительную трактовку целому ряду фактов, так и не нашедших приемлемого объяснения в рамках доминирующей ныне молекулярно-генетической теории канцерогенеза.

Не останавливаясь на этих фактах, отметим, что, согласно этой концепции, канцерогенные воздействия, повреждая клетки, стимулируют интенсивную (компенсаторную) и продолжительную пролиферацию соседних клеток. В свою очередь, последняя, лимитируя время, "отведенное" на дифференцировку клеток, ведет к "омоложению" (эмбрионализации) ткани за счет увеличения доли быстро размножающихся "незрелых" СК и КГК и снижения доли ДК. Первые, не успев завершить дифференцировку (включающую и продукцию рецепторов ФР и регулирующих гормонов), становятся менее чувствительными к внешним регуляторным сигналам и продолжают пролиферацию еще быстрее. Уменьшение же ДК, продуцирующих кейлоны, приводит к уменьшению их тормозящего влияния на пролиферацию.

В какой-то момент в быстро пролиферирующих СК происходит полная блокировка дифференцировки и количество рецепторов ФР на их поверхности резко снижается, что приводит к утрате ими чувст-

вительности к действию внешних регуляторов. Такие СК обретают способность к неконтролируемой пролиферации, сохраняя фенотип СК, кстати говоря, мало отличимый от фенотипа опухолевых клеток. Это и знаменует начало опухолевого роста.

Таким образом, согласно этой концепции, ЗО - это результат неконтролируемого размножения СК вследствие нарушения ТГ, обусловленного прогрессирующей эмбрионализацией ткани в результате длительной интенсивной пролиферации.

Интенсивность пролиферации определяется "канцерогенной нагрузкой": чем дольше сохраняется повышенный режим пролиферации, тем быстрее структура ткани все больше приближается к структуре ЗО. Если "нагрузка" не столь интенсивна и кратковременна, то ТГ сможет компенсировать его и ЗО не разовьется. При большей интенсивности разовьется доброкачественная опухоль (ДО) и процесс опухолевой прогрессии стабилизируется. Если воздействие еще сильнее, то ТГ серьезно нарушится и возникнет ЗО. Иными словами, КТГ раскрывает общий механизм развития ЗО и ДО, которые она рассматривает как разные стадии опухолевого роста, а все канцерогенные факторы - как дезинтеграторы ТГ, приводящие к выходу потенциально опухолевых клеток (СГ и клоногенных клеток) из-под контроля ТГ.

При канцерогенезе выявляются последствия прогрессирующей эмбрионализации, ведущей к репопуляции ткани "незрелыми" клетками - изменения спектра ферментов, характерного состава поверхностных молекул на мембране и изменения многих других свойств клеток.

Поскольку адгезивные и рецепторные молекулы синтезируются ДК, а при репопуляции они заменяются на "незрелые", то состав этих молекул на мембране постепенно обедняется вплоть до полного исчезновения ряда из них. Отсюда и ослабление связи между клетками, облегчающее их отрыв друг от друга и способствующее метастазированию.

КТГ смогла дать объяснение всем трем основным вариантам развития опухолевого роста (прогрессию, регрессию и стабилизацию) и понять причины особой энергетики опухолевых клеток. Благодаря КТГ удалось переосмыслить и теорию прогрессии ЗО и показать, что все многообразные признаки опухолевой прогрессии имеют общий вектор изменений и закономерное искажение свойств клеток ЗО, подчиненное прогрессирующей эмбрионализации ткани, а в основе изменения отдельных признаков опухолевой прогрессии лежит происходящая в процессе эмбрионализации смена ДК на все менее дифференцированные.

Концепция позволяет понять причины возникновения ЗО при участии не только онкогенных и неонкогенных вирусов, но и инфекционных агентов иной природы. В ее границах получает вполне приемлемое осмысление ранее высказанное предположение о роли инфекционных агентов в возникновении ЗО - они, вызывая хронический воспалительный процесс, становятся причиной стимуляции ускоренной пролиферации клеток, на фоне чего многократно возрастает риск появления трансформированных клеток.

Благодаря КТГ удастся объяснить и причины резкого возрастания частоты появления ЗО у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита (ВИЧ), который не считается истинно онкогенным. Согласно КТГ, важная роль в ВИЧ-ассоциированном канцерогенезе принадлежит нарушениям авторегуляции ТГ.

Она исходит из того, что в основе одного из механизмов гибели Т-лимфоцитов лежит их летальное повреждение продуктами аутоиммунных реакций, обусловленных повышенной продукцией аутоантител, синтезируемых поликлонально-активированными В-лимфоцитами. Это приводит к быстрому истощению резерва в организме не только Т-, но и В-лимфоцитов.

В этих условиях нарастает истощение резерва не только Т-лимфоцитов, но и В-лимфоцитов, что и объясняет развитие прогрессирующей депрессии не только противoinфекционной, но и противоопухолевой резистентности. В ответ на снижение численности популяций клеток организм "отвечает" повышенной компенсаторной пролиферацией КГК и СК, способных дифференцироваться в эти лимфоциты.

Это, в свою очередь, приводит к преобладанию в общем пуле иммуноцитов КГК и даже СК, которые, обладая высоким пролиферативным потенциалом (и, разумеется, активированными онкогенами и гиперэкспрессированными протоонкогенами), по фенотипу мало отличаются от малигнизированных клеток. Уменьшение же в пуле иммуноцитов ДК ведет к снижению продукции кейлонов и снижению эффективности негативного контроля пролиферации. Продолжающие пролиферировать "молодые" клетки на определенном этапе этого процесса полностью выходят из-под контроля ТГ, давая начало опухолевому росту. Иначе говоря, КТГ рассматривает ВИЧ-инфекцию как фактор, стимулирующий ускоренную пролиферацию, на фоне которой происходит резкое повышение вероятности малигнизации ускоренно пролиферирующих клеток.

В заключение необходимо особо подчеркнуть, что, оценивая место КТГ в современных теоретических системах, трактующих механизмы канцерогенеза, не следует полагать, что между молекулярно-генетической теорией и КТГ имеются противоречия - между ними существует преемственная взаимодополняемость: первая описывает процессы на молекулярно-клеточном, а последняя - на тканевом уровне.

Завершая же эту лекцию, посвященную концепции ТГ, нельзя не подчеркнуть, что она, будучи уже, во многом, подтверждена в экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях, послужила весьма плодотворной основой для разработки современной, более совершенной теории, достаточно пол-

но представляющей существо механизмов регуляции клеточного деления и раскрывающей основные причины нарушений их деятельности.

Вместе с тем, следует полагать, что научный потенциал данной концепции все еще не исчерпан, а ее дальнейшее развитие позволит еще шире и глубже проникнуть в сущность не только процессов, лежащих в основе многих сторон жизнедеятельности клеток и функционирования сформированных ими тканей, но и пополнить наши представления о патогенезе многих заболеваний.

"AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA VƏ HEMATOLOGİYA JURNALI"NA QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR

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

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

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

2. İfadə dəqiq, uzun girişlərsiz və təkrarlarsız olmalıdır. Mətni giriş və işin məqsədi, material və metodlar, nəticələr və müzakirə, xülasə və ədəbiyyat siyahısı rubrikalarına bölmək məsləhətdir. Ədəbiyyata istinadlar mətnə ədəbiyyat siyahısındakı verilən rəqəmlərə uyğun ərəb rəqəmləri ilə kvadrat mö'tərizədə verilir. Bütün ixtisar və şərhlər mətnə girdə mö'tərizədə verilir. Formullar ya çap, ya da əlyazma şəklində olmalıdır.

İşlənən rəqəm materialını kiçik cədvəl şəklində vermək olar. İllüstrasiyaların (qrafik, 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 hey'ətinə əlyazmanın 2 nüsxəsi, kompyuter disketi (material Windows operasion sistemində Times New Roman şrifti ilə - rus və ingilis və Times Latin - azərbaycan variantları üçün; şriftin ölçüləri: mətn üçün 11, ədəbiyyat üçün - 9) və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. 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 hey'ətinə 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 göstərməlidir.

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

Əlyazma AZ 1012, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş., Şərif-zadə küçəsi, 10, Milli onkologiya mərkəzi, "Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı"nın məs'ul katibi Baxşəliyeva Nəzifə Ağaalı qızına göndərməlidir.

Jurnalın əldə edilməsi məsələləri barədə göstərilən ünvana müraciət və (99412) 4345032 telefona zəng etmək olar.

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

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

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

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

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

Цифровой материал работ можно представлять в виде небольшой таблицы. Общий объем иллюстраций (графики, диаграммы, фотографии и рисунки) не должен превышать квадратного поля размером 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 и английского и Times Latin - для азербайджанского вариантов; размер шрифта: 11 - для текста и 9 - для литературы) и сопроводительное письмо учреждения. На отдельном листе представляется краткое резюме (объем - до 10 строк) на английском языке, если работа написана на азербайджанском или русском языках, и название работы и фамилии авторов на азербайджанском и русском языке, если работа написана на английском языке. Направляемая в редакционную коллегию рукопись должна быть подписана всеми авторами.

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

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

Рукопись направлять по адресу: AZ 1012, Азербайджанская Республика, г. Баку, ул. Шарифзаде, 10, Национальный центр онкологии, ответственному секретарю редколлегии "Азербайджанского журнала онкологии и гематологии" Бахшалиевой Назифе Агаали кызы.

По вопросу приобретения журнала можно обращаться по указанному адресу и звонить по телефону (99412) 4345032.

О Г Л А В Л Е Н И Е

İSMALLAR - REVIEWS - ОБЗОРЫ

Онкологические заболевания и ВИЧ-инфекция

Д.А.Алиев, М.К.Мамедов3

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR-ORIGINAL ARTICLES-ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Прогнозирование местного рецидива рака молочной железы

Р.Д.Джафаров, К.Р.Гулиева, Ф.А.Зейналов9

Некоторые аспекты диагностики опухолей средостения

Д.А.Алиев, А.А.Солтанов, А.Г.Гатамов, Ф.М.Фарзалиев, В.А.Али-заде, Р.А.Юнусов15

Сочетание лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с сопутствующей оральной патологией

А.Д.Алиев20

Qida borusu xərcənginin şüa müalicəsi zamanı müxtəlif şüa reaksiyalı xəstələrdə baş verən immuno–metabolik dəyişikliklərin nəticələri

Н.Х.Нәсәнов23

Состояние гомеостаза у больных раком желудка

А.Р.Алиев28

Некоторые вопросы диагностики и лечения герминогенных образований яичников

А.Х.Керимов, С.Ш.Мирзоева, А.А.Аскерова, Г.А.Расулова, Р.Ш.Ганифаева, Ф.А.Зейналов32

Реакция почек на рак яичников

Д.А.Алиев, У.А.Аббасова35

Ближайшие результаты оперативного лечения больных злокачественными опухолями надпочечников

Ф.И.Искендеров38

Peritonarxası sahə şişlərinin kompleks morfoloji tədqiqi

Н.К.Муратов, Е.Р.Нүсейнов42

Бисфосфонаты в лечении костных метастазов рака предстательной железы

Т.Н.Мусаев, А.Х.Керимов, А.М.Али-заде47

Хондросаркома ребра

А.А.Солтанов, Ф.М.Фарзалиев, А.К.Гатамов, Ш.Ш.Османов, Р.А.Юнусов51

Выраженность биологического эффекта гамма излучения в зависимости от временного распределения и мощности дозы источника Со60

А.Т.Алиев, В.А.Али-заде, И.Г.Исаев54

Нарушения обмена железа и хелаторная терапия при талассемии

А.Б.Гаджиев57

Azərbaycanda uşaqlar arasında kəskin limfoblast leykozun müalicəsində Moskva-Berlin-91 proqramının tətbiqi və induksiya kursundan alınmış ilkin nəticələrin təhlili

М-Е.Вабыев, S.Sultanova, S.Məmmədova, H.Zeynalova63

Изучение возможности привлечения родителей больных талассемией к донорству

М.Ю.Абильгасанова67

Патогенез иммунологических нарушений при инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С

С.А.Курбанова, Ф.М.Мамедли, М.К.Мамедов71

Podaqrik nefropatiyanın patogenezdə immunoloji, lipoperoksidləşmə proseslərinin və böyrək hemodinamikasının dəyişikliklərinin əhəmiyyətinin dəqiqləşdirilməsi

F.Z.Sərdarlı, R.D.Bağirova74

Ауто трансплантация реваскуляризируемого микрохирургического лоскута на основе мышцы с одномоментной свободной аутодермопластикой (частные аспекты операции)

Ю.Ш.Эюбов78

| | |
|---|----|
| Перспективы использования свободных реваскуляризированных аутотрансплантатов при возмещении приобретенных дефектов челюстно-лицевой области <i>Ч.Р.Рагимов, И.М.Фарзалиев</i> | 82 |
|---|----|

QISA MƏ'LUMATLAR – BRIEF COMMUNICATIONS – КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

| | |
|--|-----|
| Влияние предшествующей трахеостомии на заживление операционной раны после ларингоэктомии <i>Д.А.Алиев, Э.Р.Искендеров, Н.А.Гулиев</i> | 89 |
| Yüksək doza gücünün tətbiqi ilə uşaqlıq boynu xərçənginin müştərək şüa müalicəsi <i>N.M.Əsgərov, E.H.Quliyev, R.S.Zeynalov, N.R.Dadaşova</i> | 91 |
| Общая характеристика осложнений у больных, перенесших радикальную цистэктомию <i>С.Б.Имамвердиев, Э.Н.Эфендиев, А.Ф.Ахадов</i> | 92 |
| Применение урсодезоксихолевой кислоты в качестве средства для коррекции токсического поражения печени, вызванного противоопухолевой терапией <i>Д.А.Алиев, М.К.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, В.С.Ватанха</i> | 94 |
| Retropertoneal şvannoma: diaqnostika, müalicə və proqnoz <i>S.V.İmamverdiyev, R.T.Hüseynzadə</i> | 96 |
| Вирусологическая характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у здоровых жителей г.Баку и у больных, находившихся в онкологическом и хирургическом стационарах <i>М.К.Мамедов, А.А.Рагимов, Р.К.Таги-заде, Н.А.Алиева</i> | 98 |
| Prevalence of hepatitis c with normal and elevated serum alanine amino transferase level in two aged group population in Azerbaijan Republic <i>M.Najafizadeh, Z.Karaev, N.Farhadi</i> | 100 |
| Показатели, отражающие состояние иммунологически обусловленной резистентности у больных туберкулезом легких, инфицированных вирусами гепатитов В и С <i>Э.Н.Мамедбеков, Н.Р.Рзаева, М.К.Мамедов, А.А.Кадырова, А.А.Гулиева</i> | 103 |
| Динамика и современная структура беременностей с абортивным исходом на фоне анемии <i>Л.М.Рзакулиева</i> | 104 |
| Артериальная гипертензия, ее особенности у лиц с сердечной недостаточностью в популяции вынужденных переселенцев женского пола, проживающих в г.Сумгаит <i>Н.И.Гусейнова</i> | 107 |
| Some peculiarities of thoracoabdominal gunshot injuries <i>Z.Salahov</i> | 110 |

XRONİKA – CHRONICLE – ХРОНИКА

| | |
|---------------------------|-----|
| Поздравления | 113 |
|---------------------------|-----|

MÜHAZİRƏLƏR – LECTURES – ЛЕКЦИИ

| | |
|--|-----|
| Концепция тканевого гомеостаза и развитие взглядов на патологию <i>М.К.Мамедов</i> | 114 |
| Правила оформления рукописей | 125 |