

**РОЛЬ НЕОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ  
В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

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

Согласно заключению экспертов Международного агентства по изучению рака, не менее 20% онкологических заболеваний у человека, прямо или косвенно, связано с вирусами. В то же время, некоторые авторитетные исследователи считают, что с вирусами связано около 40% всех случаев заболевания злокачественными опухолями (ЗО) [11,30]. В силу этого обстоятельства, одним из актуальных вопросов современной онковирусологии является дальнейшее изучение роли вирусов в этиопатогенезе ЗО человека и, в частности, исследование тонких механизмов вирус-ассоциированного канцерогенеза у человека.

Способность некоторых вирусов, не идентифицированных как возбудители каких-либо известных инфекционных заболеваний, но в определенных условиях индуцирующих возникновение ЗО, в начале 60 гг. прошлого века стала основой для их сегрегации под общей рубрикой "неинфекционные (или онкогенные) вирусы" и выразилось в известном противопоставлении их "инфекционным вирусам" - возбудителям тех или иных инфекционных заболеваний [8].

Однако, позднее были получены убедительные доказательства того, что подобное разграничение не является достаточно обоснованным, так как некоторые из вирусов, прежде считавшихся инфекционными, могут индуцировать возникновение ЗО у человека и, наоборот, отдельные неинфекционные вирусы, в принципе, способны вызывать инфекционные заболевания. В связи с этим, четкие границы между инфекционными и онкогенными вирусами исчезли, а онкогенность инфекционных вирусов стала рассматриваться как одно из биологических свойств вирусов, вообще [24].

В середине 60-х гг. минувшего века американский онковирусолог Морис Грин сформулировал общую дефиницию онкогенных вирусов (ОВ) - онкогенными могут считаться только те вирусы, которые отвечают хотя бы одному из трех условий: 1) наличие доказанной способности вызывать ЗО у своих биологических "хозяев" в естественных условиях; 2) наличие способности индуцировать ЗО при введении лабораторным животным и 3) наличие способности трансформировать нормальные клетки в злокачественные *in vitro* [2].

Открытие онкогенов и расширившиеся представления о молекулярных механизмах вирусного канцерогенеза послужили основой для дополнения этой дефиниции концепцией онкогенов и истинно ОВ с середины 70-х гг. XX в стали считаться только те вирусы, в геноме которых обнаружены вирусные онкогены. Соответственно, все остальные вирусы должны были быть отнесены к категории "неонкогенных вирусов" (НОВ). Исходя из этого, к вирусам, онкогенным для человека, были отнесены лишь четыре вируса, указанные в таблице.

**Таблица. Онкогенные вирусы человека и ассоциированные с ними онкологические заболевания человека**

| Вирусы   | Онкологические заболевания  |
|--|---|
| Т-клеточный лимфотропный вирус человека (HTLV-1) | Т-клеточный лейкоз взрослых   |
| Т-клеточная лимфома                              | вирус Эпштейна-Барр<br>лимфома Беркитта<br>ходжкинская лимфома<br>назофарингеальный рак |
| вирус папилломы человека                         | рак шейки матки и наружных гениталий<br>колоректальный рак                              |
| вирус герпеса 8-го типа                          | саркома Капоши у ВИЧ-инфицированных   |

Между тем, отдельные факты не позволяли абсолютизировать подобное деление вирусов на ОВ и НОВ. Так, еще в конце 30-х гг. прошлого века в экспериментах было показано, что у животных, инфицированных вирусом гриппа, возрастала эффективность химически индуцированного канцерогенеза. С другой стороны, в еще в конце 50-х и начале 60-х гг. прошлого века было опубликовано несколько разрозненных заметок о том, что в небольших городах в США и Европе отмечалось заметное возрастание частоты возникновения ЗО среди лиц, незадолго до этого перенесших инфекции, вызванные вирусами, не обладающими онкогенными свойствами. Осмысление возможных причин, лежащих в основе этих эмпирических наблюдений, требовало ответа на далеко не простой, вопрос: "Не могут ли вирусы, не обладающие онкогенными свойствами, ощутимо повышать риск возникновения ЗО?"

Кроме того, в 1983 г. комитет экспертов ВОЗ официально признал онкогенным для человека вирус гепатита В (ВГВ) [2]. Идентифицированный в том же году вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) также оказался непосредственно причастным к возникновению ряда ЗО человека [1]. И, наконец, в самом начале 90-х гг. XX в. было показано существование тесной связи инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), не только с раком печени, но и некоторыми лимфомами [12]. Однако, ни у одного из этих трех вирусов в геноме до сих пор не удалось выявить вирусных онкогенов, хотя их онкогенность *de facto* сомнений не вызывает.

Из изложенного выше вытекает тот факт, что роли вирусов, не причисленных к группе ОВ, в этиопатогенезе ЗО человека до сих пор не дана объективная оценка, а проблема "инфекционные вирусы и ЗО" не получила в литературе должного освещения. Именно это послужило для нас поводом в настоящем обзоре вернуться к рассмотрению, с позиций современной вирусологии и онкологии, вопроса о возможной роли НОВ в этиопатогенезе ЗО человека.

Возможное участие НОВ в процессе возникновения ЗО мы попытаемся проанализировать для обеих стадий канцерогенеза (инициация и промоция) и при начальном этапе прогрессии ЗО.

**ИНИЦИАЦИЯ.** Начало опухолевого роста знаменуется нарушением регуляции клеточного деления, являющимся результатом инициации канцерогенеза - появления в геноме клетки гиперактивных онкогенов, функционирование которых приводит, с одной стороны, к генетически детерминированному изменению режима пролиферации в виде сокращения продолжительности клеточного цикла, а с другой - к изменению нормальной чувствительности клеток к воздействию регулирующих извне ее деление факторов (факторы роста, цитокины и гормоны) [13].

Как известно, появление в клетке таких онкогенов может быть вызвано действием на организм любых канцерогенных факторов внешней среды, способных в итоге инициировать процесс злокачественной трансформации (малигнизации) клеток. Очевидно, что канцерогенное действие ОВ сводится к привнесению ими в клеточный геном вирусных онкогенов [3].

Теоретически существуют две возможности для непосредственного участия НОВ на стадии инициации канцерогенеза.

Первая из них определяется тем, что в геноме, практически, всех канонических вирусов присутствует, как минимум, один молекулярный промотор, который, внедрившись в ДНК клетки, может оказывать активирующее действие (посредством механизма, именуемого "вставкой промотора") на функционирование клеточных генов. Среди последних могут оказаться клеточные протоонкогены - если инсерция участка генома НОВ, содержащего промотор, произойдет в близости от сайта протоонкогена, то такой промотор, в принципе, сможет инициировать "превращение" этого протоонкогена в функционирующий онкоген. К аналогичному результату может приводить и появление в клетке продуктов трансляции вирусных промоторов, как это, к примеру, имеет место в случае внедрения в ДНК клетки копии промотора "tat" ретровирусов и его аналога (X-гена) гепаднавирусов, с которыми сегодня связывают реализацию онкогенных потенций этих групп вирусов. Однако, ясно, что рассмотренная возможность реальна лишь для НОВ, отличающихся способностью не только длительно персистировать в организме, но и интегрировать их геном (или его фрагменты) с геномом клетки.

Вторая возможность участия НОВ в инициации опухолевого роста может быть реализована посредством мутагенного действия НОВ, тем более, что такие свойства выявлены у ряда инфекционных вирусов и, даже у вируса гриппа. Заметим, что мутации в форме различного рода

делеций, транслокаций и реоранжировки генов отмечены у лиц, инфицированных не только вирусом простого герпеса (ВПГ) и ВГВ, но и, нередко, инфицированных ВГС.

В числе последствий, случайных по характеру вирусиндуцированных, как и любых других, мутаций, в данном контексте могут представлять интерес лишь те, которые, прямо или опосредованно, связаны с канцерогенезом.

Это, прежде всего, нарушение стабильности клеточного генома, в целом, на фоне которого может нарушиться нормальный баланс активности протоонкогенов и антионкогенов (генов-супрессоров) и, как следствие этого, выход экспрессии первых из-под контроля последних. Мутагенное действие НОВ может привести к активизации внутригеномных процессов и, в том числе, повысить мобильность транспозонов и, как следствие, вероятность случайной активации протоонкогенов, а также к непосредственному нарушению структуры генов-супрессоров, их промоторов или генов, детерминирующих дифференцировку клеток, а также генов, отвечающих за "включение" апоптоза.

Кроме того, можно было предположить, что индуцированные НОВ мутации могут аналогичным образом влиять на активность генов, ответственных за функционирование механизмов репарации повреждений клеточного генома, обусловленных внешними факторами. Понятно, что последствия всех этих и, вероятно, других процессов, так или иначе, могут повышать риск возникновения в организме трансформированных клеток [15]. Однако, учитывая, что до сих пор не удалось получить доказательств обоснованности данной гипотезы, дать объективную оценку значения мутагенного действия НОВ в возникновении ЗО пока достаточно трудно.

Итак, рассмотрев изложенные выше соображения по поводу непосредственного участия НОВ в инициации опухолевого роста, нельзя не отметить, что целый ряд связанных с ними вопросов все еще остается нерешенным.

**ПРОМОЦИЯ.** Ускоренная пролиферация иницированных (трансформированных) клеток приводит к торможению их дифференцировки, что приводит в последовательном ряду их поколений к нарастающему изменению их фенотипа вплоть до фенотипа опухолевых клеток.

Вместе с тем, такие изменения, зачастую, не являются достаточными для размножения трансформированной клетки и появления ЗО, поскольку указанные выше процессы, происходящие на стадии промоции, в норме рестриктируются комплексом защитных систем, обеспечивающим структурный гомеостаз не только на молекулярно-генетическом и клеточном, но и на тканевом уровнях, которые тормозят канцерогенез как на стадии промоции, так и на начальном этапе прогрессии [7,10].

Именно поэтому важным условием для размножения трансформированных клеток и развития ЗО является нарушение функций упомянутых выше защитных механизмов, приводящее к формированию в организме определенных условий, не только облегчающих конечный результат реализации канцерогенности экзогенных факторов, но и создающих фон, не препятствующий промоции трансформированных клеток и прогрессии возникшей ЗО [4,25]. Комплекс таких условий обозначается термином "предиспозиция к ЗО" (ПРкЗО).

Известно, что ПРкЗО отмечена при ряде конституциональных и приобретенных состояний, при которых отмечаются такие гомеостатические сдвиги, которые в комплексе благоприятствуют промоции и прогрессии ЗО, что, в конце концов, проявляется в возрастании частоты заболевания ЗО.

А поскольку вероятность непосредственного участия НОВ в инициации канцерогенеза недостаточно высока, роль НОВ в возникновении ЗО, скорее всего, ограничивается их участием в формировании в организме ПРкЗО или ее усилении, если она уже сформировалась под действием других факторов.

Согласно современным воззрениям, важнейшими из факторов, детерминирующих формирование основы для ПРкЗО, считаются: 1) увеличение в организме пула быстро пролиферирующих клеток, чувствительность которых, как известно, к действию канцерогенов и мутагенов существенно выше, нежели таковая у покоящихся клеток и 2) снижение иммунологической реактивности и, в первую очередь, естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР) [9,16].

Значение ускоренной пролиферации в процессе возникновения ЗО хорошо высвечивается при рассмотрении концепции тканевого гомеостаза, развитой за последние 30 лет на основе "старых" эпигенетических взглядов на опухолевый рост, высказанных еще в начале XX в. и

приписывающих ведущую роль в возникновении ЗО ускоренной компенсаторной пролиферации, протекающей на фоне воспаления или при регенерации [10].

Согласно этой концепции, длительная и интенсивная пролиферация, лимитируя время, "отведенное" на дифференцировку клеток, ведет к "омоложению" (эмбрионализации) ткани за счет увеличения доли быстро размножающихся "незрелых" стволовых и снижения доли дифференцированных клеток. Первые, не успев завершить дифференцировку, становятся менее чувствительными к внешним регуляторным сигналам и продолжают пролиферировать еще быстрее. Уменьшение же дифференцированных клеток, продуцирующих кейлоны, приводит к ослаблению их тормозящего влияния на пролиферацию. В какой-то момент происходит полная блокировка дифференцировки быстро пролиферирующих стволовых клеток, что приводит к резкому снижению количества рецепторов факторов роста и гормонов на их поверхности и утрате ими чувствительности к действию внешних регуляторов. Такие стволовые клетки обретают способность к неконтролируемой пролиферации, сохраняя фенотип, мало отличимый от фенотипа опухолевых клеток [15]. С позиций этой концепции это и знаменует начало опухолевого роста.

В связи с обсуждением вопроса о возможной роли НОВ в качестве стимуляторов пролиферации следует вспомнить, что способность активизировать пролиферацию считается основным свойством коканцерогенов. Поэтому нельзя не отметить, что феномен усиления канцерогенной активности онкогенных вирусов под действием инфекционных вирусов, не проявивших онкогенных свойств (вирусно-вирусный коканцерогенез), был впервые описан почти 50 лет назад [2]. В дальнейшем, на основе данных о способности НОВ повышать эффективность канцерогенных воздействий физических и химических канцерогенных факторов более 30 лет назад была сформулирована концепция вирусного коканцерогенеза.

Теоретически воздействие способных к формированию персистентных инфекций НОВ на митотическую активность клеток может осуществляться путем изменения активности генов, принимающих непосредственное участие в регуляции режимов клеточного деления (посредством описанных выше генетических механизмов). Однако, ниже мы остановимся лишь на трех возможных "эпигенетических" механизмах такового воздействия.

Во-первых, стимулирующее действие НОВ на пролиферацию может происходить в результате индуцированных вирусами в организме реактивных процессов. Так, известно, что воспаление может не только сопровождаться снижением ЕПР и даже, само по себе, инициировать возникновение опухолей, но и стимулировать их рост и распространение. Воспаление, особенно в случае его вялого течения, когда преобладает его продуктивный компонент, действительно, может становиться мощным стимулятором клеточной пролиферации, на фоне которой, в свою очередь, может возрастать вероятность появления клеток с атипичным и, в том числе, опухолевым фенотипом. С другой стороны, цитодеструкция и связанное с ней воспаление при вызванных НОВ инфекциях может быть не только прямой реакцией организма на вирусиндуцированные цитодеструктивные процессы, но и иметь вторичный характер, будучи последствием альтерации клеток токсическими продуктами вирусиндуцированных иммунопатологических процессов.

Коканцерогенное действие реактивной пролиферации весьма демонстративно представляется в рамках современных взглядов на механизмы гепатоканцерогенеза, ассоциированного с ВГВ и ВГС - считается, что некроз и инициированная им регионарная реактивная пролиферация гепатоцитов играют весьма важную роль в качестве факторов, способствующих возникновению гепатоцеллюлярного рака [12,17].

Во-вторых, повышение митотической активности может происходить вследствие того, что НОВ, модулируя иммунную систему, способны активизировать пролиферацию как самих иммуноцитов, так и их предшественников, не только повышая вероятность появления мутаций на фоне дестабилизированного (в процессе часто повторяющихся митозов) генома, но и делая эти клетки более уязвимыми к действию различных канцерогенных агентов.

Примерами реализации данного механизма могут стать процессы канцерогенеза при инфекциях, вызванных ВИЧ и ВГС, которые, как известно, не содержат в своих геномах онкогенов и потому не могут быть причислены к "классическим" ОВ [18,20].

В частности, у лиц с ВИЧ-инфекцией отмечают, с одной стороны, повышенная митотическая активность иммуноцитов, а с другой стороны, значительное повышение частоты ЗО, ис-

ходящих именно из лимфоретикулоэндотелиальной системы, клеточные элементы которой обладают весьма высоким пролиферативным потенциалом. Более частое возникновение неходжкинских лимфом у лиц, инфицированных ВГС, сегодня связывают с тем, что связывание белков ВГС с В-лимфоцитами стимулирует их поликлональную пролиферацию [19].

И, наконец, в-третьих, большинству НОВ свойственна способность вызывать длительно текущие персистентные и латентные инфекции, причем, даже полное отсутствие каких-либо внешних проявлений этих инфекций не означает, что продолжительное пребывание вируса в организме остается для него полностью безразличным.

Вызывая инфекционное поражение тех или иных органов или функциональных систем, НОВ выступают как дезинтеграторы не только структурного, но и метаболического гомеостаза в виде, по крайней мере, определенных сдвигов в системе нейро-эндокринной регуляции ряда функций организма [28]. Исходя же из известного положения о том, что формированию в организме ПРКЗО, в принципе, может способствовать любое длительное нарушение гомеостаза, нельзя исключить, что длительная персистенция НОВ может повлечь за собой такие структурно-функциональные и метаболические сдвиги, которые окажутся способными повысить риск возникновения ЗО.

В этом смысле определенный интерес представляют вирусы, вызывающие заболевания, существенным компонентом патогенеза которых является развитие в организме упоминавшихся гомеостатических сдвигов - выступая в качестве дезинтеграторов гомеостаза, они, прямо или опосредованно, способствуют формированию ПРКЗО или ее усилению. Примерами таких вирусных инфекций могут стать персистентно протекающий гепатит С, возбудитель которого, будучи флавивирусом, не обладает онкогенностью, но в конечном итоге, индуцируя хроническое поражение печени и ее дисфункцию, косвенно способствует возникновению таких метаболических сдвигов, а также энтеровирусная инфекция, вызванная, например, вирусами Коксаки, с которыми связывается этиология некоторых форм сахарного диабета и который, как известно, сопровождается глубокими метаболическими сдвигами и, главное, метаболической иммунодепрессией [4].

Приведенные данные демонстрируют тот факт, что, по крайней мере, некоторые из НОВ, оказывая на организм влияние, влекут за собой гомеостатические нарушения, обеспечивающие повышение эффективности реализации канцерогенных воздействий других факторов (включая и ОВ) и способствующие возникновению ЗО.

Разумеется, что значение такой возможности ограничено, хотя в отдельных ситуациях она может приобретать вполне реальный смысл в качестве, по меньшей мере, одного из факторов риска возникновения ЗО. В качестве примера можно привести хронические вирусные гепатиты, приводящие к дисфункции печени, которая, как известно, является одним из самых значимых факторов риска в отношении рака молочной железы [2].

**ПРОГРЕССИЯ.** В процессе пролиферации промотированных клеток с аномальным фенотипом происходит естественная селекция клеток с наибольшим потенциалом к выживанию, приводящая в итоге к формированию клона опухолевых клеток, отличающихся морфологическим, метаболическим и иммунологическим атипизмом. Это на уровне клеточной популяции выражается в изменении архитектоники соответствующей ткани в виде очага опухолевого роста, а на уровне организма - в виде формирования ЗО, как таковой (на начальном этапе), а затем ее роста и распространения (метастазирование).

Весьма существенным в контексте обсуждаемой проблемы является то, что, согласно современным представлениям, на начальном этапе прогрессии процесс развития ЗО является обратимым. При этом, на указанном этапе считаются возможными не только замедление и остановка опухолевого роста, но и его регрессия, в основе которой лежит реверсия опухолевых клеток в нормальные. Не касаясь последней возможности, в реализации которой основная роль приписывается механизмам авторегулирования тканевого гомеостаза [15], ниже мы остановимся лишь на факторах, под действием которых темп прогрессии ЗО может изменяться как в ту, так и в другую стороны.

Как известно, важнейшим условием опухолевого роста является адекватное метаболическое обеспечение опухолевых клеток, интенсивная пролиферация которых требует не только соответствующих количеств пластических деприваций, но и значительного по объему энерго-

обеспечения. Поэтому пластическая и/или энергетическая депривация ЗО теоретически способна снизить скорость ее прогрессии. Однако, поскольку утилизация опухолю этих веществ осуществляется, главным образом, за счет "паразитизма" ЗО, трудно предположить наличие способности у НОВ прямо тормозяще воздействовать на метаболизм опухолевых клеток [25].

Достаточно важным в научно-практическом отношении является и вопрос о значении способности НОВ индуцировать развитие иммунодепрессии, являющейся весьма существенным фактором, способствующим формированию ПРкЗО и, тем самым, повышающим риск возникновения в организме ЗО.

Под иммунодепрессией в широком смысле понимают, практически, любое изменение в одном или нескольких звеньях системы иммунитета, способное в итоге привести к снижению функций иммунной системы. Иначе говоря, иммунодепрессия - это процесс формирования и более или менее продолжительного существования иммунодефицита.

Считается доказанным, что способность индуцировать иммунодепрессию присуща большинству канцерогенных агентов независимо от их природы: индуцированный любыми экзогенными факторами канцерогенез *in vivo* успешно реализуется лишь при условии сочетания генотоксических свойств агента с его, более или менее выраженной, иммунодепрессивной активностью. Канцерогенные агенты же, обладающие слабой иммунодепрессивной активностью или же не обладающие ею вовсе, реализуют свою активность лишь при условии, если иммунодепрессия одновременно или предварительно индуцируется любым другим фактором. Именно поэтому ОВ сегодня рассматриваются не только как агенты, инициирующие малигнизацию клееток, но и как факторы, способствующие развитию иммунодепрессии. Вероятно, вследствие этого в процессе вирусного канцерогенеза иммунная система оказывается не в состоянии своевременно распознавать и уничтожать появившиеся в организме опухолевые клетки.

Наиболее важное значение наличие в организме предсуществующей иммунодепрессии приобретает на начальных стадиях прогрессии возникшей ЗО, когда опухолевые клетки обретают наиболее выраженные признаки генетической (а значит, и иммунологической) "чужеродности", распознаваемой, в первую очередь, факторами ЕПР (за счет функционирования антиген-независимых механизмов распознавания), а затем и антиген-зависимыми факторами иммунной системы. Распознанные опухолевые клетки подвергаются атаке иммунных факторов, что и служит важным лимитирующим фактором не только в отношении их дальнейшей пролиферации, но и самого их существования.

Способность вирусов вызывать депрессию функций иммунной системы известна давно, а развитие преходящих или же длительно персистирующих иммунологических нарушений, так или иначе, затрагивающих различные звенья иммунитета, документировано при целом ряде остротечущих и хронических вирусных инфекций. Однако, важное патогенетическое значение этой способности вирусов наиболее демонстративно высветилось на примере ВИЧ-инфекции, когда основными "мишенями" патогенного действия вируса являлись Т-хелперные лимфоциты. Оказалось, что нечто подобное происходит и при ряде других инфекций, например, вызванных вирусами Эпштейна-Барр и некоторыми другими лимфотропными вирусами. Такие инфекции Р.М.Хаитов еще 20 лет назад предложил назвать "инфекционными заболеваниями иммунной системы" [1]. К их числу можно с известными оговорками отнести пара- и ортомиксовирусные инфекции и некоторые хронические инфекции, вызываемые малопатогенными НОВ.

Специально проведенные исследования однозначно показали наличие, более или менее выраженных, иммуносупрессивных свойств и у ряда НОВ, что, во многом, и поставило на повестку дня вопрос о роли таких НОВ в возникновении ЗО.

То, что развитие, по меньшей мере, некоторых вирусных инфекций сопровождается депрессией ЕПР, было документировано ранее опубликованными нами результатами клинико-лабораторных исследований, проведенными на небольших группах лиц с хроническими (и, в том числе, субклинически текущими) инфекциями, вызванными ВПГ, ВГВ и ВГС. В этих исследованиях было показано, что у части инфицированных указанными вирусами лиц выявлялось снижение содержания в крови и функциональной активности НК-клеток - важнейших эффекторных иммунных клеток, отвечающих ЕПР [5,6,16]. Учитывая глобальный характер распространения таких инфекций, можно оценить их значимость в качестве потенциальных факторов, способствующих формированию ПРкЗО.

В этой же связи определенный интерес представляют ранее полученные нами данные о том, что на фоне бессимптомной персистентной инфекции, обусловленной у мышей неонкогенным арбовирусом, отмечались не только отчетливые признаки угнетения цитотоксической активности НК-клеток [22], снижения резистентности этих животных к перевиваемой ЗО, оцениваемой *in vivo* [14,27] и ускорения прогрессии опухолевого процесса [23], но и повышение эффективности химически индуцированного канцерогенеза [26,29].

Еще одно косвенное подтверждение такой способности вирусных инфекций можно было бы усмотреть в полученных нами данных о способности инфекций, обусловленных ВПГ, ВГВ и ВГС, у больных ЗО усугублять имеющуюся у них депрессию функциональной активности НК-клеток и снижать уровни интерферонов в крови. Однако, эти данные, на наш взгляд, в большей степени демонстрируют способность этих вирусов влиять на поздние этапы прогрессии ЗО, т.е. по сути, на эволюцию онкологических заболеваний и потому требуют специального рассмотрения [8,15,21].

Касаясь же вопроса о вероятных механизмах развития вирусиндуцированной иммуносупрессии, надо отметить, что, помимо прямого действия на иммунциты, связанного с непосредственным инфицированием рассматриваемых клеток, приводящим к их дисфункции, немалый интерес представляет собой способность НОВ индуцировать иммунопатологические (и, в том числе, аллергические) реакции. На фоне даже слабой продукции противовирусных антител имеет место пролонгированная или интермиттирующая вирусемия, сопровождающая персистентную инфекцию, создаются условия для образования циркулирующих иммунных комплексов, высокие концентрации которых способны повреждать иммунциты и, тем самым, снижать эффективность функционирования ЕПР.

Вместе с тем, нельзя не отметить, что все эти данные, демонстрируя факт развития на фоне течения вызванных НОВ инфекций, угнетения ЕПР, лишь косвенно указывают на вероятное повышение перmissивности организма к опухолевому росту. Очевидно, что если способность НОВ инициировать канцерогенез и промотировать трансформированные клетки еще нуждается в экспериментальных доказательствах, то аргументированные подтверждения способности вызванных НОВ инфекций достоверно повышать частоту заболеваемости ЗО можно получить только проведя широкомасштабные, проспективные и весьма продолжительные и, причем, рандомизированные клинико-лабораторные исследования или, по крайней мере, эпидемиологические наблюдения за репрезентативной группой лиц, инфицированных НОВ. И несмотря на достаточную трудоемкость и сложность корректного проведения таких исследований и наблюдений, они, и только они могут дать нам окончательный объективный ответ на данный вопрос.

Необходимо особо подчеркнуть, что наиболее важными в этом ракурсе представляются те НОВ, которые, вызывая длительно текущие персистентные или даже латентные инфекции, при этом, обладают выраженной способностью индуцировать упомянутые выше гомеостатические нарушения и, в первую очередь, иммунодепрессию. По-видимому, только соблюдение этих двух условий превращает такие вирусные инфекции в потенциально "онкоопасные", на фоне которых вероятность возникновения ЗО становится реально значимой. В определенном смысле это положение может служить подтверждением справедливости высказанного еще в 30-х гг. А.А.Богомольцем, а позднее и другими учеными предположения, сконцентрированного в известном сформулированном почти полвека назад тезисе Жоржа Матэ о том, что "любая хроническая инфекция подготавливает почву для рака", которое, по всей вероятности, нам еще предстоит во многом переосмыслить.

Таким образом, подводя итоги изложенному выше, сегодня можно считать доказанным, что вызванные НОВ клинически манифестные и даже субклинические инфекции в определенных условиях, несомненно, могут выступать в качестве факторов, под действием которых подверженность организма по отношению к онкологическим заболеваниям повышается.

При этом, сегодня влияние таких инфекций и их возбудителей на процесс канцерогенеза можно объяснить наличием у НОВ способности выступать в качестве: а) агентов, привносящих в клеточный геном молекулярные промоторы; б) агенов, "повреждающих" гены-супрессоры; в) мутагенов; г) стимуляторов внутригеномных перестроек, приводящих к активации мобильности транспозонов и нарушению стабильности клеточного генома; д) стимуляторов пролиферации - коканцерогенов; е) дезинтеграторов метаболического гомеостаза и ж) биогенных факто-

ров, оказывающих иммуносупрессивное действие и вызывающих депрессию противоопухолевой резистентности.

Очевидно, что дальнейшее изучение этих способностей НОВ уже в обозримом будущем может раскрыть новые возможности рациональной профилактики онкологических заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2006, №2, с.3-9;
2. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Баку: Билик, 1993;
3. Введение в молекулярную медицину /Под ред. М.А.Пальцева. М.: Медицина, 2004;
4. Дильман В.М. - В кн.: Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза. Л.: Медицина, 1986, с.191-192;
5. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. М.: Медицина, 1991;
6. Игнатов П.Е. Иммуниетет и инфекция. Возможности управления. М.: Время, 2002, 350с.;
7. Копнин Б.Н. - В кн.: Энциклопедия клинической онкологии /Под ред. М.И.Давыдова. М.: ООО РЛС-2004, 2004, с.34-59;
8. Мамедов М.К. - Азерб. мед. Ж., 1995, №7-9, с.80-84;
9. Мамедов М.К. - Азерб. Ж.онкологии, 2001, №2, с.99-108;
10. Мамедов М.К. - Биомедицина, 2003, №3, с.3-11;
11. Мамедов М.К. - Там же, 2005, №3, с.3-11;
12. Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2007, №1, с.14-19;
13. Мамедов М.К. - Там же, с.90-99;
14. Мамедов М.К. - Там же, №2, с.135-145;
15. Мамедов М.К. - Там же, 2008, №1, с.121-130;
16. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. - Там же, 2001, №2, с.9-15;
17. Мамедов М.К., Михайлов М.И. - Там же, 2006, №1, с.132-138;
18. Мамедов М.К., Михайлов М.И. - Экспериментальная и клиническая гепатология, 2006, №5, с.64-69;
19. Мамедов М.К., Михайлов М.К. - Медицинская вирусология, 2007, с.197-204;
20. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Трансфузионные вирусные гепатиты и онкологические заболевания. М.: Кристалл, 2008;
21. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гулиева А.А. - Экзоэнергетика, 2004, №2, с.24-26;
22. Мамедов М.К., Семенов Б.Ф., Ожерелков С.В. и др. - Вопр. вирусологии, 1991, №2, с.125-127;
23. Фирсова Г.А., Мамедов М.К., Трещалина Е.М. и др. - Вест. Всесоюзного онкологического научного центра АМН, СССР, 1991, №1, с.11-12;
24. Collier L., Oxford J. Human virology. NY: Oxford University Press, 2006;
25. Dang C., Semenza G. - Trends in biochemical studies, 1999, v.24, p.68-72;
26. Mamedov M. - In: Abstr. Int. Symposium: Persistent viral infections: problems of pathogenesis. Delft, 2006, p.171-172;
27. Mamedov M., Ozherelkov S., Khozinski V. et al. - In: Abstr. Europ. Symp.: Immunology and viruses. London, 1992, p.72;
28. Oldstone M. - Science, 1982, v.218, p.1125-1127;
29. Semyonov B., Mamedov M., Khozinski V. et al. - In: Amer.Symp.: Mechanisms of viral persistence. Abstr. book. Philadelphia, 1992, p.136;
30. Volberding P., Palefsky J. Viral and immunological malignancies. BC Decker Inc.: Hamilton, 2006, 420p.

#### Summary

### ROLE OF NON-ONCOGENIC VIRUSES IN ETIOPATHOGENESIS OF ONCOLOGIC DISEASES

*J.Aliyev, M.Mamedov*

The review contains basic data reflected real existing of the possibility non-oncogenic viruses to influence to carcinogenesis and to increase frequency of malignant tumors development in humans infected with those viruses.

\* \* \*

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАДИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

*И.Г.Исаев, К.С.Акперов*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Рак шейки матки (РШМ) одно из наиболее широко распространенных онкологических заболеваний среди женщин во всем мире. Каждый год регистрируется примерно 750 000 новых случаев заболевания. В большинстве случаев (78%) РШМ встречается в развивающихся странах, где он составляет 15% всех раков у женщин и является второй наиболее частой причиной смерти от рака, тогда как в развитых странах он составляет 4,4% от новых случаев и продолжает оставаться серьезной международной проблемой в области здравоохранения [9,28].

Согласно официальным данным, в структуре онкозаболеваний в Азербайджанской Республике РШМ среди женщин занимает второе место после рака молочной железы (экстенсивные показатели соответственно 39% и 10%). Интенсивный показатель заболеваемости среди женщин фертильного возраста за 2007-ой год составил 3,8 на 100000 женского населения (источник



- управление статистики Минздрава Азербайджанской Республики). В 2007 г. в нашей стране 303 женщинам поставлен диагноз РШМ из которых 172 погибли в течение года с момента установления диагноза.

Хотя и существует эффективная программа скрининга для выявления ранних стадий заболевания, в большинстве случаев РШМ диагностируется в поздней, местно-распространенной стадии и в последние годы отмечаются негативные тенденции, касающиеся роста случаев первично регистрируемой запущенности процесса: у 40–46% больных заболевание диагностируется в III–IV стадии. Удельный вес РШМ III–IV стадии если в 1990 г. составил 34,2%, в 1992 г. – 37,1%, 1995 г. – 38,8%, то в 2003 г. – 39,7% [4,18].

Причиной этого является не только недостаточный охват женского населения цитологическим скринингом и диагностическими ошибками при его осуществлении, но и тот факт, что от 7% до 20% злокачественных опухолей шейки матки отличаются очень высокими исходными темпами развития, «ускользая» вследствие этого от проводимых профилактических мероприятий. Не менее 40% больных умирают в ближайшие годы после окончания первичного лечения от прогрессирования заболевания [11].

Исследования последних лет показали, что при РШМ в 90–100% случаев в опухолевом материале обнаруживается ДНК папилломавируса человека (human papillomaviruses, HPV), в то время как инфицированность в популяции здоровых женщин не превышает 5–20%. Около 95% неоплазм шейки матки содержат разновидности HPV, принадлежащие к так называемым типам «высокого риска» (HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33 и HPV 45) [1,11]. Поэтому не случайно одним из важнейших достижений в изучении этиологии рака принято считать установление факта причинной связи между HPV-инфекцией и РШМ [15]. Открытие связи между вирусом и опухолью открыло дорогу к эффективной профилактике – вакцине от HPV, благодаря чему появилась возможность на 95% обеспечить защиту от инфекции. Эта прививка, по праву считающаяся открытием века, 8 июня 2006 г. была утверждена Управлением по контролю над пищевыми продуктами и медикаментами США (FDA), а 25 сентября 2006 г. Европейской комиссией. Вакцина стимулирует выработку антител к HPV типов 16 и 18, а так же 6 и 11. В США уже широко проводится программа профилактической вакцинации женщин в возрасте от 11 до 26 лет. Благодаря этому открытию и разработке вакцины Harald zur Hausen был удостоен Нобелевской премии в октябре 2008 г.

Комплекс клинического обследования больных РШМ включает анализ крови, бимануальное влагалищное исследование, осмотр зеркалами, ректально-брюшностеночное и ректо-вагинальное исследование, кольпоскопию, влагалищные мазки, биопсию (при необходимости, включая диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и конусовидную эксцизию шейки матки), ультразвуковое исследование, КТ, МРТ, ПЭТ. 1 этап диагностических мероприятий состоит из гинекологического осмотра и цитологического исследования мазков с поверхности эктоцервикса и эндоцервикса. У женщин с визуально определяемыми патологическими изменениями или цитологически выявленной клеточной атипией на 2 этапе проводится углубленная диагностика, которая заключается в комплексном применении вышеперечисленных методов. Необходимо подчеркнуть, что только полная реализация этих важных принципов своевременной диагностики и лечения ранней онкологической патологии шейки матки может привести к существенному улучшению результатов лечения РШМ [14,32].

РШМ является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения популяционного скрининга. Это заболевание широко распространено и имеет надежно распознаваемую преклиническую фазу, длительный период развития, существуют возможности для дальнейшей верификации диагноза и, наконец, существует надежный скрининг-тест – цитологическое исследование мазков, взятых из шейки матки и шеечного канала (Пап-тест). Теоретические обоснования цитологического скрининга РШМ просты. После классических работ Папаниколау выполненных в 40-х годах, было показано, что цитологический метод исследования является весьма чувствительным методом диагностики предрака (дисплазии) и начального преклинического РШМ (карциномы *in situ*, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака). Следовательно, если с помощью цитологического метода обследовать всех женщин, то можно выявить больных с предраком и начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению, и таким образом предотвратить

развитие у них инвазивного рака. Выявление заболевания в преклинической фазе дает возможность излечить больных «сберегательными» методами, сократить сроки их лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности, т. е. имеет также и экономический эффект. К сожалению, в Азербайджане до сих пор нет организованной программы цитологического скрининга РШМ, что так же является одной из причин столь высоких показателей заболеваемости в Республике.

Лечение РШМ на современном этапе проводится с использованием сочетанной (наружной + внутрисполостной) лучевой терапии, комбинированного и хирургического методов. Выбор показаний к применению того или иного из них основывается на данных, характеризующих стадию заболевания, форму роста опухоли, ее гистологическую структуру и общее состояние больной.

Нами был проведен анализ литературных данных и публикаций исследователей из наиболее крупных онкогинекологических и радиологических клиник мира, посвященных определению объективных показаний к хирургическому лечению и другим видам терапии РШМ. Наибольшего внимания, с нашей точки зрения, для правильного и объективного определения показаний к хирургическому, комбинированному и лучевому лечению заслуживает опыт центров и организаций, где широко применяются все перечисленные виды и методы лечения, где отсутствуют финансовые и коммерческие интересы, оснащенные современным диагностическим оборудованием и аппаратами для современной сочетанной лучевой терапии. Несмотря на имеющуюся обширную литературу, вопрос о роли и месте хирургического и лучевого методов лечения, и особенно их сочетаний, долгое время продолжал оставаться дискуссионным. В начале прошлого столетия вопрос разрешался довольно просто: «больных РШМ, которых можно оперировать, надо оперировать». В те годы это было единственно возможным решением. Однако начиная с 20-х гг. стало появляться все больше сторонников лучевой терапии РШМ, эффективность которой по мере совершенствования прогрессивно возрастала [10].

В начале 60-х гг. 5-летние отдаленные результаты лучевой терапии при I стадии превысили 70-80%, при II стадии – 50-60%, при III стадии – 30-40% [7]. Тогда стали использовать афоризм: «при отсутствии противопоказаний должна применяться лучевая терапия». Хирургическое лечение теряло все больше и больше своих сторонников. На сегодняшний день уже доказано, что отдаленные 5-летние результаты хирургического и лучевого лечения больных РШМ I стадии практически идентичны и равны 96–98% [12].

Следует отметить, что лучевое лечение в качестве самостоятельного метода или как компонент мультимодальной терапии в настоящее время используется более чем у 90% больных РШМ. Несомненно, в определении тактики лечения РШМ решающее значение имеет стадия заболевания. В настоящее время сформировались определенные приоритеты в выборе метода лечения больных РШМ в зависимости от распространенности заболевания. Если сочетанная лучевая терапия при клинически локализованных процессах (I–IIA стадии) наряду с комбинированным лечением является методом выбора, то для большинства больных с местнораспространенными формами заболевания (IIB–III стадии) сочетанная лучевая терапия – не только основной, но чаще и единственно возможный метод лечения [3].

В основе метода лучевой терапии РШМ лежит концепция анатомической зоны, согласно которой опухоль должна подвергаться лучевому воздействию в едином блоке с регионарными лимфатическими узлами и путями лимфооттока. Непосредственное подведение терапевтических доз излучения к первичной опухоли достигается с помощью внутрисполостной гамма-терапии, однако при этом на пристеночные отделы таза, где располагаются регионарные лимфоузлы и латеральные отделы связочного аппарата матки, приходится незначительная часть дозы. Для устранения диспропорции между уровнями доз в самой опухоли и зонах лимфогенного метастазирования облучение сочетается с дистанционной лучевой терапией [3,17].

Со времени первого применения радия для облучения РШМ в 1908 г. к началу 50-х гг. XX столетия сформировалось несколько классических систем, представляющих свои методики лучевой терапии: это парижская, стокгольмская и манчестерская. Наибольшего развития и распространения в клинической практике получила манчестерская методика, которая послужила основой для усовершенствования и развития используемых в настоящее время различных типов аппликаторов для контактной терапии РШМ. Особенности этой методики является подход к разработке дозиметрического обоснования лучевого лечения с расчетом дозы в критичес-

ких точках А (зона парацервикального треугольника) и В (стенка таза). В дальнейшем было предложено проводить дозиметрию в точке V (задняя стенка мочевого пузыря) и точке R (передняя стенка прямой кишки) [24,26].

Наружное облучение больных проводится с двух противоположных полей шириной в среднем 14–16 см, высотой 16–18 см. Выбор размеров полей основан на лимфографических данных о положении подвздошных лимфатических узлов. В зону облучения включаются первичная опухоль, наружные и общие подвздошные, парацервикальные, параметральные, подчревные (внутренние подвздошные, обтураторные), общие и наружные подвздошные, прекрестцовые и боковые сакральные узлы. При этом верхняя граница полей соответствует L4–L5 промежутку, нижняя – середина лонного сочленения, боковые – на 1,5 см латеральной костных краев таза. Больным гиперстенической конституции, с ожирением, а так же у которых переднезадний размер таза превышает 20 см показано применение четырехпольного метода ДГТ (переднее, заднее и боковые поля) и пучков фотонов относительно высоких энергий, что приводит к уменьшению поглощенных доз поверхностными тканями. В последние годы, благодаря внедрению в клиническое использование современных технологий, в частности КТ- и МРТ-симуляции, соответствующего программного обеспечения, нового радиотерапевтического оборудования были достигнуты значительные результаты в направлении индивидуализации планирования лучевой терапии пациенток РШМ. Ежедневная очаговая доза (РОД) в точках А и В составляет 1,8-2 Гр. В зависимости от стадии заболевания поглощенные дозы в указанном режиме доводятся до 16-30 Гр, после чего присоединяется внутриволостная гамма-терапия. Дальше, в том же режиме дистанционная гамма-терапия может доводиться до максимальных суммарных очаговых доз (СОД) 40-46 Гр на латеральные отделы таза (точка В) [9].

Проведение внутриволостной гамма-терапии по классическому методу предполагало использование источников излучения стандартной низкой активности ( $^{226}\text{Ra}$ , а в последующем  $^{60}\text{Co}$  и  $^{137}\text{Cs}$ ) с применением практически только одного протяженного способа облучения и различающихся по длительности сеансов облучения (22–120 ч), их числу (1–5) и уровню поглощенных доз (50–100 Гр) [9,26].

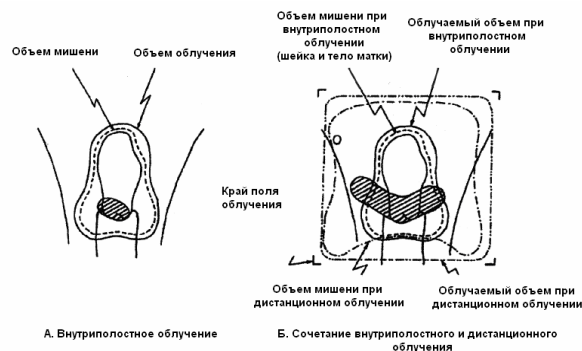
При использовании различных модификаций классических систем внутриволостной лучевой терапии рака шейки матки показана возможность радикального излечения больных как начальных стадий, так и запущенных форм [9,13].

Вместе с тем, внутриволостная лучевая терапия в традиционных вариантах имела ряд существенных недостатков, ограничивающих возможность индивидуального подхода к лечению больных. Существенные изменения в принципах и способах внутриволостного облучения связаны с разработкой методов последовательного введения аппликаторов (afterloading) и источников ионизирующего излучения. К числу основных преимуществ метода afterloading относятся:

- обеспечение дифференцированного подхода к выбору способа внутриволостного облучения;
- более высокая степень комфортности и воспроизводимости лечения за счет сокращения длительности сеанса облучения до нескольких минут;
- обеспечение возможности формирования индивидуальных дозовых распределений принципиально любой формы и протяженности;
- возможность разработки новых подходов к проблеме фракционирования дозы излучения [19, 23].

В результате, благодаря внутриволостной брахитерапии появляется возможность довести дозу облучения в точке А до значительно более высоких цифр – 70–85 Гр. Расположение облучаемых объемов при сочетанной лучевой терапии показано на рис.1.

В большинстве клиник мира брахитерапия РШМ проводится с использованием источников низкой (LDRBt, low dose rate brachytherapy) и высокой мощности дозы (HDRBt, high dose rate brachytherapy). Проведено множество исследований, которые не выявили разницы как в результатах лечения, так и в токсичности при LDRBt и HDRBt [23]. LDRBt включает 1 или 2 аппликации, каждая длительностью в 3 дня, для чего требуется общая анестезия, госпитализация и изоляция пациенток в отдельные боксы. В то время как HDRBt включает от 2 до 6 аппликаций, каждая длительностью в несколько минут, может проводиться в амбулаторных условиях и по-



**Рис.1. Определение объема мишени и облучаемого объема для контактного и дистанционного облучения (ICRU. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Report No.38. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1985)**

этому лучше переносится пациентками как физически, так и психологически [33]. Преимущество HDRBt особенно заметно в занятых отделениях с большим потоком пациентов так как требует меньшей занятости медицинского персонала и экономически более выгодна. Поэтому в широкой клинической практике в последние годы в основном используется HDRBt [19,33]. Достоинствами этого метода так же являются: достаточно высокая эффективность лечения, обеспечение условий оптимального облучения опухоли за счет сохранения постоянного положения источников благодаря жесткой фиксации эндостатов, возможность визуального, рентгенологического, КТ, МРТ и дозиметрического контроля, что позволяет точно воспроизводить назначенные параметры облучения, минимизация лучевых нагрузок на персонал.

Причиной смерти до 70-80% больных после радиотерапии является развитие истинных рецидивов. Хотя проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз облучения (в точке А – 70–75 Гр, в точке В – 40–55 Гр) ведет к уменьшению частоты местного прогрессирования, лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитируют возможности дальнейшего увеличения дозы [36]. Однако, радиобиологические исследования, а также единичные клинические данные подтверждают, что путем изменения фракционирования дозы внутрисполостной брахитерапии можно добиться увеличения фактора терапевтического выигрыша и в конечном счете улучшения результатов [20].

Исследования последних десятилетий отражают широкое применение следующих режимов фракционирования, основанных на расчетах изоэффективных доз [31]: 1) фракционирование в разовой дозе 10 Гр, ритм облучения 1 раз в неделю, число фракций 1–2; 2) фракционирование в разовой дозе 7 Гр, ритм облучения 1–2 раза в неделю, число фракций 3–4; 3) фракционирование в разовой дозе 5 Гр, ритм облучения 2 раза в неделю, число фракций 5–8.

Georgina Frohlich et al. (Национальный Институт Онкологии, Венгрия) показали, что наиболее благоприятные результаты лечения и низкий процент лучевых осложнений при всех стадиях РШМ обеспечивает облучение в разовой дозе 5 Гр 2 раза в неделю с числом фракций, равным 5–8.

Укрупнение разовых доз в диапазоне 7–10 Гр целесообразно при II–III стадиях заболевания, аденогенной структуре опухоли при отсутствии сопутствующей патологии со стороны смежных органов [31].

По данным многочисленных исследователей при проведении сочетанной лучевой терапии при первой стадии РШМ 5-летний срок переживают от 76 до 97,5% больных, при второй стадии – 48–75% пациенток, при третьей стадии – от 17–27 до 42–62%, четвертая стадия является противопоказанием для радикального лечения РШМ, показатели 5-летней выживаемости после паллиативного лучевого лечения этих больных колеблются от 0 до 9–12% [34].

Как видно из приведенных цифр, несмотря на совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, внедрения различных вариантов фракционирования доз на сегодняшний день нет необходимого излечения. Поэтому необходимы дальнейший поиск и разработка новых методов и технических средств для улучшения результатов лечения распростра-

ненных форм РШМ, которые до сих пор имеют значительный удельный вес среди выявленных первичных больных.

Основные направления научного поиска в лучевой терапии усматриваются в повышении противоопухолевого эффекта на фоне снижения различных форм лучевых осложнений, что определяет качество жизни онкогинекологических больных. С этой целью в радиотерапии в последние годы находят применение программы радикальной лучевой терапии с использованием различных химических и физических радиомодифицирующих агентов [8].

В связи с этим, в последнее десятилетие многими клиниками мира, стала изучаться и активно внедряться в практическую деятельность радиосенсибилизация опухолевых клеток с использованием цитостатических средств. Использование химиотерапии вместе с лучевой, оправдано в связи с тем, что цитостатики подавляют процессы репарации пострадиационных повреждений, вызывают синхронизацию вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению. Кроме того, сами противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и региональных метастазов, но и способны контролировать имеющиеся отдаленные метастазы. Таким образом, совместное применение лучевой терапии и химиотерапии должно повысить противоопухолевый эффект лечения больных раком шейки [22].

В исследовании М.Могис и соавт. (1999) были включены 388 больных РШМ в стадии IB–IV. Всем больным проводилась дистанционная лучевая терапия (ЛТ) на область малого таза до суммарной очаговой дозы 45 Гр, спустя 2 недели начата брахитерапия. Суммарная доза на точку А составляла 85 Гр. Из 388 больных 195 пациенток получали химиолучевое лечение (ХЛЛ), которым одновременно проводилась химиотерапия (ХТ) цисплатином в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в 1–й день и 5–фторурацилом 4 г/м<sup>2</sup> внутривенно 5–суточной непрерывной инфузии. Такой же цикл ХТ повторялся на 22–й день и затем одновременно с проведением брахитерапии. Безрецидивная 5–летняя выживаемость составила 40% и 67% в группе ЛТ и ХЛЛ соответственно, 5–летняя общая выживаемость 58% и 73% (p=0,004). Частота развития отдаленных метастазов в группе с ХЛЛ была значительно меньше – 13%, по сравнению с 33% в группе с ЛТ, что привело к снижению риска смерти больных РШМ на 48%, по сравнению с ЛТ. Существенного различия в проявлении умеренной токсичности по обеим группам не отмечалось [27].

Примечательно исследование R.Rose и соавт. (1999), в котором ХЛЛ проводилось 526 больным РШМ IB, III и IVA стадий по 3 группам. В 1 группе больные получали ЛТ с одновременным назначением гидроксимочевины (гидрея) 3 г/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю в течение 6 недель. Во 2 группе вводился цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 6 недель. В 3 группе использовалась схема из 3 цитостатиков: цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–й и 29–й дни, 5–фторурацил 4 г/м<sup>2</sup> 4–суточная непрерывная инфузия в 1–й и 29–й дни и гидроксимочевина 2 г/м<sup>2</sup> внутрь 2 раза в неделю в течение 6 нед. Дистанционная ЛТ проводилась до суммарной дозы 40,8 Гр или 51 Гр с последующей через 3 нед брахитерапией в дозе 40 Гр при IB стадии или 30 Гр при III–IVA стадиях. Суммарная очаговая доза на точку А составила 81 Гр, на точку В – 55–60 Гр. В группах, где больные получали препараты платины, двухлетняя безрецидивная выживаемость была 65,5%, по сравнению с 47% у больных, получавших гидроксимочевину. Относительный риск смерти больных, получавших только цисплатин или его комбинации с другими препаратами, составил 0,61 и 0,58 соответственно (риск смерти в группе больных, получавших гидроксимочевину, принят за 1) и таким образом был уменьшен на 39% и 42%. Кроме того, ввиду меньшей степени токсичности цисплатина в монорежиме по сравнению с комбинацией из 3 цитостатиков или гидроксимочевиной, сочетание цисплатина и лучевой терапией признано в этом исследовании более целесообразным [29].

Особый интерес представляет исследование Н.Кейс и соавт (1999), в котором пациенты РШМ IB в одной группе (186 больных) получали только ЛТ, в другой (183 больных) – ХЛЛ с введением цисплатина. Суммарная доза облучения на первичную опухоль составляла 75 Гр, а на зоны регионарного метастазирования – 55 Гр. Цисплатин вводился в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 6 нед. на протяжении курса ЛТ. Совместное назначение ЛТ и цитостатика удовлетворительно переносилось больными и, что особенно важно, значительно уменьшило частоту местного рецидивирования (16% по отношению к 39% в группе с ЛТ), которое привело к значительному увеличению продолжительности жизни. Показатели 3–летней выживаемости в

группе ХЛЛ и ЛТ составили 84% и 68% ( $p = 0,008$ ), отмечено также снижение риска смерти от РШМ при ХЛЛ на 46% [16].

Следует отметить, что за период между 1998 и 2000 гг. были опубликованы ранние результаты девяти рандомизированных контролируемых исследований посвященных химиорадиотерапии РШМ (Eifel, 2004; Keys, 1999; Pearcey, 2002; Peters, 2000; Roberts, 2000; Rose, 1999; Thomas, 1998; Whitney, 1999; Wong, 1999), шесть из которых показали преимущество конкомитантной (конкурентной, одновременной) цитотоксической химиотерапии и лучевой терапии (Eifel, 2004; Keys, 1999; Peters, 2000; Rose, 1999; Whitney, 1999; Wong, 1999) [6] (табл.1).

**Таблица 1. Результаты рандомизированных исследований по применению конкурентной химиотерапии и лучевой терапии у больных РШМ**

| Исследование/<br>автор                       | Кол-во<br>пациен. | ДГТ               | ХТ           | Число ап-<br>плик.<br>LDRBRt | Безрец. вы-<br>живаем. (%) | Общая вы-<br>живаем. (%) |
|--|-------------------|-------------------|--------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| GOG-85/<br>C. Whitney et al.<br>(1990-1997)  | 177               | 40,8-55 Гр        | 5-FU-CDDP    | 1-2                          | 56 (5 лет)                 | 62 (5 лет)               |
|  | 191               | 40,8-55 Гр        | HU           | 1-2                          | 46 (5 лет)                 | 50 (5 лет)               |
| RTOG-9001<br>M. Morris et al.<br>(1990-1997) | 193               | 45 Гр             | 5-FU-CDDP    | 1-2                          | 67 (5 лет)                 | 73 (5 лет)               |
|  | 193               | 45 Гр             | нет          | 1-2                          | 40 (5 лет)                 | 58 (5 лет)               |
| GOG-120<br>R. Rose et al.<br>(1992-1997)     | 176               | 40,8-55 Гр        | CDDP         | 1-2                          | 60 (3 года)                | 65 (3 года)              |
|  | 173               | 40,8-55 Гр        | 5-FU-CDDP-HU | 1-2                          | 60 (3 года)                | 65 (3 года)              |
|  | 177               | 40,8-55 Гр        | HU           | 1-2                          | 40 (3 года)                | 47 (3 года)              |
| GOG-123<br>H. Keys et al.<br>(1992-1997)     | 183               | 45 Гр             | CDDP         | 1-2                          | 78 (3 года)                | 83 (3 года)              |
|  | 186               | 45 Гр             | нет          | 1-2                          | 63 (3 года)                | 74 (3 года)              |
| SWOG-8797<br>W. Peters et al.<br>(1992-1996) | 127               | Postop<br>49,3 Гр | 5-FU-CDDP    | 0                            | –                          | 87 (3 года)              |
|  | 116               | Postop<br>49,3 Гр | нет          | 0                            | –                          | 77 (3 года)              |

*Примечание: ДГТ - дистанционная гамматерапия, 5-FU – 5 фторурацил, HU – гидроксимочевина, CDDP – цисплатин, LDRBRt – брахитерапия с использованием источников низкой мощности дозы*

В феврале 1999 г. Национальный Институт по изучению рака (NCI, США) издал рекомендации о том, что химиорадиотерапия приемлема для всех больных РШМ. Однако 5 исследований, на которые опирается NCI в своих рекомендациях сильно отличаются друг от друга как методами лечения, так и выбором популяций пациентов.

Исходя из этого возникает необходимость в систематизированном обзоре и анализе целью которого является сравнение эффективности конкомитантной химиорадиотерапии и только ЛТ в лечении РШМ, чтобы определить наиболее оптимальные режимы и дозы радиотерапии, а так же схемы ХТ. С этой целью Green J. et al. [21] использовали данные работ, соответствующих следующим критериям: только рандомизированные контролируемые исследования, набор пациентов с января 1980-го года с местнораспространенными стадиями РШМ (FIGO стадии IB-IVA), сравнивающих одновременную ХТ (с или без оперативного вмешательства) с лучевой терапией (с или без оперативного вмешательства). Для оценки результатов основными показателями были общая выживаемость и безрецидивная выживаемость, дополнительными – локальное рецидивирование и отдаленное метастазирование. Были так же анализированы данные о видах и тяжести ранних и поздних осложнений. В обзоре использовались статьи, опубликованные в электронных базах данных: MEDLINE, CancerLit, Register of Controlled Trials CENTRAL, LILACS, PUBMED, ELSEVIER. Было найдено 24 исследования, соответствующих вышеуказанным требованиям и включающих в общей сложности 4921 рандомизированных пациента. Эти исследования значительно различались как по схемам и режимам химиотерапии, так и по методике лучевой терапии. В 15 работах использовалась конкомитантная радиохимиотерапия

на основе цисплатина. В 9 исследованиях в контрольную группу входили пациенты, получившие только ЛТ. Одно сравнивало ЛТ + гидроксимочевина с ЛТ + цисплатин (Whitney, 1999), одно – химиорадиотерапию на основе цисплатина с или без гидроксимочевины (Rose, 1999). В одном исследовании химиорадиотерапии с цисплатином использовали разные режимы лучевой терапии в контрольной и экспериментальной группах (Eifel, 2004). В 8 работах сравнивалась только лучевая терапия с химиорадиотерапией (без цисплатина) с использованием 5-фторурацила, митомицина–С, блеомицина, эпирубицина, адриомицина и циклофосфамида как в виде монокимиотерапии, так и в различных сочетаниях друг с другом. В 2 из этих 8 исследований проводилась адъювантная ХТ в группах, получающих химиорадиотерапию (Lorvidhaya, 2003; Wong, 1999). В 1 эксперименте сравнивались три группы, получившие только ЛТ, химиорадиотерапию на основе цисплатина и химиорадиотерапию без цисплатина (Lanciano, 1998) [21].

Обобщенные результаты этих исследований выявили преимущество конкомитантной химиорадиотерапии в виде уменьшения риска смертности на 31%, увеличения общей выживаемости на 10%, улучшения показателей безрецидивной выживаемости на 13% [21].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о несомненной целесообразности назначения ХЛЛ, которая на сегодняшний день является общепризнанным стандартом в комбинированном лечении больных с местнораспространенным РШМ. В настоящее время нет единого мнения какой из режимов ХТ является стандартом в сочетании с ЛТ. Однако, учитывая умеренно выраженную токсичность и значительное уменьшение риска смерти больных при применении платиносодержащих схем, при проведении ХЛЛ предпочтительнее терапия с включением препаратов платины [27] (табл.2). Цисплатин является наиболее эффективным препаратом из всех применяемых в качестве монокимиотерапии и в то же время проявляет синергизм с радиотерапией (Омура, 1996), причем для этого необходимы значительно меньшие дозы, чем терапевтические [8,27].

**Таблица 2. Рекомендуемые режимы химиотерапии при проведении химиолучевого лечения у больных РШМ**

| Препараты                 | Схемы химиотерапии  |
|---------------------------|---|
| Цисплатин                 | 40 мг/м <sup>2</sup> еженедельно x 5 недель   |
| Цисплатин<br>5-Фторурацил | 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 29-й дни<br>1 г/м <sup>2</sup> 4-суточная инфузия в 1-й и 29-й дни   |
| Цисплатин<br>5-Фторурацил | 75 мг/м <sup>2</sup> в 1, 22-й и 43-й дни<br>1 г/м <sup>2</sup> 4-суточная инфузия в 1, 29-й и 43-й дни   |
| Цисплатин<br>5-Фторурацил | 70 мг/м <sup>2</sup> 1,22,43-й и 64-й дни<br>1 г/м <sup>2</sup> 4-суточная инфузия в 1,22,43-й и 64-й дни<br>Перед 3-м и 4-м циклами ХТ курс ЛТ |

Следует отметить, что улучшение результатов лечения больных РШМ в приведенных исследованиях было достигнуто при одновременном сочетании облучения и ХТ. У больных РШМ до недавнего времени пользовалось популярностью проведение неоадъювантной ХТ с последующим облучением или хирургическим лечением. В восьми из девяти опубликованных рандомизированных исследований применение неоадъювантной ХТ у больных РШМ не улучшило результаты лучевого или хирургического лечения. Поэтому сегодня назначение только ХТ больным местно–распространенным раком шейки матки на первом этапе лечения противоречит результатам проведенных научных исследований [6].

Lucely Cetina et al. провели анализ результатов конкурентной химиорадиотерапии 294 больных РШМ, проходивших лечение в период с 1999 по 2004 гг. в Национальном Онкологическом Институте (Мехико, Мексика) [25]. Средний возраст пациенток был 43,8 лет (от 26 до 68 лет). В большинстве случаев встречался плоскоклеточный рак (87,8%), распределение по стадиям FIGO было следующим: IB2–IIA – 23%; IIB – 53,3%; IIIB – 23%; и только 2 случая IVB стадии. В общем, 96% пациентов получили полный курс дистанционной и внутрисполостной гамматерапии. Большинству пациенток (67%) было проведено все 6 курсов запланированной еже-

недельной монокимиотерапии цисплатином в дозе 40 мг/м<sup>2</sup>. Полная регрессия была достигнута в 243 (83%) случаях, в 32 (10,8%) случаях – стабилизация и в 16 (6,4%) наблюдалось прогрессирование заболевания. За средний период наблюдения в 28 месяцев (от 2 до 68 месяцев) общая и безрецидивная выживаемость составили 76,5% и 67%, соответственно.

Общая выживаемость в зависимости от стадии по FIGO составила: для ранних стадий IB2-IVB – 86% против 60% для поздних стадий III-IVA (кривые Каплан-Меера).

В результате исследователи пришли к заключению о целесообразности рутинного использования ХЛЛ на основе 6 еженедельных инфузий цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> в клинической практике [25].

Таким образом, результаты научных работ, проведенных в последние годы, показывают, что среди всех методов лечения РШМ местно–распространенных стадий, ХЛЛ наиболее эффективна. Однако для выбора наиболее оптимальной тактики лечения необходимо изучение реакций и осложнений ХЛЛ.

В работе Green J. et al. ранние осложнения были подробно описаны в десяти исследованиях (Eifel, 2004; Keys, 1999; Pearcey, 2002; Peters, 2000; Roberts, 2000; Rose, 1999; Tseng, 1997; Whitney, 1999; Wong, 1989, 1999) и частично описаны в семи (Chen, 1997; Lira, Puerto, 1990; Lorvidhaya, 2003; Onishi, 1999; Singh, 2003; Leborgne, 2000; Pras, 2000). Всего наблюдалось 7 смертельных случаев, связанных с острой токсичностью, 6 из которых было в группе химиорadiотерапии. Так же в группе химиорadiотерапии на 29% увеличился риск острых гематологических осложнений и почти в 3 раза риск тошноты и рвоты [21].

В исследовании Lucely Cetina et al. наблюдалась острая токсичность в форме нейтропении 3-4 степени (по Common Toxicity Criteria of National Cancer Institution–CTC NCI) у 31,3% пациенток. Согласно данным, полученным из Адденбрукского Онкологического центра, ХЛЛ РШМ в целом, хорошо переносится больными; из 74 пациенток только у 4 (5,4%) встречались острые гематологические осложнения (нейтропения и тромбоцитопения), но в отличие от Lucely Cetina et al. здесь проводилось 5, а не 6 циклов введения цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> [35].

Увеличение риска ранних осложнений, особенно гематологических и гастроинтестинальных, может привести к такому нежелательному эффекту как удлинение продолжительности курса лечения, в результате чего вероятность излечения уменьшается на 1% в день если лечение длится более семи недель (Perez, 1995) [30].

Поздние осложнения более подробно изложены в 12 из 24 рандомизированных исследованиях. При этом наблюдалось восемь смертельных случаев среди всех групп больных, связанных с поздними осложнениями (причины: прямокишечные свищи, обструкции и перфорации тонкого кишечника, билатеральные обструкции мочеточников с последующим развитием почечной недостаточности). В группах химиорadiотерапии количество поздних осложнений увеличилось от 1% до 49% в различных исследованиях.

Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря составляют основу поздней лучевой патологии у больных раком шейки матки и во многом определяют качество жизни излеченных от опухоли больных. Частота поздних лучевых осложнений смежных с маткой органов, по данным различных авторов, составляет 5–10%, достигая в некоторых клиниках 45–50% [11]. Такой разброс указанных показателей связан, прежде всего, с отсутствием единых критериев оценки лучевых поражений. Так, в некоторых работах учитываются лишь тяжелые (язвенные и фистульные) лучевые повреждения и частота их составляет от 0,4–5,5% до 9–11%. В тех клиниках, где регистрируются все осложнения лучевой терапии, включая катаральные, частота лучевых повреждений колеблется от 14–35% до 45–63% [35,36].

Риск лучевых повреждений закономерно возрастает по мере увеличения суммарной поглощенной дозы. При этом существуют диапазоны доз, в которых вероятность осложнений возрастает по линейной зависимости [10]. Это обстоятельство дало основание ввести такой показатель, как доза, сопряженная с определенным, выражаемым в долях или процентах, риском формирования осложнений. Так, D<sub>5</sub> соответствует 5% вероятности возникновения повреждений; D<sub>10</sub> -10%; D<sub>15</sub> - 15% и т. д. Значение таких доз определяется на основании анализа больших массивов клинических результатов. Как правило, предельными дозами используемыми при лечении онкологических больных, являются D<sub>10</sub>-D<sub>15</sub>. Более высокие уровни дозовых нагрузок в клинике практически не применяются, поскольку показано, что превышение указанных преде-



лов не только чревато высоким риском осложнений, но и не сопровождается существенным повышением эффективности лучевого лечения по критерию выживаемости больных [5].

Профилактика поздних лучевых осложнений мочевого пузыря и прямой кишки предполагает, прежде всего, максимальную оптимизацию лучевого лечения с учетом современных достижений радиологии и особенностей опухолевого процесса конкретных больных. При планировании курса лучевой терапии необходимо, прежде всего, рациональное соблюдение уровня суммарных поглощенных доз и дозных ограничений, основанных на данных радиочувствительности тканей и органов. При этом, большое внимание должно уделяться оптимальному дозиметрическому планированию, выбору обоснованных дозно-временных соотношений с учетом мощности дозы и поправок на биологический эффект, рассчитываемый с помощью показателей  $\alpha/\beta$  как для опухоли, так и для рано и поздно реагирующих тканей в отдельности [20].

Главной целью при выборе тактики лечения больных РШМ как и всей системы медицинской помощи в онкологии является не только сохранение самой жизни, а также восстановление и/или улучшение качества жизни. Следует отметить, что понятие "качество жизни" (КЖ) исторически способствовало определению состояния здоровья, принятого ВОЗ в 1948 г., и оценки статуса больного человека по шкале Карновского в 1949 г. [2].

В онкологии наряду с традиционными клиническими критериями (выживаемость, непосредственная эффективность лечения, безрецидивная выживаемость и другие) КЖ является одним из основных критериев оценки результатов лечения. На конференции Национального Института Рака США (NCI) и Американского Общества Клинической Онкологии (ASCO) в 1990 г. отмечено, что КЖ является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и более важным, чем первичный ответ опухоли на лечение [2]. Кроме того, КЖ оказывается основным критерием в том случае, если не выявлены достоверные различия в выживаемости между группами больных. В этом случае именно на основании данных КЖ может быть сделан выбор правильной программы лечения. Как отмечают многочисленные исследователи, данный метод прост, надежен, высокоинформативен, имеет важное прогностическое значение и является одним из элементов, позволяющих улучшить качество исследования [2]. При этом, основные трудности метода заключаются в сборе данных, их анализе и интерпретации.

В онкологической практике наиболее распространенными являются критерии EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), которые разработаны группой оценки КЖ при Европейской Организации Лечения и Исследования Рака (EORTC) под руководством N.Aaronson. Именно этот метод мы используем для оценки и сравнения результатов лечения.

Таким образом, с целью улучшения результатов лечения больных РШМ проводятся многочисленные клинические исследования и при этом наилучшие результаты получены при ХЛЛ и продолжение научных изысканий в указанном направлении остается весьма перспективным направлением.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1.Александрова Ю.Н., Лыщев А.А., Сафронникова НР. и др. - *Вопр. онкологии*, 2000, т.46, №2, с.175-179;
- 2.Алиев Д.А., Исаев И.Г. – *Азерб. мед. Ж.*, 2007, №3, с.9-17;
- 3.ВОЗ. Лучевая терапия в лечении рака. М.: Медицина, 2000, 338с.;
- 4.Гранов А., Винокуров В. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. М.: Медицина, 2002, с.18-19;
- 5.Гранов А.М., Винокуров В.Л. - *Мед. радиология*, 2001, т.46, №1, с.71-78;
- 6.Ермакова Н.А. – *Практ. онкология*, 2002, т.3, №3;
- 7.Костромина КН. - *Мед. радиология*, 2001, т.46, №1, с.48-51;
- 8.Костромина К.Н., Разумова Е.Л., Коротких Н.В. – *Соврем. онкология*, 2004, т.6, №2;
- 9.Крикунова Л.И. - *Вопр. онкологии*, 2002, т.18, №1, с.68-76;
- 10.Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Нечушкин М.И. и др. *Рак шейки и тела матки*. М.: Медицина, 2004, с.87-95;
- 11.Новик В.И. – *Практ. онкология*, 2002, т.3, №3;
- 12.Харченко Н.В., Огрызкова ВЛ., Антонова И.Б. - *Вопр. онкологии*, 2002, т.38, №2, с.123-130;
- 13.Benedet J., Bender H., Jones H. et al. – *Int. J Gynaecol. Obstet.*, 2000, v.70, p.209-262;
- 14.Bipat S., Glas A., van der Velden J. et al. – *Gynecol. Oncol.*, 2003, v.91, p.59;
- 15.Bosch F., Lorincz A., Munoz N. et al. - *J. Clin. Pathol.*, 2002, v.55, p.244-265;
- 16.David K. Gaffney et al. - *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2007, v.68, №2, p.485–490;
- 17.DeVita V., Hellvan S. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Rosenberg, 2005, p.345-351;
- 18.Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. - *IARC Cancer Base №5*. Lyon: IARCPress, 2001;
- 19.Gerbault A. et al. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*, 2002, p.341-348;
- 20.Gordon S. *Basic clinical radiobiology*, 2002, p.53-69;
- 21.Green J. et al. - *The Cochrane Library*, 2008, Issue 4;
- 22.Haensgen G. et al. - *Radiotherapy*, Halle/Saale, Germany, 2004;
- 23.Hideyuki S. et al. – *Brachytherapy*, 2008, v.7, №2;
24. Koh W. - *J. Controversies in the Radiotherapeutic Management of Cervical Cancer*, 2003, v.21, p.218-223;
- 25.Lucely C. et al. *Routine Management of Locally Advanced Cervical Cancer With Concurrent Radiation*

and Cisplatin. Five-year Results. BMC Women's Health, 2006, v.5; 26.Monk B., Tewari K., Koh W. - J. Multimodality Therapy for Locally Advanced Cervical Carcinoma, 2007, v.25, p.2952-2965; 27.Mueller A. et al. Radiochemotherapy in Cervical Cancer With HDR-Brachytherapy and Different Chemotherapy Schedules. Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle, Germany, 2007; 28.Parker S., Tong T., Bolden S. et al. - Cancer statistic, 2005; 29.Pearcey R. et al. Impact of Adoption of Chemoradiotherapy on the Outcome of Cervical Cancer in Ontario: Results of a Population-Based Cohort Study, 2007, v.25, p.2383-2388; 30.Perez C., Grigsby P. et al. - Int. J of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1995, v.32, p.1275-1288; 31.Petignat P., Roy M. - BMJ, 2007, v.335, p.765-768; 32.Saslow D., Runowicz C., Solomon D. et al. - Cancer J Clin., 2002, v.52, p.342; 33. Subrata S. et al. - Brachytherapy, 2007, v.6, №2; 34.Takashi N. et al. - Radiotherapy and Oncology, 2007, v.84, p.314-319; 35.Tan L., Russel S. - Clin. Oncol., 2008, v.20, №5, p.358-364; 36.Vandana S. et al. - Brachytherapy, 2007, v.6, №2.

## **S u m m a r y**

### **MODERN ASPECTS OF RADIOTHERAPY OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER**

*I.Isayev, K.Akbarov*

This review includes radiochemotherapy in cervical cancer comparing concomitant chemoradiation with radiotherapy. Trials using radiosensitisers or radioprotectors in the experimental arm were excluded. Concomitant chemoradiation appears to improve overall survival and progression-free survival in locally advanced cervical cancer. It also appears to reduce local and distant recurrence suggesting concomitant chemotherapy may afford radiosensitisation and systemic cytotoxic effects. Some acute toxicity is increased, but the long-term side effects are still not clear.

## **ORİJİNAL MƏQALƏLƏR-ORIGINAL ARTICLES-ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

### **К ПРОБЛЕМАМ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ**

*А.Т.Амирасланов, С.А.Этибарлы*  
*Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Опухолевое метастазирование в головной мозг довольно высоко и составляет около 37%, причем, в большинстве случаев (69%) поражение носит множественный характер [4,7].

К ряду кистоподобных или полости содержащих объемных процессов головного мозга следует также отнести множественные метастатические опухоли, поскольку на определенном этапе своего развития эти новообразования также напоминают кистоподобные объемные процессы, требующие проведения тщательной дифференциальной диагностики.

Интерес к распознаванию и комплексному лечению множественных метастазов в головной мозг не случаен.

До внедрения в нейрохирургическую практику КТ и МРТ больным со множественными метастазами головного мозга оказание хирургической помощи представлялось исключительно сложным и в подавляющем большинстве наблюдений невозможным.

Независимо от комплекса неврологических и соматических симптомов уточнение наличия множественных метастазов в головной мозг при помощи таких традиционных нейрорентгенологических методик, как пневмоэнцефалография, различные варианты вентрикулографии было достаточно трудным, так как полученные косвенные симптомы при использовании этих методик не объясняли патогенез клинической картины заболевания, тем более множественного поражения головного мозга.

Единственная нейрорентгенологическая методика исследования головного мозга – серийная, тотальная, церебральная ангиография в 12% случаев выявляла наличие множественных метастазов головного мозга в подобных артериальной или капиллярной фазах удавалось выявить различной величины гомогенную или кальцевидную патологическую сеть сосудов в сочетании

с различными вариантами дислокации основных магистральных или маргинальных артериальных сосудов соответственно в тех или иных долях мозга и мозжечка. Но как показала практика, все равно определялись на все очаги метастаза головного мозга.

К тому же надо отметить, что больные крайне тяжело переносили указанные инвазивные, нейрорентгенологические методики.

Разумеется, показания к хирургическому лечению такого сложного контингента больных были весьма ограниченными [5].

Это обстоятельство в значительной степени повышало уровень смертности от сложнейшего заболевания головного мозга.

Кардинальные новации, поступившие в связи с широким внедрением в медицинскую практику высокоинформативных неинвазивных методов диагностики КТ и МРТ позволили совершенно по новому оценить принципы лечения таких сложных поражений головного мозга, как метастатическое его поражение.

Так, согласно литературным данным [4,11] и нашим собственным наблюдениям, КТ и МРТ позволяют при неоднократном исследовании правильно диагностировать множественные карциноматозные поражения головного мозга, независимо от их величины и локализации, соответственно до 95 и 98% случаев.

К тому же энцефаловизуализационные феномены, выявляемые на КТ и особенно на МРТ при множественном карциноматозе, фактически на гистологическом уровне делают полученные данные приоритетными в подтверждении окончательного диагноза и выработке многоплановой тактики лечения [6,10].

Таким образом, за последние десятилетия перед нейрохирургами в большинстве случаев со множественными опухолевыми поражениями головного мозга не стоят вопросы их диагностики, а на первый план выступают довольно серьезные проблемы подготовки больного к оперативному вмешательству в один или несколько этапов с использованием при необходимости лучевой и полихимиотерапии под динамическим контролем КТ и МРТ, что позволяет продлить или спасти жизнь больным.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Мы располагаем опытом лечения 37 больных с множественными карциноматозными поражениями головного мозга, находившимися в нейрохирургической клинике за период с 1985 по 2007 гг., из них женщин - 22, мужчин - 15.

По возрасту, больные распределялись следующим образом: 21-35 лет - 4 больных, 36-45 - 7, 46-55 - 12, 56-65 - 6, 66-75 - 8 больных.

Все больные прошли стандартное обследование, включающее в себя неврологический и общесоматический статусы, эхо-энцефалоскопии, ЭЭГ, комплекс лабораторных исследований, а также КТ и МРТ, причем 2/3 больных обследованы на параклиническом уровне до поступления в стационар, остальные после поступления в клинику.

У 31 больного диагностированы опухоли во внутренних органах (легкие - 13, молочная железа - 7, желудочно-кишечная лимфома - 2 наблюдения).

У 6 больных очагов новообразований во внутренних органах выявлено не было, поскольку эти очаги ничем себя не проявляли.

В литературе также указывается на преимущественное гематогенное метастазирование в головной мозг при раковом поражении легких (57%), молочной железы (26,5%), кожи (3%), желудочно-кишечного тракта (5%) и др. Статистические данные авторов подытожены на большом материале.

В то же время, в работах акцентируется внимание на множественном опухолевом метастазировании в головной мозг (около 58% наблюдений [1,13].

Метастатические опухоли у наших больных распределялись следующим образом:

2 очага поражения было обнаружено у 9, 3 - у 18, 4 - у 6, 5 очагов у 4 больных.

Величина метастатических опухолей колебалась в широких пределах - от 2 до 6 см в диаметре.

При этом опухоли диагностированы в одном полушарии у 15, в двух - у 19, одновременно суб- и субтенториально - у 3 больных. Локализация метастатических опухолей в наших наблюдениях выглядела в нижеуказанных вариантах: в лобных - 7, височных долях - 8, теменных - 15, затылочных - 4, и структурах задней черепной ямки - 3.

Что касается комплекса неврологических симптомов при множественных метастазах в головной мозг, то в их формировании следует выделить некоторые особенности. Прежде всего, следует акцентировать внимание на субкортикальной локализации метастазов. Другая особенность, как правило, наличие различной степени выраженности вазогенного или паренхиматозного отека, сопровождающего опухолевый процесс. К особенностям также следует добавить локализацию и множественный характер пораже-

ния головного мозга. Именно эти характеристики и обуславливали неврологические проявления процесса у наших пациентов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Произведенный нами анализ показал, что большинству больных было свойственно, в целом, непродолжительное или короткое развитие картины заболевания.

Это, по существу, определялось сущностью патологического процесса, то есть его злокачественностью. Сроки проявления „дебюта” и „расцвета” неврологических симптомов со стороны головного мозга составляли от 1 до 6 мес.

Оценивая многообразную палитру неврологической симптоматики у больных, поступивших в стационар, мы условно констатировали три фазы развития заболевания: 1) фаза относительной компенсации (9 больных), 2) фаза (18 больных), 3) фаза декомпенсации (10 больных).

Здесь уместно подчеркнуть, что полиэтиологичный характер множественных метастатических поражений головного мозга при многообразии их клинических проявлений и в ряде случаев кардинальные аспекты их дифференциальной диагностики с другими объемными процессами до настоящего времени остаются одной из ключевых проблем в неврологии [1,2,8].

В фазе относительно компенсации заболевания выявлялись ремитирующие очаговые симптомы, в основном, исходящие из полушарий головного мозга. Среди этих симптомов на первом месте находились кратковременные, двигательные, судорожные эквиваленты Джексоновского типа. Нередко, после подобных припадков, можно было констатировать преходящие двигательные и чувствительные нарушения.

К концу 3-го месяца заболевания к вышеупомянутым симптомам присоединялось расстройство высших корковых функций, и начали появляться невыраженные менингеальные знаки и общемозговые синдромы. В фазе стойкой субкомпенсации палитра очаговых симптомов зависимости от локализации метастатических очагов более углублялись, и мало поддавалось медикаментозной коррекции.

В отличие от предыдущей фазы на первый план стали выступать общемозговые и менингеальные симптомы, превалирующие над очаговыми.

На их фоне можно было выявить оглушенность сознания или иногда психоэмоциональное возбуждение, более глубокое корковые расстройства, сенсорную, моторную и амнестическую афазию, нарушение схемы тела, акалькулию, аграфию, апраксию, нарушение полей зрения, выраженные парезы VI и VII черепно-мозговых нервов, экзофтальм, появления застойных сосков зрительных нервов; у 3 больных – наличие синдрома Фостера-Кеннеди, снижение корреальных, сухожильных и периостальных рефлексов.

Эпиприпадки уже с элементами потери сознания участились.

При этом неврологическая картина заметно нарастала с каждым днем на протяжении 3-6 месяцев.

Совершенно другая динамика и последовательность неврологических синдромов сложилась у 10 больных в фазе декомпенсации заболевания.

В течение короткого времени - в среднем около - 4-5 недель, у них стал первично нарастать гипертензионный синдром.

Это выражалось в приступообразных или постоянных головных болях, в сочетании с вынужденным положением головы, выраженными застойными сосками с концентрическим сужением полей зрения, глубоким парезом или почти поражением отводящих нервов, отсутствием корреальных рефлексов, диффузными стато-координационными нарушениями.

При этом невыраженные очаговые синдромы как бы отошли на второй план.

Почти у всех них прослеживались стволовые симптомы с заинтересованностью как верхних, так и нижних отделов ствола, т.е. у них можно было констатировать нарушение жизненно важных функций мозга (дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, сознания и др.).

У 4 больных несколько метастатических очагов различной величины вызывали как минимум, диффузный отек трех долей мозга одного полушария, а у 3 больных умеренно выраженный отек наблюдался в обоих полушариях головного мозга.

Еще у 3 больных два или три метастатических очага в мозжечках вызывали нарушение оттока ликвора на уровне задней черепной ямки.

Согласно нашим наблюдениям или литературным данным, клинико-неврологический диагноз больных со множественным метастатическим поражением головного мозга отражает лишь предположительный вариант заболевания.

О многоочаговости поражения можно судить лишь в случаях, когда имеется несколько групп симптомов, относящихся к различным отделам мозга, которые достаточно удалены друг от друга [2,9].

Однако здесь нельзя сбрасывать со счетов синдром дислокации на супра- и субтенториальном уровне, диффузный отек, поражающий несколько долей головного мозга, нарушение оттока ликвора, непосредственное сдавление функциональных центров мозга, которые также характерны для других множественных объемных процессов (например, эхинококкоз, глиоматоз, абсцедирование головного мозга и др.).

Окончательный аргументированный диагноз у большинства пациентов (29) был установлен при сопоставлении общей клинической картины заболевания с данными КТ и МРТ.

Динамическое КТ и МРТ исследование вначале нативно, а затем с введением КВ, выявила типичные феномены, характерные для карциноматозного множественного поражения головного мозга, независимо от их числа, величины и локализации.

Эти метастазы выглядели как кистоподобные, гиподенсивные, объемные образования, и, как правило, были правильной или неправильной кольцевидной формы, а после контрастирование имели стойкий феномен „корона-эффекта”.

После контрастирования повышалась плотность внутри метастатической опухоли, что обуславливалось наличием некротических масс.

Более наглядно наличие метастатических опухолей визуализировалось на МРТ, чем на КТ, на что указывают многие авторы [4,14].

У 8 наших пациентов динамическое КТ и МРТ - исследования выявило более грубую комбинацию в сочетании с разноплотностью в центре и усилением плотности по периферии. Кроме того, это сочеталось с грубым и вязальным и паренхиматозным отеком, во много раз повышающим величину метастатических опухолей.

Как правило, это были два или три метастаза более крупных размеров (от 4 до 7 см) с диффузным отеком и выраженным объемным эффектом.

В подобных случаях возникает необходимость дифференцированного подхода в установлении окончательного диагноза, поскольку схожие КТ и МРТ - характеристики имеют нагноившиеся эхинококки, метастатические опухоли, абсцессы и множественные злокачественные глиомы головного мозга [3]. В этой ситуации имеют значение установление наличия или отсутствия паразитарных, опухолевых или воспалительных очагов в других органах и системах, а также данные анализов крови, ликвора.

При этом правомочна транскраниальная пункция очага поражения с исследованием биопсийного материала.

Высокодостоверная диагностика метастатических поражений головного мозга способствовало в настоящее время по новому взглянуть на показания и противопоказания хирургическому лечению этих опухолей. Мы полностью придерживались мнения А.П.Ромоданова (1981) о том, что противопоказания ко всякому хирургическому вмешательству при любых опухолях мозга должны строиться только на одной основе отсутствия возможности продлить жизнь больному.

Если хирургическому лечению солидарных метастазов в головной мозг с удовлетворительными результатами удалено достаточно внимание, то в настоящее время в нейрохирургических клиниках проявляется попытка к выработке показаний к лечению множественных метастатических опухолей головного мозга [12]. В основном, здесь ставятся две цели: максимально продлить жизнь больному и создать благоприятные условия для эффективного лечения первичного опухолевого очага.

Предоперационная подготовка и анестезиологическое обеспечение операций у наших больных с множественными метастазами головного мозга отличались некоторыми особенностями, обусловленными локализацией, размерами и количеством метастазов.

В предоперационном периоде наряду с терапией направленной на уменьшение различных вариантов вклинений с ущемлением ствола мозга, назначалась пролонгированная дегидратационная и противоотечная терапия на протяжении 2-3 суток.

Кроме того, проводились мероприятия по стабилизации показателей общей гемодинамики и дыхания, нормализации сдвигов водно-солевого гомеостаза, улучшение реологических свойств крови, снижении интоксикации. Только при получении ожидаемого терапевтического эффекта, проявлявшегося улучшением общесоматического состояния и снижением выраженности общемозговой симптоматики, проводилось хирургическое лечение.

Как следует из анализа наших наблюдений, хирургические доступы, применяемые при удалении множественных метастатических опухолей идентичны таковым при удалении одиночных опухолей различной локализации.

Но при этом имеются и некоторые особенности, позволяющие удалить одномоментное из одного полушария несколько метастатических опухолей.

Разумеется, в первую очередь, показаниям к хирургическому лечению являлось наличие нескольких независимых метастатических опухолей, расположенных комплексно. Так, в 9 наблюдениях мы использовали расширенный подковообразный или S-образный разрез мягких тканей, поскольку он позволял провести наиболее обширную костно-пластическую трепанацию размерами 6x12 см, что способствовало удалению от 3 до 6 кистоподобных метастатических опухолей из одного полушария.

В 6 случаях при расположении метастатических опухолей, находящихся на значительном удалении друг от друга в пределах одного полушария, мы провели хирургическое вмешательство одномоментное. Применяли при этом линейные разрезы мягких тканей соответственно локализации опухоли, также с производством удлиненной лоскутной краниотомией. 3 из 6 больных для удаления опухоли, находящейся вне операционного поля, добавили резекционную трепанацию приблизительно 3x4 см.

Сложная хирургическая ситуация имела место у 19 больных с одновременным наличием метастатических опухолей в обоих полушариях головного мозга.

Принимая во внимание относительно стабильный неврологический и соматический статус, а также возрастные особенности (пациенты от 55 до 65 лет) решили произвести адекватное хирургическое вмешательство.

Как свидетельствуют из литературных данных [12] относительно единственным методом благоприятного исхода в подобных случаях является одномоментное удаление этих опухолей из обеих полушарий головного мозга.

С этих позиций нами произведена рациональная костно-пластическая трепанация из каждого полушария, преимущественно из лобных долей головного мозга, удалены по 1 или 2 метастатические опухоли у 13 больных. Величина опухолей колебалась от 2 до 3 см.

У 6 больных тотально удалены опухоли из одного полушария, а у 3 - другого, ввиду их глубокой локализации, удаление без травматизации отечного мозга не представлялось возможным. На этом полушарии операция закончилась резекционной трепанацией с целью уменьшения внутричерепного давления.

После максимальной резекционной трепанации задней черепной ямки у 3 больных представилась возможность также удалить от 2 до 4 метастатических опухолей на конвекситальной поверхности обеих гемисферы мозжечка с последующим восстановлением ликворооттока по IV желудочку и отверстию мажанди.

Твердая мозговая оболочка, как и положено, не зашивалось.

Поскольку, как отмечено выше, большинство метастатических опухолей (22) локализовались субкортикально, то предоперационная подготовка достаточно удовлетворительно создавала условия для их удаления.

Для улучшения доступа к метастатическим опухолям, локализующимся в глубинных отделах мозга, во время операции вновь применялся комплекс дегидратационных средств, гипервентиляции (9 больных).

Некоторые операции (6 пациентов) проводились с применением метода искусственной управляемой гипотонии.

Во всех 37 наблюдениях для уменьшения минимизации повреждений мозговой ткани использовали микрохирургические методы удаления метастатических опухолей, независимо от их величины и локализации (операционной микроскоп и микроинструментарии).

Анализируя итоги лечения наших больных и соответствующие литературные источники [4,14], следует акцентировать внимание на том, что практически высокоинформативные диагностические возможности КТ и особенно МРТ, использование микрохирургических методов оперативного вмешательства на головном мозге, создают фундамент для того, чтобы по-новому взглянуть на лечение метастатических опухолей в щадящем режиме. Фактически за последние десятилетия показания к лечению метастатических опухолей вышли за рамки шаблонного подхода, позволяющего удалять лишь солитарные метастазы.

Результаты динамического наблюдения за состоянием наших больных на протяжении от 6 месяцев до 1,5 года свидетельствуют об эффективности удаления нескольких метастатических опухолей через одно операционное поле.

В этом плане благоприятные исходы в комбинации с лучевой и поливариантной химиотерапией в указанные сроки констатированы у 24 больных.

В эту группу также входили больные, у которых одновременно были удалены опухоли из обеих полушарий головного мозга и структур задней черепной ямки.

У остальных больных констатирован летальный исход в послеоперационном периоде от 2 до 8 недель.

Тактика лечения наших больных согласуется с мнением вышеупомянутых авторов.

Таким образом, благоприятные исходы хирургического лечения множественных метастатических опухолей возможны на разных стадиях заболевания и при одномоментном удалении нескольких опухолей через одно операционное поле или из одного полушария, или также одномоментном удалении из обеих полушарий головного мозга.

Крайне неблагоприятные исходы обуславливают наличие от 5 и более метастатических опухолей, расположенных во всех долях или обеих полушариях головного мозга, поскольку удаленные опухоли быстро вызывают отек и дислокацию мозга.

Целесообразно разработать алгоритм комплексного лечения множественных метастатических опухолей на большом материале, поскольку современный технический прогресс в медицине создает определенные предпосылки для продления жизни этого контингента больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович П.М., Файнгалд М.Ф., Трахтенберг Б.Ш. - *Врачебное дело*, 1980, №11, с.101-104;
2. Гусев Е.Н., Коновалов Г.С. *Неврология и нейрохирургия*. М., 2000, 654с.;
3. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н. *Компьютерная томография в нейрохирургической клинике*. М.: Медицина, 1985, 291с.;
4. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. *Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии*, 1997, 460с.;
5. Корниенко В.Н., Липатьев С.Ю., Касумова С.Ю. – *Вопр. нейрохирургии*, 1986, №1, с.31-37;
6. Педаченко Г.А., Могила В.В. – *Вопр. нейрохирургии*, 1997, №5, с.49-51;
7. Соколов Б.Н. – *Вопр. нейрохирургии*, 1988, №4, с.23-25;
8. Холин А.В. *Магнитно-ядерная резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы*. СПб.: Гиппократ, 2000;
9. Хоркина М.В. – *Клин. Вестник*, 1995, №2, с.64-65;
10. Ali N., Marcon Y., Plowman P. - *Y. Clin. Pract.*, 2000, v.54, №4, p.209-211;
11. Arbit E., Wronski M. – *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 1996, v.7, №3, p.447-457;
12. Armstrong Q., Qilbert M. - *Clin.Y. Oncol. Nurs.*, 2000, v.4, №5, p.217-225;
13. Black P. – *Chest*, 1993, v.103, p.367-369;
14. Osborn A. *Diagnostic neuroradiology*. St-Zonis Mosby-Year Book, 1994, 936p.

## Summary

### THE PROBLEMS OF SURGICAL OPERATIONS FOR PLURAL METASTATIC TUMORS OF THE BRAIN

*A.Amiraslanov, S.Etibarly*

The metastasis of the brain 37% form from different organs while plural 69%. This article based on analysis of 37 patients of neurosurgical clinic with plural metastasis, which were operated for period of 1985-2007 years. Metastasis in brain basically can be from lungs, mammary glands and adrenal glands. 2 patients were discovered beside 9, 18 - 3, 6 patients - 4, 4 patients - 5 metastatic nodes. The diagnosis was confirmed by CT and MRT investigations. For plural metastasis was conducted broad bone-plastic trepanation and extract 1-3 tumors from each hemispheres. In events of the finding the tumors in different hemisphere or 2 trepanation were made in back cranial dimple. 24 sick chemistries were made after operation and beam therapy. with the result that improvement existed in current 6-15 months their general conditions. 13 patients have died in current 2-8 weeks after operation. Removing

plural metastatic tumors from one trepanation window or simultaneous from several brings more favourable results. In events when amount metastatic tumors more 5 and they are located and in different area of the brain result operations can be not favourable. In connection with present-day level of the development of the medical technology for extension of the lifes of the similar group sick follows to form the algorithm operative interference for plural metastatic tumors.

\* \* \*

## **СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ**

*Р.Г.Гулиев*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Ввиду того, что в грудной клетке представлено очень много органов и систем опухоли, произрастающие в этой области, могут иметь различную клиническую картину и различные патологические процессы. В средостении, например, могут возникать такие объемные образования, как лимфомы, первичные или эктопические эндокринные опухоли, а также широкий спектр мезенхимальных образований. Понимание эмбриологии и анатомических взаимоотношений нормальной структуры легких и средостения имеет большое значение для точного определения характера образования или опухоли, расположенной в этом области.

Хотя сама хирургия является древней наукой, успешные хирургические вмешательства на грудной клетке стали выполняться сравнительно недавно. До эпохи, когда отсутствовала должная искусственная вентиляция легких, средостение и другие органы грудной клетки считались опасными в плане оперативного доступа. Nassiloff (1888), Bastinelli (1893), Мильтон (1897) заложили основы операций на органах грудной клетки и описывали различные хирургические доступы к средостению. Впоследствии Neuer (1940), Alfred Blalock (1939), Wakely и Mulvaney (1940) и др. внесли значительный вклад в развитие торакальной хирургии [15].

Так как средостенные опухоли и другие образования, чаще всего располагаются в определенных местах, многие авторы, для точного указания места конкретной опухоли, искусственно делят его на переднее, среднее и заднее [22,24,25,30].

Среди опухолей переднего средостения наиболее часто встречаются тимус, лимфомы и эмбриогенные опухоли. Реже встречаются опухоли околощитовидной или щитовидной желез, новообразования из сосудистой и мезенхимальной ткани, за груди́нный зоб. Хотя последний не является опухолью средостения, но ввиду своей частой за груди́нной локализации, занимает первое место среди других образований и нуждается в дифференциации от других опухолей с целью диагностики и лечения [8,10,11,25,27].

Хотя опухоли среднего средостения чаще всего бывают лимфатического происхождения, время от времени в этой области возникают неврогенные и кистозные объемные структуры, связанные с аномалиями развития перикарда и плевры. Они включают в себя бронхогенные, пищеводные, желудочные и плевроперикардальные кисты. Там же могут развиваться изолированные кистозные образования лимфатического происхождения, такие как гигромы или лимфангиомы, но чаще всего они исходят из шейных лимфатических узлов [10,11,22,26,27,29,30].

В заднем средостении встречаются опухоли из лимфатических, сосудистых, мезенхимальных и неврогенных тканей. Последние встречаются наиболее часто [10,11,20,23,26,27,29,30].

Анализ собранных данных свидетельствует о том, что многие средостенные новообразования различаются по распространенности и клиническим проявлениям, в зависимости от возраста пациента. Кроме того, каждая зона средостения имеет свои характерные опухоли. Исторически сложилось так, что у взрослых, наиболее распространенным типом медиастинальных образований являются неврогенные, тимус, лимфомы и эмбриогенные опухоли. Пищеварительные и перикардальные кисты стоят на 2 месте в этой группе. Однако по последним исследованиям, наиболее часто встречаются тимомы. По некоторым данным, медиастинальные лимфомы встречаются даже чаще, чем неврогенные, наиболее часто они возникают в переднем средостении. У детей в переднем средостении лимфомы встречаются в 45% случаев и занимают лиди-



рующее место, а у взрослых они встречаются немного реже. Далее идут пищеварительные кисты, эмбриональные опухоли, лимфангиомы, ангиомы, опухоли вилочковой железы и перикардальные кисты. Неврогенные опухоли являются также часто встречающимися образованиями у детей и младенцев. Если у пациентов в возрасте до 20 или старше 40 лет, 30% опухолей средостения имеет злокачественный характер, то от 20 до 40 уже 50% [22,24,25,26,29].

Значительная часть медиастинальных опухолей и кист протекает бессимптомно и является случайной находкой в ходе рентгенологического исследования, выполняемого по другим причинам. Симптомное течение медиастинальных опухолей имеет место у 1/3 взрослого и 2/3 детского населения. Во всех возрастных группах почти у 55% пациентов с доброкачественными опухолями заболевание протекает бессимптомно, тогда как при злокачественных образованиях эти цифры доходят лишь до 15%. Эктопическая ткань щитовидной железы, расположенная в средостении и полностью изолированная от самой щитовидной железы с автономным кровообращением, встречается крайне редко. В большинстве случаев средостенная локализация щитовидной железы это результат ее увеличения. Более чем в 80% она располагается под рукояткой грудины рядом с сосудистой аркой. Остальная часть может находиться в середине медиастинум, ретротрахеальной или ретрозофагеальной ее области. По различным сообщениям в 5% случаев, после удаления загрудинного зоба, на гистологии выявляется скрыто протекающий злокачественный процесс, обычно папиллярная карцинома. Среди опухолей паращитовидной железы только 1-3% имеют средостенную локализацию, которые считаются недоступными для стандартного доступа и требуют стернотомии. Мезенхимальные опухоли составляют приблизительно 6% всех опухолей средостения, 50% из них – злокачественные [8,18,22,24,25,26,29,30].

Как уже отмечалось, лимфома является весьма часто встречающейся патологией.

Лимфомы делятся на ходжкинскую и неходжкинскую. Многие формы неходжкинской лимфомы классифицируются в зависимости от типа клеток. Наиболее распространенные виды лимфом, найденные в средостении, включают иммунобластические Т и В клетки, клетки с фолликулярным центром и лимфобласты. Наиболее распространенная форма лимфомы ходжкина, диагностированная в средостении - нодулярно-склерозирующего типа [6,10,11,20,25,26,27,29].

Еще одним из видов опухолей средостения это мезенхимальные опухоли. Они могут быть доброкачественными или злокачественными, хотя более половины из них злокачественные. Чаще всего они произрастают из сосудистой, лимфатической, мышечной, волокнистой и жировой тканей. Очень редко мезенхимальные опухоли исходят из костной, хрящевой, синовиальной и менингеальной ткани. Одной из форм лимфангиомы является кистозная гигрома, которая имеет свойство широко прорасти в средостение, беря свое начало от шеи. Очень часто это обнаруживается при рождении или сразу после него и является результатом аномалии развития лимфатической системы шеи [2,22,23,25,26,29,30].

Довольно часто встречаются эктопические эндокринные опухоли, такие как щитовидные и паращитовидные. Примерно 20% ткани паращитовидных желез находится внутри капсулы вилочковой железы или в переднем средостении. Аденома паращитовидных желез может развиваться внутри эктопических желез, расположенных в средостении и около 80% выявляется в переднем средостении. Изредка рак паращитовидных желез может развиваться в эктопически расположенных медиастинальных паращитовидных железах. Иногда в средостении находят аномальную ткань щитовидной железы или ее нормальную структуру отдельную от основной части. Отличительной особенностью этой части ткани является то, что ее кровоснабжение осуществляется из средостенных сосудов. Такая картина обычно встречается при загрудинном зобе, который является продолжением шейного отдела щитовидной железы и кровоснабжается от щитовидных сосудов [8,14,18,25,26,29].

В детской практике преобладают респираторные симптомы из-за сдавления дыхательных путей. Ввиду своей гибкости и небольших размеров медиастинальных структур у детей, доброкачественные опухоли и кисты могут привести к более раннему и более выраженному, чем у взрослых, воздействию на прилежащие органы (трахея, пищевод, правые отделы сердца и крупные сосуды), что проявляется характерными симптомами заболевания как стойкий кашель, диспноэ и стридорозное дыхание. Если опухоль частично или полностью закрывает респираторный тракт, то имеет место обструктивная пневмония. В случае инфицирования медиастинальных кист появляются симптомы инфекции и даже сепсиса. У детей такие симптомы как потеря

веса, повышение температуры, недомогание и нелокализованные боли в груди обычно происходят при злокачественных опухолях [14,22,24,25,26,29,30].

Опухоли и кисты средостения могут отрицательно воздействовать как на местном, так и системном уровнях. Ввиду непосредственной близости от трахеи и ограниченного пространства верхней апертуры, пациенты с увеличенной щитовидной железой имеют характерные симптомы компрессии верхних дыхательных путей и пищевода. Злокачественные опухоли средостения вызывают ту же местную картину, что и доброкачественные образования, но, кроме того, могут привести к симптомам, характерным для прорастания в окружающие структуры. К структурам, которые наиболее склонны к инвазии злокачественными опухолями, относятся трахеобронхиальное дерево, легкие, пищевод, верхняя полая вена, плевра, грудная стенка, а также любые прилегающие внутригрудные нервы. Поэтому в организме могут происходить различные патофизиологические изменения, такие как обструктивная пневмония, кровохарканье, дисфагия, синдром верхней полой вены, плевральный выпот и различная неврологическая патология (паралич голосовых связок, синдром Горнера, параплегия, паралич диафрагмы и боль, характерная для конкретных сенсорных нервов). Некоторые опухоли средостения могут вызывать системные патологические изменения, определяющиеся экскрецией биологически активных веществ [8,14,22,24,25,26,29,30].

Лимфоидные опухоли, в частности лимфома Ходжкина, проявляется гиперкальциемией. Ходжкинская и неходжкинская лимфома средостения ассоциируется с выработкой определенных биологически активных веществ, характерных для этой патологии. Однако у многих людей, страдающих болезнью Ходжкина, имеются различные системные проявления (потеря веса, потливость по ночам, высокая температура и недомогание) [6,10,11,16,20,25,26,27,29].

Мезенхимальные опухоли, такие как фибросаркомы изредка могут продуцировать инсулиноподобные вещества [23,25,26,29].

К эктопическим эндокринным источникам относятся опухоль щитовидной и паращитовидной желез (аденома или карцинома), исходящих из средостения и вырабатывающие гормоны с соответствующими системными и клиническими проявлениями. Ретростернальный зоб у 70% людей проявляется компрессионным синдромом, куда относятся кашель, свистящее дыхание, стридор, диспноэ и дисфагия. Весьма маловероятно появление каких-то дополнительных симптомов при инфицировании медиастинальных кист. При злокачественных поражениях появляются признаки и симптомы обструкции и/или компрессии соседних органов, ввиду прорастания опухоли в здоровые структуры, что клинически проявляется компрессионным синдромом и даже СВПВ. Вовлечение в процесс грудной стенки или плевры могут привести к выраженным локальным болям и стойкому плевральному выпоту. При инвазии злокачественной опухоли в близлежащие нервы появляются местные и радирующие боли. Кроме того, может появиться охриплость голоса из-за паралича возвратного нерва, диафрагмальный паралич, синдром Горнера и даже двигательный паралич при вовлечении спинного мозга. Боли в плече или верхних конечностях происходят при поражении ипсилатерального плечевого сплетения. Имеются такие системные проявления, как потеря веса, лихорадка и недомогание [8,18,25,26,30].

Диагностика опухолей и кист средостения основывается на данных лабораторных, лучевых, контрастных и инвазивных методах исследования.

Среди лабораторных исследований большое значение в диагностике аденомы или рака паращитовидных желез, расположенных в средостении, играет определение химического состава сыворотки крови. Отмечается повышение уровня кальция в сыворотке с одновременным снижением сывороточного фосфора. Уровень паратиреоидного гормона повышается. В случаях отсутствия патологических источников в области шеи, необходим более детальный поиск первичного очага в средостении. Аденома щитовидной железы может развиваться в ткани, расположенной в средостении. Она стимулирует выделение гормона, подавляющего тиреостимулирующий гормон и повышает уровень триидтиронина в сыворотке [5,8].

Рентгенография – один из самых распространенных и доступных методов лучевой диагностики. Объемные образования грудной клетки обычно протекают бессимптомно и часто являются случайной находкой при рентгенографии грудной клетки, выполняемой в 2 проекциях. У больных с жалобами в области груди она, как правило, является первым шагом в обследовании. Боковая рентгенография является весьма информативной в определении зоны поражения сре-

достижения. В сочетании с данными возраста, пола и клиническими результатами она помогает врачу в выборе последующих диагностических исследований [5,6,7,14,23,29,30].

Эхокардиография и УЗИ используются для дифференциации плотной и кистозной медиастиальной опухоли и выявления связи между опухолью и прилегающими структурами. Результаты исследований являются полезными в оценке связи опухоли с сердцем и сосудистыми структурами. В целом, с учетом точности и детализации, представленной КТ, МРТ и селективного радионуклидного сканирования, УЗИ, как правило, не используется в качестве основного метода в диагностике средостенных опухолей и кист [4,6,13,14,17,21,23,24,25,26,29,30].

Компьютерная томография (КТ) является частью диагностических исследований опухолей и кист средостения и оказывает неоценимую помощь в определении точной локализации средостенной опухоли и ее отношении к прилегающим структурам. КТ важна в дифференциации опухолей средостения от опухолей, прорастающих туда из легких или других структур. Это исследование также дает очень важную информацию о степени плотности исследуемых тканей, что помогает отличить кистозные или сосудистые структуры от более плотных, а также дифференцировать инвазию соседних структур от метастазов из других органов [5,6,7,13,14,17,23,24,25,26,27,29,30].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) весьма информативной как при установлении первоначального диагноза, так и при последующем обследовании, включая послеоперационный период. Она обеспечивает наилучшее изображение сосудов средостения и лучше, чем КТ, определяет взаимосвязь опухоли с близлежащими сосудистыми структурами, включая дифференциацию между опухолью и сосудистыми аномалиями, такими как аневризма аорты. Исследование дает прямое многоплоскостное изображение структур и может быть проведено при противопоказаниях к исследованию с йодсодержащим контрастом. МРТ обеспечивает лучшее изображение субкаринальной зоны, аорто-легочного окна и низлежащих отделов до уровня диафрагмы. По сравнению с КТ, дает лучшую картину для оценки образований, расположенных в верхней апертуре и в торакоабдоминальном переходе. Исследование все более часто используется для резидуальной оценки после лечения лимфомы, хотя гистологическая оценка любого остаточного компонента после химио- и лучевой терапии остается неизменным стандартом, данные МРТ, в сомнительных случаях при дифференциации остаточной опухоли и фиброза, находится в корреляции с гистологическими данными [5,6,7,13,14,17,23,24,25,26,27,29,30].

Радионуклидное исследование может использоваться избирательно в диагностике некоторых медиастиальных опухолей. Галлий 67 широко применяется для выявления медиастиальной лимфомы как до, так и после лечения. Йодин “I-131” или “I-123” очень эффективны в дифференциальной диагностике опухоли щитовидной железы от других образований [8]. Они часто используются для дифференциальной диагностики опухолей верхнего отдела переднего средостения и за грудиной зоба. Сканирование радиоактивным йодом помогает выявить расположенную в средостении ткань щитовидной железы. Для получения достоверных результатов исследование должно быть выполнено до других исследований, которые требуют введения йодсодержащих препаратов. Использование технеция Tc 99 весьма важно при определении медиастиально расположенных паращитовидных желез. Октреотидное сканирование с использованием индия 111 (I-111)-пентатреотид эффективно для диагностики различных нейроэндокринных опухолей, в том числе раковых опухолей, феохромоцитом и параганглиом. Это сканирование используется и в некоторых центрах для выявления ряда лимфом [5,6,8,18,20,27].

Позитронно-эмиссионная томография (PET) используются для количественной оценки таких новообразований, как рак легких, кишечника, молочной железы, лимфомы и меланомы. Это очень эффективное дополнение в определении стадии заболевания. Степень эффективности данного исследования в оценке медиастиальных опухолей в настоящее время изучаются [1,5,6,7,14,16,23,24,25,26,27,29,30].

Ангиография, как контрастный метод, для дифференциации опухоли средостения от сосудистой патологии и выявления взаимосвязи между образованием и прилегающими сосудистыми структурами, сейчас почти повсеместно заменяется МРТ [5,6].

Одним из инвазивных методов диагностики является трансторакальная игольная биопсия. В прошлом метод чрескожной биопсии считался слишком опасным для диагностики опухолей средостения, и открытая операция была методом выбора. В настоящее время во многих цент-

рах основным методом является тонкоигольная биопсия под контролем КТ. Дифференциальная диагностика между тимоматами, лимфомами и эмбриональными опухолями может быть сделана, когда ткань, полученная от игольной биопсии, подвергается специальному гистологическому методу, включая иммуногистохимический. В некоторых случаях возможна идентификация подтипов лимфом. Кроме того, для точной диагностики и анализа, необходим значительный опыт в области обработки тканей. Тонкоигольная биопсия иногда используется в диагностике первичных бронхогенных кист. Однако большинство авторов не рекомендуют аспирацию кист, поскольку проба ткани включает и стенку кисты, а поэтому данные, полученные этим методом, не могут быть достоверными. Кроме того, большинство кист после аспирации появлялись повторно. Этот метод не может быть рекомендован для биопсии кист пищевода. Применение игольной биопсии показано и при неврогенных опухолях, хотя методом выбора для этого является хирургический, а игольная биопсия может быть ненужной процедурой [6,7,13,17,21,25,26,29].

Метод торакоскопии с видеоподдержкой успешно используются не только как диагностическая процедура для биопсии различных медиастинальных опухолей и прикорневых лимфатических узлов, но и как лечебная. Видеоторакокопия является одним из наиболее широко используемых методов для диагностики лимфомы средостения. Несмотря на все более возрастающее число малоинвазивных вмешательств, для гистологического подтверждения опухолей и кист средостения, время от времени возникает необходимость в открытых хирургических вмешательствах. В некоторых случаях стандартная стерно- или торакотомия может быть более безопасным методом для биопсии ткани [3,5,6,9,12,14,19,24,25,26,27,29,30].

Шейная медиастиноскопия широко используются как хирургическая диагностическая процедура для оценки состояния ретроваскулярной и претрахеальной области средостения. Она используется для диагностики бронхогенных карцином и для выявления прикорневой и паратрахеальной лимфаденопатии. Медиастиноскопия может быть выполнена и субстернально для оценки превааскулярной области средостения. Тимус и любые другие опухоли или кисты, расположенные в этой области и в лимфатических узлах аортопульмонального окна, доступны для биопсии с использованием этого метода [5,6,12,14,21,25,27,29,30].

Задняя медиастинотомия - это процедура биопсии лимфоузлов из заднего средостения или опухолей в паравертебральной борозде используется довольно редко, так как более целесообразно при этом выполнить стандартную торакотомию либо торакокопию [3,12].

Ткани щитовидной и паращитовидной желез, нередко локализирующиеся в средостении, по своей гистологической структуре идентичны шейным. Это также характерно при их доброкачественных и злокачественных поражениях [8,12,14,18,25,26].

Лечение образований средостения зависит от характера патологического процесса. В то время как большинство опухолей и кист средостения лечатся хирургически, для некоторых заболеваний методом выбора является медикаментозная терапия [25,26,27].

Медиастинальная форма болезни Ходжкина лечится главным образом лучевой или сочетанием лучевой и химиотерапии. На самой ранней стадии (PS I-A) лечение проводится только лучевой терапией. На I или II стадиях болезни проводится сочетание лучевой и химиотерапии, а на III и IV стадиях - химиотерапия. Все формы Неходжкинской лимфомы, включая медиастинальную ее форму, лечатся по той же схеме.

Лимфобластная лимфома - агрессивная форма лимфомы и ее лечение проводится по принятой методике. При этом проводится специфическое лечение центральной нервной системы, т.к. имеется высокая степень ее вовлечения в патологический процесс [10,11,16,20,27,30].

При мезенхимальных опухолях в большинстве случаев, если это возможно, хирургическая резекция является методом выбора. Лучевая терапия в послеоперационном периоде имела преимущество в случае злокачественной фиброзной гистиоцитомы. Она также используется при рабдомиосаркоме с неясным результатом. Химиотерапия была использована перед операцией в некоторых случаях липосаркомы с целью уменьшения размеров ранее неоперабельной опухоли. Кроме того, такое же лечение проводилось при ангиосаркоме с неопределенным результатом лечения. Химиотерапия с лучевой терапией или без нее являются рекомендуемыми схемами для лечения локализованной медиастинальной рабдомиосаркомы и показаны с целью улучшения качества и длительности жизни. В остальных случаях мезенхимальных опухолей средостения доказано отсутствие эффекта от химиотерапии либо не изучено вовсе [23,25,26,30].

Хирургическое лечение является методом выбора при эктопических эндокринных опухолях средостения, куда относятся аденома паращитовидной железы и карцинома средостения. Злокачественные новообразования щитовидной железы также лечатся хирургически. Другие методы лечения, используемые для нерезектабельной опухоли средостения идентичны тем, которые применяются при метастазах рака щитовидной железы. Ранее, не диагностированные нефункционирующие ткани щитовидной и паращитовидной желез, удалялись случайно во время операции, выполняемой по другим причинам. Функционирующие эктопические эндокринные или злокачественные ткани требуют оперативного лечения. Загрудинный зоб это рост избыточной ткани щитовидной железы в средостение. Хирургическое удаление может быть показано даже в случаях бессимптомного течения из-за риска внезапной обструкции дыхательных путей и из-за некоторой повышенной вероятности озлокачествления. Резекция ткани почти во всех случаях может быть выполнена с помощью стандартного шейного доступа. Стернотомия выполняется в редких случаях [8,9,12,14,18,19,25,26,30].

Хирургическое вмешательство при лимфомах с прорастанием в органы средостения выполняется путем открытых и малоинвазивных вмешательств с целью биопсии лимфатических узлов или других тканей для верификации диагноза и определения стадии лимфомы. Некоторые осложнения медиастинальной лимфомы, такие как гидроторакс, тампонада или стойкий гидроторакс также могут потребовать хирургического лечения. Иногда хирургическая резекция остаточной лимфомы средостения выполняется после завершения химио- и радиотерапии с тем, чтобы установить наличие или отсутствие остаточной опухоли, а также определить необходимость дальнейшего химиотерапевтического лечения [9,10,11,12,16,20,27,30].

Хирургическое удаление показано практически при всех видах опухолей мезенхимального происхождения, кроме рабдомиосаркомы, при которой сочетание лучевой и химиотерапии дает наилучшие результаты. Хирургическое лечение не показано в качестве первого шага в лечении лимфом и рабдомиосарком. В случае доброкачественного процесса полное удаление опухоли бывает достаточным. Все доброкачественные опухоли должны удаляться без повреждения ее капсулы. При удалении злокачественного загрудинного зоба его выделяют полностью одним блоком. Операция выполняется открытым способом или с применением торакоскопии [9,12,14,19,23,25,26,30].

Предоперационная подготовка является важным этапом в лечении больных с опухолями средостения. Эта процедура является стандартной во всех случаях. Регуляция дыхания имеет первостепенное значение в виду того, что сама опухоль может привести к значительному воздействию на эти структуры. При наличии деформации или сужения дыхательных путей за счет медиастинальной опухоли, необходима детальная предоперационная визуальная оценка состояния трахеобронхиального дерева с применением бронхоскопии. При выполнении торакотомии, для обеспечения раздельной легочной вентиляции, применяют двухсветные интубационные трубки. Иногда при медиастинальных опухолях возникает необходимость в обширной резекции прилегающих тканей, а посему при этом возможна значительная кровопотеря. Первостепенное значение перед началом операции имеет наличие адекватного венозного доступа для инфузии необходимых препаратов, в том числе и гемотрансфузии. Вовлечение в опухолевый процесс окружающих структур может вызвать необходимость их резекции. Иногда возникает необходимость резекции легкого, иссечения нервных структур, таких как N.phrenicus, N.vagus, симпатического ствола или даже резекция крупных сосудов, например верхней полой вены. Следовательно, хирург должен быть готов к этому и пациент перед операцией должен быть проинформирован о возможном расширении объема вмешательства, поскольку это может оказать свое влияние на процесс выздоровления и послеоперационные осложнения. Некоторые опухоли средостения могут вызвать осложнения, возможность возникновения которых должна быть учтена при любом типе хирургического вмешательства, даже простой биопсии [22,25,26].

Синдром верхней полой вены (СВПВ) может произойти в случае появления объемных образований в средостении. Наиболее распространенными причинами СВПВ являются бронхиальная карцинома, лимфома, злокачественные эмбриональные опухоли, тимус и др., менее распространенные опухоли этой зоны. Постельный режим с возвышенным положением головы и дачей кислорода показан в случае острого течения СВПВ в предоперационном периоде. Использование кортикостероидов необходимо только для лечения ларингеального отека или в

случае метастазов в мозг для снижения внутричерепного давления. Особая осторожность необходима при внутривенных инфузиях, поскольку венозный приток к сердцу из вен, впадающих в ВПВ, будет существенно увеличен. Многие врачи, для обеспечения быстрого притока лекарственных препаратов и жидкостей к сердцу, применяют внутривенные инфузии через вены, расположенные ниже уровня сердца. Инфузия через яремную вену противопоказана, так как венозное давление может быть значительно повышено и случайная экстрavasация крови может привести к воздушной эмболии. Выполнение интубации трахеи больным с СВПВ должно проводиться с осторожностью. Из-за высокого венозного давления, повреждение мелких венозных структур в стенке трахеи может привести к значительному кровотечению. Пациенты с СВПВ не могут долго находиться в положении на спине, поскольку это производит к повышению внутричерепного венозного давления. Этот момент должен приниматься во внимание при транспортировке пациента и определении его положения в постели [22,25,26].

Интраоперационные мероприятия занимают важное место в хирургии грудной клетки. Положение пациента на операционном столе определяется видом проводимой процедуры. При опухолях и кистах переднего средостения и вилочковой железы основным доступом является срединная стернотомия. К опухолям, расположенным в заднем, среднем средостении или в паравerteбральной борозде (неврогенные, фогатные кисты), операция проводится заднебоковым доступом. При выполнении стернотомии интубация трахеи проводится однопросветной трубкой. Для торакотомий и вмешательств с использованием видеоподдержки используются трубки с двойным просветом [25,26].

В послеоперационном периоде уход за больными аналогичен тем, которые выполняются при других вмешательствах на органах грудной клетки, за исключением операций на сердце. Экстубация обычно выполняется по завершении вмешательства или вскоре после него в отделении реанимации и интенсивной терапии. При необходимости пациенты находятся на ИВЛ и более длительное время. Туалет трахеобронхиального дерева является важной частью послеоперационного лечения после всех видов операций на грудной клетке для предотвращения возможного ателектаза и послеоперационной пневмонии. Обезболивание является одним из решающих факторов в послеоперационном ведении торакальных больных. Адекватный кашель и дыхательная экскурсия грудной клетки не могут быть обеспечены без надлежащего обезболивания. Введение анальгезирующих препаратов в эпидуральное пространство грудного отдела является очень эффективным методом. Поясничная эпидуральная анестезия также может быть успешно использована при условии надлежащего выбора анальгезирующих агентов. Уход за послеоперационной раной включает смену повязки и наблюдение за раной. Смена повязки производится на следующий день. Операционные раны грудной клетки заживают хорошо и имеют крайне низкий процент расхождения и инфицирования. Контроль дренажных трубок проводится так же, как и при других торакальных операциях. В большинстве случаев резекция или биопсия медиастинальных опухолей или кисты не связаны с вмешательством на легких или пищеводе. В ране поддерживается давление минус 20 мм водного столба и проводится постоянный мониторинг отделяемого по дренажам. Пациентам ежедневно выполняется рентгенологический контроль для определения наличия резидуальной жидкости, полнотой раскрытия легких, наличия ателектаза, инфильтратов и другой патологии. Когда отделяемое по дренажам составляет менее 50-100 мл в сутки без выделения воздуха, полным раскрытием легочной паренхимы и отсутствием скопления жидкости в зоне вмешательства, трубка может быть удалена [22,28].

Отдаленное наблюдение за пациентами, подвергшимися операции по поводу доброкачественной опухоли или кисты средостения, проводится в течение 3-6 месяцев, когда идет процесс реконвалесценции и восстановления. Из-за незначительного количества злокачественных опухолей, возникающих в средостенной зоне, до сих пор нет ни одного описанного конкретного протокола послеоперационного наблюдения за пациентами, подвергшимися хирургическому вмешательству. Мониторинг злокачественных новообразований средостения осуществляется с определенным интервалом времени, используя R-графию грудной клетки или КТ [28].

Осложнения, возникающие после операций по поводу опухоли средостения, сходны с полостными торакальными процедурами и имеют такую же степень распространенности. Ателектаз - наиболее общее послеоперационное осложнение, он может перейти в пневмонию, если не предпринять активные действия. Как отмечалось ранее, активная санация трахеобронхиального

дерева и устранение боли являются ключевыми моментами в профилактике этих осложнений. Инфекционные осложнения после стерно- или торакотомии довольно редки ввиду отличного кровоснабжения этой зоны и при их возникновении исцеление происходит быстро. Кроме того, эти операции считаются чистыми, несмотря на присутствие изначально инфекции в средостенных опухолях. Исключением являются форгатные кисты, которые могут быть вторично инфицированы. Поэтому соответствующая пред-, интра- и послеоперационная антибиотикотерапия является совершенно оправданной. Одним из возможных послеоперационных осложнений является эмпиема плевры. Но правильная предоперационная подготовка с санацией источников инфекции, использование асептики и правильное послеоперационное ведение больных, предотвращает это осложнение. Несостоятельность раны после стернотомии встречается очень редко. Однако если происходит асептическое расхождение, то показано промывание раны, обработка ее с сопоставлением краев. При нагноении раны, выполняется хирургическая обработка с удалением некротических тканей и санацией антисептиками. В случаях значительного инфицирования показано создание мышечного лоскута из грудной или прямой мышцы живота для покрытия раневой поверхности. Повреждение диафрагмального нерва может произойти при временном или постоянном его сдавлении, что может стать причиной симптома диспноэ и ателектаза на стороне поражения. У пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, обусловленном легочной или нервно-мышечной патологией со слабостью дыхательных мышц, могут возникнуть респираторные расстройства. Поражение вагусного нерва может возникнуть при операциях на средостении. Повреждение только одного нерва не вызывает никаких симптомов и не влияет на работу кишечника. В случае повреждения обоих нервов из-за нарушения иннервации желудка и пилоруса возникают трудности с эвакуацией желудочного содержимого [13,22].

Прогноз после резекции медиастинальной опухоли колеблется в широких пределах и зависит от типа удаления пораженной части. После резекции кист и доброкачественных опухолей таких, как тимолимфомы, мезенхимальные доброкачественные опухоли (фибромы, ангиомы и лимфангиомы), эктопически расположенные доброкачественные опухоли щитовидной железы, в том числе внутригрудной рост шейного зоба и аденома околощитовидной железы, прогноз в целом оптимистичен. При злокачественных опухолях средостения прогноз зависит от ее вида, биологических особенностей и степени распространения. При лечении лимфомы средостения и в частности болезни Ходжкина химиотерапевтическими средствами дает отличные показатели выживания. По некоторым источникам, 70% больных с IV стадией заболевания более 10 лет имеют бессимптомное течение болезни. Пациенты с крупноклеточными лимфомами, в том числе анапластическими ее разновидностями, более чем в 50% случаев имеют 3-летнюю выживаемость после курса химио- и лучевой терапии вместе или каждой в отдельности. Опухоли из покровного эпителия встречаются довольно редко, однако проявляется своим быстрым распространением. Средняя выживаемость составляет около 4 лет. Особое место занимает прогноз при злокачественных мезенхимальных опухолях. При липосаркоме зависит от нескольких факторов. Лучший прогноз бывает при полном удалении псевдокапсулированной опухоли, чем при некапсулированных и инвазивных формах. Тип клетки и клеточная дифференциация также играют важную роль. Худший прогноз имеется при миксоидной липосаркоме. В одном сообщении имеются данные о 30% пациентов, умерших при этом в сроках до 3 лет. Ангиосаркомы средостения встречаются довольно редко, но имеют очень плохой прогноз, особенно если они исходят из сердца или крупных сосудов. Аналогичные результаты имеются при фибросаркоме, где большинство пациентов умирают в течение нескольких лет. Имеются также сообщения о лечении первичной лейомиосаркомы. В одном из них сообщалось о 10 пациентах, которым выполнена резекция опухоли, 2 из которых прожили 4 и 6 лет соответственно. Четверо других умерли от самого заболевания или его рецидива. Среди всех мезенхимальных опухолей, рабдомиосаркома имеет наилучшие сроки выживания, поскольку для них разработаны наиболее эффективные схемы химиотерапии. Согласно одному докладу, 10-летняя выживаемость колеблется от 52-83% в зависимости от стадии заболевания на момент выявления и наличия гематогенных метастазов. При наличии последних выживаемость значительно снижается. Прогноз при медиастинальной карциноме паращитовидных желез, как и при скрытом течении рака за грудиной зоба, в целом хороший, при условии полного удаления опухоли [8,18,22].

В заключении необходимо отметить, что в области лучевой диагностики, биологического анализа и лечения больных достигнуты большие успехи. Новые диагностические методы исследования, такие как ПЭТ-сканеры и другие радионуклидные методы, могут помочь в диагностике конкретных новообразований и в посттерапевтическом наблюдении за течением заболевания. Техника ангиографии с использованием локального внутриартериального введения контраста и метод гипертонической эмболизации были использованы в нескольких центрах для лечения аденомы паращитовидной железы средостения. В настоящее время эта техника используется у пациентов, имеющих высокий риск хирургического вмешательства, однако, с увеличением опыта и мастерства, эти методы могут быть с успехом использованы при лечении многих подобных состояний. На данный момент идентифицировано большое количество биологических маркеров для многих опухолей и играют важную роль в улучшении диагностики новообразований для оптимизации лечения. В настоящее время для лечения ряда заболеваний средостения, торакальными хирургами широко используется видеотехнологическое оборудование. Этот метод уже с успехом используется для биопсии опухолей и лимфатических узлов. Кроме того, имеются сообщения о резекции различных медиастинальных кист, аденомы паращитовидной железы средостения и доброкачественных опухолей заднего средостения, как ганглионевромы. В нескольких центрах эта технология применяется при тимэктомии. Однако вопросы полноты резекции тимуса еще предстоит выяснить [8,9,22].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bangerter M., Kotzerke J., Griesshammer M. et al. - Acta Oncol., 1999, v.38, №6, p.799-804; 2. Chnaris A., Barbetakis N., Efsthathiou A. - World J Surg. Oncol., 2006, v.4, p.23; 3. Demmy T., Krasna M., Detterbeck F. et al. - Ann. Thorac. Surg., 1998, v.66, №1, p.187-192; 4. Geibel A., Kasper W., Keck A. et al. - Acta Cardiol., 1996, v.51, №5, p.395-408; 5. Giron J., Fajadet P., Sans N. et al. - Eur. J Radiol., 1998, v.27, №1, p.21-42; 6. Gordon L., Kies M. - In: Shields T., LoCicero J., Ponn R. eds. General Thoracic Surgery. 2000, v.2, 5th ed. Philadelphia, Pa: Williams & Wilkins, p.2267-2274; 7. Greif J., Staroselsky A., Gernjac M. et al. - Lung Cancer, 1999, v.25, №3, p.169-173; 8. Iyer R., Whitman G., Sahin A. - Am. J Roentgenol., 1999, v.173, №1, p.94; 9. Kaga K., Nishiumi N., Iwasaki M. et al. - J Cardiovasc. Surg. (Torino), 1999, v.40, №1, p.157-160; 10. Kolonic S., Dzebro S., Kusec R. - Int. J Hematol., 2006, v.83, №4, p.331-336; 11. Kornstein M. - In: Shields T., LoCicero J., Ponn R. eds. General Thoracic Surgery. 2000, v.2, 5th ed. Philadelphia, Pa: Williams & Wilkins, p.2257-2266; 12. Laurent F., Latrabe V., Lecesne R. et al. - Eur. Radiol., 1998, v.8, №7, p.1148-1159; 13. Lee H., Goo J., Lee H. - J Comput. Assist. Tomogr., 2006, v.30, №3, p.453-459; 14. Luketich J., Ginsberg R. - Adv. Surg., 1996, v.30, p.311-332; 15. Meade R. - In: A History of Thoracic Surgery. Springfield, Ill: Charles C. Thomas, 1961, p.257-271; 16. Mikhaeel N. - Eur. J Nucl. Med. Mol. Imaging., 2006; 17. Protopapas Z., Westcott J. - J Thorac. Imaging., 1997, v.12, №4, p.250-258; 18. Richards M., Bondeson A., Thompson N. - In: Shields T., LoCicero J., Ponn R. eds. General Thoracic Surgery. 2000, v.2, 5th ed. Philadelphia, Pa: Williams & Wilkins, p.2383-2390; 19. Rieger R., Schrenk P., Woissetschlager R. et al. - Surg. Endosc., 1996, v.10, №7, p.715-717; 20. Savage K. - Oncologist, 2006, v.11, №5, p.488-495; 21. Serna D., Aryan H., Chang K. et al. - Am. Surg., 1998, v.64, №10, p.1014-1018; 22. Shields T. - In: Shields T., LoCicero J., Ponn R. eds. General Thoracic Surgery. 2000, v.2, 5th ed. Philadelphia, Pa: Williams & Wilkins, p.2105-2109; 23. Shields T., Robinson P. - In: Shields T., LoCicero J., Ponn R. eds. General Thoracic Surgery. 2000, v.2, 5th ed. Philadelphia, Pa: Williams & Wilkins, p.2357-2381; 24. Shields T. - In: Shields T., LoCicero J., Ponn R. eds. General Thoracic Surgery. 2000, v.2, 5th ed. Philadelphia, Pa: Williams & Wilkins, p.2115-2134; 25. Strollo D., Rosado de Christenson M., Jett J. - Chest., 1997, v.112, №2, p.511-522; 26. Strollo D., Rosado-de-Christenson M., Jett J. - Chest., 1997, v.112, №5, p.1344-1357; 27. Suster S. - Semin. Diagn. Pathol., 1999, v.16, №1, p.51-64; 28. Virgo K., Johnson F., Naunheim K. - Surg. Oncol. Clin. N. Am., 1999, v.8, №2, p.355-369; 29. Wakeley P. - Ann. Diagn. Pathol., 2005, v.9, №1, p.24-32; 30. Whooley B., Urschel J., Antkowiak J. et al. - J Surg. Oncol., 1999, v.70, №2, p.95-99.

### Summary

#### CONTEMPORARY ASPECTS OF DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT OF THE THORACIC TUMORS

*R. Quliyev*

Mediastinal tumors are often discovered incidentally when radiograph examination performed for unrelated reasons or if patient has specific clinical grounds. Infants and children have more acute form of a disease resulting from their anatomical peculiarity. Thymic, lymphatic, germ cell, masses are associated with aberrant parathyroid or thyroid tissue, neoplasms, originating from vascular or mesenchymal tissues can develop in the anterior compartment. Neoplasms of the middle mediastinum are most commonly of lymphatic origin, neurogenic tumors, bronchogenic, esophageal, gastric, pleuropericardial cysts, hygromas or lymphangiomas. Tumors originating from lymphatic, vascular, neurogenic



or mesenchymal tissues can be found in the posterior mediastinum. Diagnosis of mediastinal tumors can be established with reasonable certainty by a careful clinical evaluation that includes clinical theatres, CXR, Echo CG, US, CT, MRI, radionuclide scanning and PET. VATS, FNA biopsy and mediastinoscopy are now more commonly used than sterno- and thoracotomy as an interventional diagnostic procedure. In management chemotherapy, radiation therapy, surgery or combination of them are used, depending on the tumors morphological origin.

\* \* \*

## **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В г.БАКУ**

*С.С.Ватанха, Ф.А.Марданлы, Н.Б.Алиева, С.И.Джафарова, А.И.Бурджуева*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Здоровье населения является ключевым ресурсом развития государства, а показатель здоровья населения – важнейшим критерием развития общества. Среди этих показателей особое место занимает женское здоровье, поскольку уровень заболеваемости (в том числе раком молочной железы) растет и приобретает угрожающую тенденцию. Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической патологии во всех индустриальных странах [2].

Наиболее высокая заболеваемость отмечается в Северной Америке (99,4 на 100 тысяч населения), Новой Зеландии (71,7 на 100 тысяч), России (38,5 на 100 тысяч), наименьшая – в Китае (11,7 на 100 тысяч) [4]. Ежегодно в мире, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, регистрируется около 1 млн. заболеваний [3]. К 2010 г. прогнозируется увеличение числа заболевших женщин до 1,5 млн. [5].

В этой связи нами была изучена заболеваемость и смертность больных раком молочной железы в городе Баку. В качестве анализируемых показателей, количественно отображающих заболеваемость раком молочной железы, были использованы интенсивный, экстенсивный показатели, а также был рассчитан коэффициент летальности, общий коэффициент смертности [1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азизбековском районе рак молочной железы занимает первое место, экстенсивный показатель которого составляет 30,0%.

Пятилетняя выживаемость составила 35,1%, что в 1,1 раза ниже общегородского.

При изучении заболеваемости раком молочной железы были установлены довольно высокие уровни, интенсивный показатель которого составил 222,7 на 100 тысяч, что в 1,1 раза ниже общегородского.

Как известно, летальность служит критерием тяжести болезни. В этой связи нами была определена летальность от заболеваемости раком молочной железы. Анализ проведенных исследований позволил установить, что показатель летальности относительно не высок и составил 11,5%, что ниже общегородского в 1,3 раза. Общий коэффициент был относительно не высок и составил 0,2 на 1000 населения (аналогично общегородскому показателю).

Аналогичная картина была отмечена в Бинагадинском районе.

Среди всех случаев заболеваний злокачественными новообразованиями рак молочной железы занимает первое место, экстенсивный показатель которого составил 34,1% (в 1,1 раза выше общегородского).

Отмечается небольшое снижение показателя пятилетней выживаемости, по сравнению с общегородским (31,0% против 37,7%, соответственно).

Наряду с этим, заболеваемость раком молочной железы несколько снижена (205,8 на 100 тысяч), по сравнению с общегородским (250,9 на 100 тысяч) в 1,2 раза.

Показатель летальности также относительно не высок и составил 12,8%, что в 1,2 раза ниже общегородского (15,1%).

Величина общего коэффициента смертности была на уровне общегородского и составила 0,2 на 1000 населения.

Относительно стабильны показатели заболеваемости и при некотором повышении показателя смертности в Гарадагском районе.

Так, экстенсивный показатель заболеваемости составил 29,6% при величине пятилетней выживаемости 31,3% (в 1,2 раза ниже общегородского).

Отмечаются относительно низкие уровни заболеваемости раком молочной железы, по сравнению с общегородским. Так, интенсивный показатель заболеваемости составил 135,9 на 100 тысяч, что в 1,8 раза ниже общегородского (250,9 на 100 тысяч).

Показатель летальности был высок и составил 38,1% против 15,1% общегородского показателя (в 2,5 раза). Общий коэффициент смертности был, практически, на уровне общегородского и составлял 0,3.

Необходимо заметить, что высокие уровни заболеваемости при относительно низком уровне летальности были отмечены в Наримановском районе.

Причем, показатель экстенсивности имел относительно стабильный уровень, который составил 36,7%, а показатель пятилетней выживаемости - 46,1%, что превышало общегородский показатель в 1,2 раза.

Как было отмечено выше, при расчете показателя заболеваемости были получены высокие уровни, интенсивный показатель которого составил 354,9 на 100 тысяч, что превысило общегородский показатель в 1,4 раза.

Величина показателя летальности была относительно невысока и составила 6,3% (общегородский показатель - 15,1%), а общий коэффициент смертности был на уровне общегородского (0,2 на 1000 населения).

Несколько противоречивая картина была отмечена в Насиминском районе. Так, относительно высокий показатель был отмечен при расчете показателя пятилетней выживаемости, который составил 59,4%, что превышало общегородский в 1,6 раза.

Как и в предыдущих районах города, заболеваемость раком молочной железы в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями занимает первое место, экстенсивный показатель которого составил 36,3%.

Показатель заболеваемости был относительно невысок, интенсивный показатель которого составил 204,5 на 100 тысяч (ниже общегородского в 1,2 раза).

При расчете показателей смертности было установлено, что при высоком уровне показателя летальности (52,3%), превышающего общегородский показатель в 3,5 раза, отмечен сравнительно низкий уровень общего коэффициента смертности (0,05 против 0,2 на 1000 населения общегородского показателя).

Относительно стабильный характер был отмечен в Низаминском районе.

Так, при величине экстенсивного показателя 31,5% пятилетняя выживаемость была относительно низка и составила 29,7% (в 1,3 раза ниже общегородского показателя).

Показатель заболеваемости был, практически, на уровне общегородского показателя и составил 259,1 на 100 тысяч.

Величина летальности была относительно низка (10,3% против 15,1% общегородского показателя), а величина общего коэффициента смертности была на уровне общегородского (0,2 на 1000 населения).

Наиболее высокие уровни заболеваемости были отмечены в Сабаиловском районе.

Так, при высоких уровнях показателей экстенсивности (45,1%) и пятилетней выживаемости (49,3%), превышающих общегородские показатели (в 1,4 и 1,3 раза, соответственно), были получены и высокие уровни заболеваемости раком молочной железы.

Расчет интенсивного показателя показал, что заболеваемость раком молочной железы составила 591,1 на 100 тысяч, что превышало общегородский показатель в 2,4 раза.

Особых различий с общегородскими показателями не было выявлено как при расчете показателя летальности (11,9%), так и при расчете общего коэффициента смертности (0,4 на 1000 населения).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Сабунчинском районе рак молочной железы занимает первое место, экстенсивный показатель которого составил 24,7%.

Пятилетняя выживаемость была относительно невысока и была, практически, на уровне общегородского показателя (35,9% против 37,7%, соответственно).

Показатель заболеваемости был относительно невысок, интенсивный показатель его составил 204,9 на 100 тысяч (в 1,2 раза ниже общегородского показателя).

При сравнении не высок уровень показателя летальности (19,7%), был установлен относительно невысокий уровень общего коэффициента смертности (0,04 на 1000 населения).

Относительно низкие показатели заболеваемости были отмечены в Сураханском районе. Так, величина экстенсивного показателя составила 24,5%, а величина 5-летней выживаемости была низка и составила 22,0% (ниже общегородского показателя в 1,7 раз). Как было отмечено выше, показатель заболеваемости был относительно не высок и составил 203,4 на 100 тысяч.

Показатель летальности был относительно не высок (в 1,7 раза ниже общегородского показателя), а общий коэффициент смертности был на уровне общегородского показателя (0,2 на 1000 населения).

Аналогичная картина была отмечена при изучении заболеваемости и смертности раком молочной железы в Хатаинском районе.

Экстенсивный показатель составил 35,2%, а величина пятилетней выживаемости составила 35,6%, что было, практически, на уровне общегородского показателя.

Показатель заболеваемости был относительно высок, интенсивный показатель которого составил 311,7 на 100 тысяч (в 1,2 раза выше общегородского показателя).

Как показатель летальности, так и общий коэффициент смертности были на уровне общегородского показателя и составили 15,2% и 0,2 на 1000 населения, соответственно.

В Ясамалинском районе как показатель экстенсивности, так и величина пятилетней выживаемости были относительно на уровне общегородских показателей и составили 33,4% и 32,9%, соответственно.

Показатель заболеваемости был незначительно высок и составил 307,8 на 100 тыс.

Отметим, что самый низкий уровень показателя летальности был отмечен в данном районе, величина которого составила 4,3% (в 3,5 раза ниже общегородского).

Общий коэффициент смертности превышал аналогичный общегородской показатель в 1,5 раза (0,3 против 0,2 на 1000 нас., соответственно).

Таким образом, наиболее высокий уровень экстенсивного показателя был в Сабунчинском районе - 45,1%, а наименьший – в Сураханском районе - 24,5%

Высокий уровень пятилетней выживаемости отмечен в Насиминском районе - 59,4%, а наименьший в Сураханском районе - 22,0%.

Заболеваемость раком молочной железы наиболее высока в Сабаиловском районе - 591,1 на 100 тысяч, а наименее - в Гарадагском районе (135,9 на 100 тыс.) (общегородской показатель 204,9 на 100 тыс.)

Отмечается высокий уровень показателя летальности в Насиминском районе 52,3%, а относительно низкий - в Ясамалинском районе (4,3%) (общегородской показатель 15,1%).

Величина общего коэффициента смертности наиболее высока в Сабаиловском районе 0,4 на 1000 населения, а относительно низка в Сабунчинском районе - 0,04 на 1000 населения (общегородской показатель 0,02 на 1000 населения).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биглхол Р., Бонита Р., Кельстром Й.- Основы эпидемиологии, 1994, с.28-34;
2. Брюзгин В.В. – Опухоли женской репродуктивной системы, 2007, №3, с.6-104;
3. Осипов Н.А. и др. Хронический болевой синдром в онкологии. М.: Медицина, 1998, т.5, с.5;
4. Шлапак И.П. и др. Лечение болевого синдрома в онкологии. Петрозаводск, 2004;
5. Телеконференция по проблеме рака молочной железы. - Современ. онкология. М., 2007, №9, с.4-6.

## S u m m a r y

### DISEASE AND DEATH RATE FROM THE CANCER OF THE MAMMARY GLAND IN BAKU city

*S.Vatankha, F.Mardanli, N.Aliyeva, S.Jafarova, A.Burjueva*

Disease and death rate by a mammary gland cancer in various areas of Baku is studied. Areas with the highest and rather low above listed indicators are established. The epidemiological characteristic of a cancer of a mammary gland as a whole on of Baku is given.

## SÜD VƏZİSİ XƏRÇƏNGİNİN RADİKAL MÜALİCƏSİNİN NƏTİCƏLƏRİNƏ ƏSAS PROQNOSTİK AMİLLƏRİN TƏSİRİ

*C.A.Əliyev, R.C.Cəfərov, T.Ə.Nəcəfov, S.E.Rəhimova, İ.K.Kazımov, F.Ş.Əlizadə*  
*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Son illərin ədəbiyyat və statistik məlumatlarına görə bir çox Avropa, Şimalı Amerika, MBD dövlətləri və o cümlədən, Respublikamızda süd vəzisi xərçəngindən xəstələnmə və ölüm halları onkoloji xəstəliklər arasında birinci yerdə durmaqdadır.

Belə ki, 2002-ci ildə ölkəmizdə süd vəzisi xərçəngi ilə xəstələnmə halları qadın əhalisi arasında hər 100000 nəfərə 20,3; 2003-cü ildə - 20,7; 2004-cü ildə - 22,3; 2005-ci ildə - 22,5, 2006-cı ildə - 22,8, 2007-ci ildə isə 22,9 olmuşdur. Həmin xəstəlikdən ölənləri təhlil edərkən, 2002-ci ildə hər 100000 nəfərə ölüm halları 10,4; 2003-cü ildə - 11,2; 2004-cü ildə - 11,3; 2005-ci ildə - 11,3; 2006-cı ildə - 11,4; 2007-ci ildə isə - 11,7% olmuşdur.

Süd vəzisi xərçəngi heterogen xəstəlik olduğu üçün adyuvant müalicənin bütün xəstələrə, yəhud yalnız yüksək riskli inkişaf xüsusiyyəti olan xəstələrə tətbiq olunmasının vacibliyi mübahisəli olaraq qalmaqdadır.

1998-ci ildə Sent-Qallendə keçirilmiş beynəlxalq konfransın tövsiyələrinə əsasən, süd vəzisi xərçənginin cərrahi müalicəsindən sonra regional limfa düyünlərinin neqatif və ya pozitiv olmasından asılı olmayaraq bütün xəstələrə adyuvant müalicə aparılmalıdır [1,6,10].

Bu tövsiyələr yaxın vaxtlarda EBSTG (Earet Breat Canser Trialists Group) apardığı tədqiqatlarda da öz əksini tapmışdır. Onlar xəstələrin böyük əksəriyyətinə adyuvant kimyaterapiya və tamoksifen təyin edilməsində israrlıdırlar.

Müasir dövrdə süd vəzisi xərçəngi üçün sayılan proqnostik faktorların kliniki, morfoloji, molekulyar, bioloji, immunoloji genetik və b. əhatə etdiyi qeyd olunur [2,3,8].

Kliniki faktorlara - xəstələrin yaşı, ovarial funksiya, şişin ölçüləri, lokalizasiyası, xəstəliyin mərhələsi, yanaşı xəstəliklər (hepatopatiyalar, tireidopatiya, genital pozğunluqlar, diabet, piylənmə və s.).

Morfoloji faktorlara - histoloji tip, differensasiya (bədləşmə) dərəcəsi, metastatik limfa düyünlərinin sayı, ətraf toxunmalara invaziya, ER, PR və s. aiddir.

Molekulyar-bioloji faktorlara - ER və PR, son zamanlar HER-2 neu (onkoqen C-erb-B-2) və bsl-2, böyümə faktorları EFR, somatostatin, neoangiogeneze reseptorları, apoptoz tənzimləyiciləri (bel-2, bel-x, P-53, CD-95 və s.) və FAS-lər daxildir [2,4,9].

İmmunoloji markerlərə - Egp-34; MUC-1; CEA; CA-15-3, HLA-İ, histouyğunlaşmanın baş kompleksi antigeninin I və II sinifi və digərləri, nəhayət, genetik proqnostik faktorlara aid 17-ci xromosomda yerləşən BRCA-1 - Sitosomar dominant gen və 13-ci xromosomda yerləşən BRCA-2 gendir ki, bunların ekspressiyası süd vəzisi xərçənginin əmələ gəlmə riskini 85% artırmaq qabiliyyətinə malikdir [7,9].

ER və PR kəşfi süd vəzisi xərçənginin endokrin müalicəsinin düzgün qiymətləndirilməsi və təyin olunmasının əsasını qoymuş oldu. Onların yüksək ekspressiyası (>20 F/mol/ml) olan xəstələrin 70% qədəri hormonal müalicəyə müsbət reaksiya verir [4,7]. Lakin kimyaterapiya nəticəsində bu münasibət dəyişə bilər.

Əsas ER (+) və PR (+) və ER (-) PR (+) hallar proqnostik cəhəttən daha məqsədə uyğun sayıldığı qeyd edilir [1,5,7].

Bəzi ədəbiyyat məlumatlarında, əsasən, molekulyar-bioloji proqnostik amillərin müalicə nəticəsində dəyişkən olması, yaxud müalicə metodunun seçimi üçün əhəmiyyət daşıması kimi ziddiyyətli fikirlər hazırkı tədqiqatın başlanması zərurətini doğurmuşdur.

Tədqiqatın məqsədi: süd vəzisi xərçənginin radikal müalicəsi zamanı əsas proqnostik amillərin müəyyən edilməsi və onların müalicənin effektivliyinə təsirinin öyrənilməsi.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Tədqiqata süd vəzisi xərçəngi diaqnozu olan morfoloji verifikasiyalı 312 xəstə barədə məlumat daxil edilmişdir.

Bütün xəstələrdə istər operasiya önlü, istərsədə rekonvalesensiya dövründə və dinamik nəzarətdə (ilk 1-3-cü illər ərzində) CEA və CA-15-3 şiş markerinin təyin olunması digər müayinə metodları ilə yanaşı (kliniki, USM müayinə və s.) aparılmışdır.

Qalxanvari vəzisi pozğunluğu olan xəstələrə USM; lazım gələrsə, T<sub>3</sub>; T<sub>4</sub>; TQT hormonların müayinəsi, genital üzvlərində patologiya olan xəstələrin (uşaqlıq boynu eroziya, ovuli Naboti; yumurtalıq kistaları, uşaqlığın fibromiyomasi, leykoplakiya və s.) müalicəsi və sonrakı dinamik müayinəsi nəzərdə tutulmuşdur.

Həmin xəstələrdə ehtiyac olarsa (risk qrupuna daxil olan), estrogenlər, prolaktin kimi hormonların dinamik müayinəsi nəzərə alınmışdır.

Qara ciyər və öd kisəsinin pozğunluqları olan şəxslərdə hepatitlər (A, B, C), bilirubin, ALT/AST və digər göstəricilər müayinə üçün vacib sayılmışdır. Eyni zamanda, morfoloji müayinə zamanı şiş toxumasında ER, PR, müalicə patomorfozu, şişin bədləşmə dərəcəsi və s. öyrənilməsi həyata keçirilmişdir.

Tədqiqata daxil olan xəstələrin müalicə meyarları yuxarıda qeyd olunan əsas proqnostik amillərdən asılı olaraq, 5-illik ümumi və 5-illik residivsiz yaşama dövrləri ilə qiymətləndirilmişlər.

Məlum olduğu kimi, süd vəzisi xərçənginin müalicəsinin uzaq nəticələrinə təsir edən kliniki proqnostik faktorlardan biri xəstələrin yaş dövrüdür.

Tədqiqatda ən böyük yaş qrupuna düşən xəstələr 41-60 yaşına təsadüf edir ki, bu da həmin kontingentin aktiv əmək fəaliyyəti dövrünü əhatə edərək (164 nəfəri - 52,2%) xəstələrin yarısından çoxunu təşkil edir.

Növbəti qruplaşdırma xəstələrin ovarial-menstrual siklin funksiyasının fəaliyyətinə görə ənənəvi qaydada bölünmüşlər: belə ki, 48,7% xəstə aktiv ovarial-menstrual funksiyada, 20,5% - 5 ilədək menopauzada, 30,8% isə - 5 ildən artıq menopauza dövrünə təsadüf etmişdir.

Məlum olduğu kimi, xəstələrin böyük əksəriyyəti aktiv menstrual-ovarial (reproduktiv) funksiyanın aktiv dövrünü yaşamış olur.

Son məlumatlara əsasən, xəstələrin müalicə proqnozuna və bir sıra alimlərin fikrincə, süd vəzisi xərçəngi olan xəstələrin müalicə taksikasının seçilməsində diqqət verilən faktorlardan biri də prosesin süd vəzində yerləşməsi (lokalizasiyasın) və onun müalicənin taktikasının seçilməsinə və proqnozuna təsirini aydınlaşdırmaq üçün sürülən müəhlizələrin dürlüştüyünü aydınlaşdırmaq da nəzərdə tutulmuşdur ki, bunun üçün xəstələri şiş törəməsinin süd vəzində yerləşməsinə görə qruplaşdırmışdır.

Bizim tədqiqatın materialında xəstələrin törəməsinin yerləşməsinə (lokalizasiyası) görə bölünməsi aşağıdakı qaydada öz əksini tapmışdır: xarici kvadrantlarda şiş - 57,1%, daxili kvadrantlarda - 22,4%. Mərkəzi zonada isə 20,5% halda qeyd olunmuşdur.

Bir çox tədqiqatlara əsasən və həmçinin bizim fikrimizcə, süd vəzisi xərçənginin müalicəsinin uzaq nəticələrinə təsir edən əsas kliniki proqnostik amillərdən biri də xəstəliyin inkişaf mərhələsi olaraq qalır.

Tədqiqatımızın bu istiqamətdə araşdırılması aşağıdakı cədvəldə nümayiş etdirilmişdir.

#### **Cədvəl. Xəstələrin şiş prosesinin inkişaf mərhələsinə görə bölünməsi**

| Mərhələlər           | Xəstələrin sayı |      |
|----------------------|-----------------|------|
|                      | Rəqəmlə         | %    |
| I (T, N0)            | 21              | 6,7  |
| II (T 1-2 N1; T3 N0) | 101             | 32,4 |
| IIIa (T1-3 N 1-2)    | 126             | 40,4 |
| IIIb (T4 N 0-2)      | 64              | 20,5 |
| Cəmi                 | 312             | 100  |

Nümayiş etdirilən cədvəldə, biz tədqiqatda nəzərdə tutulmuş sayda, statistik dürüstlük əldə etmək üçün müvafiq saylı qruplardan istifadə etmişik ki, bu da xəstəliyin inkişaf mərhələlərindən asılı olaraq, xəstələrin müqayisə olunması üçün hər qrupda lazım olan sayı təmin edilmişdir.

Süd vəzisi xərçəngi olan xəstələrdə əhəmiyyətli bioloji markerlərdən sayılan CEA və CA-15-3 markerlərinin də əhəmiyyəti bir sıra tədqiqatçılar tərəfindən qiymətləndirilməkdədir.

Bizim tədqiqatda onkoloji xəstələrin müayinəsində Respublikamızda ilk dəfə olaraq, geniş materialda, yuxarıda qeyd olunduğu kimi, şiş markerləri təyin olunmasına yer verilmişdir. Bu istiqamətdə biz əsasən xəstələrin qanında CEA və CA-15-3 markerlərini tətbiq etməyə müvəffəq olmuşuq. Belə ki, bizim müşahidələrimizdə xəstələrin şiş toxumasında CEA və CA-15-3 markerlərinin ekspressiyası dərəcələri öyrənilmişdir.

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Tədqiqatın nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, CEA markeri süd vəzisi şişlərindən 14,1% monomorf, 15,1% - mozaik reaksiyada müəyyən edilmiş, böyük əksəriyyətində isə - şiş toxuması CEA markerinə görə antigen neqativ, yəni - qeyri-həssas olmuşdur (70,8%).

CA-15-3 markerinə gəlincə isə antigen həssaslıq reaksiyası 225 (72,1%) xəstədə monomorf (yüksek həssas) olmuşdur; 69 (22,1%) - mozaik; 18 (5,8%) - antigen neqativ (qeyri-həssas) olmuşdur.

Şiş toxumasının morfoloji meyarlarından olan, bədləşmə dərəcəsinə (G) görə tədqiqi 14,7% halda yüksək (G-I), 35,6% - orta (G-II) və 49,7% halda isə - aşağı və yaxud differensiasiya olmayan (G-III) dərəcəsinə təsadüf etmişdir.

Operativ müalicə taktikasında digər qruplarla tutuşdurulduqda çətinlik və anlaşılmazlıq yaranmasını nəzərə alaraq, biz müqayisə üçün yalnız Xolsted radikal mastektomiyası olunmuş xəstələri tədqiqat qrupuna daxil etmişik.

Operasiyaönu müalicənin bilavasitə effektivliyini tədqiq etmək üçün Q.A.Lavnikovanın (1976) təklif etdiyi 4 dərəcəli "müalicə patomorfozu" üsulundan istifadə olunmuşdur.

Süd vəzisi xərçənginin III mərhələsində olan 160 xəstəyə operasiyaönu dövrdə CMF, CMP, FAC sxemləri ilə neoadyuvant PKT kursları (3-4 kurs) aparılmışdır.

Beləliklə, apardığımız tədqiqatın nəticələrinə görə, xəstələrin müalicəsinin uzaq nəticələri, yəni 5-illik ümumi və residivsiz yaşama dövrlərinin ən yüksək göstəriciləri 50-70 yaş qruplarının payına düşür (müvafiq olaraq,  $67,1 \pm 3,9\%$  və  $54,1 \pm 4,2\%$ ).

Şiş törəməsinin süd vəzisiyində yerləşməsinə (lokalizasiyası) nəzər yetirərkən, məlum olur ki, ən yüksək göstəricilər şiş törəməsinin xarici kvadrantlarda yerləşdiyi hallarda qeydə alınmışdır (müvafiq olaraq,  $77,5 \pm 3,1\%$  və  $66,9 \pm 3,6\%$ ).

Müalicənin effektivliyinin xəstələrin ovarial funksiyadan asılı nəticələrin analizi göstərir ki, ən yüksək göstəricilər 5 ildən yuxarı menopauzada olan xəstələrdə qeyd olunmuşdur (müvafiq olaraq,  $77,1 \pm 4,3\%$  və  $65,6 \pm 4,8\%$ ).

Süd vəzisi xərçənginin müalicəsinin effektivliyi şişin ölçüləri və, o cümlədən, prosesin inkişaf mərhələsi ilə bilavasitə korrelyasiya etdiyi çox illər öncə sübuta yetirilmişdir.

Biz öz tədqiqatımızda həmin məsələyə bir daha qayıdaraq, müalicənin effektivliyini prosesin inkişaf mərhələsindən asılılığını öyrənmişik, əldə olunmuş nəticələri araşdırarkən məlum olur ki, həqiqətən, istər 5-illik ümumi, istərsə də residiv və metastazsız yaşama dövrləri xəstəliyim I mərhələsində ən yüksək həddə təsadüf edir (müvafiq olaraq,  $100\%$  və  $95,2 \pm 4,7\%$ ).

Bir sıra müəlliflərin nəzərincə, bədxassəli şişlərin bir çoxu kimi süd vəzisi xərçəngi üçün CEA və CA-15-3 markerləri də proqnozistik faktorlar kimi qiymətləndirilə bilər.

Belə ki, bizim tədqiqatımızda müalicənin uzaq nəticələrinin həmin markerlərinin münasibəti onların ekspressiya səviyyələri ilk korrelyasiya etdiyi güman olunur. Müalicənin effektivliyinin nəticələrinin qeyri-steroid hormonal reseptorlardan (ER, PR) asılılığını analiz edərkən, ən yaxşı nəticələrin ER(+); PR(+) və ER(-) PR(+) olduğu hallarda əldə olunduğu qeyd olunmuşdur (müvafiq olaraq,  $75,5 \pm 4,3\%$  və  $68,4 \pm 4,7\%$  ilə  $72,3 \pm 6,5\%$  və  $61,7 \pm 7,1\%$ ).

Şiş törəməsinin bioloji meyarlarından olan differensiasiya (bədləşmə) dərəcələrinin müalicənin uzaq nəticələrinə təsirini araşdırarkən məlum olmuşdur ki, burada ən yaxşı göstəricilər yüksək differensiasiya dərəcəsinə müşahidə olunmuşdur (müvafiq olaraq,  $89,6 \pm 5,6\%$  və  $69,6 \pm 6,8\%$ ).

Qeyd olunduğu kimi, ən müvafiq proqnozistik faktorlardan biri aksilyar limfa düyünlərində metastazların sayıdır.

Belə ki, bizim müşahidələrimizdə bu qismətən olan xəstələri 3 qrupdan əldə olunan ən yaxşı nəticələr 1/d MTS olmadığı ( $81,6 \pm 6,3\%$  və  $73,7 \pm 7,1\%$ ), nisbətən yaxşı 1-3 MTS 1/d olduğu ( $63,8 \pm 3,8\%$  və  $58,3 \pm 3,4\%$ ), ən yaxşı göstəricilər isə MT 1/d 4-dən çox olduğu halda ( $53,2 \pm 4,8\%$  və  $42,2 \pm 4,7\%$ ) qeyd olunmuşdur.

Şişlərin ploidiyi cəhətdən müalicə effektivliyinə təsiri baxımından tədqiqi diploid şişlərin anuploid şişlərə nisbətən daha əlverişli, qənaətbəxş gedişə malik olduğu aşkar edilmişdir ( $89,3 \pm 2,6\%$  və  $42,4 \pm 4,2\%$  qarşı  $48,8 \pm 3,8\%$  və  $36,2 \pm 3,8$ ).

Qalxanvari vəzinin müxtəlif funksional pozğunluqlarının (tireidopatiyalar) süd vəzisinin xərçənginin proqnozuna təsiri araşdırılarkən məlum olmuşdur ki, onun hipofunksiyası zamanı 5-illik yaşama dövrü göstəriciləri, digərlərinə nisbətən, 2 dəfəyədək pisləyir; həmin fikir hepatopatiyalı xəstələrdə də öz mənfi təsirinin əhəmiyyətli dərəcədə mənfi təsirinin olduğunu təsdiq edir.

Digər yanaşı xəstəliklər (genital üzvlərdə iltihabi və şişönü xəstəliklər, degenerativ proseslər, köklük, şəkərli diabet və s.) də süd vəzisi xərçənginin proqnozuna əhəmiyyətli dərəcədə mənfi təsir göstərdiyi tədqiqatlarımızda öz əksini tapmışdır.

Beləliklə, başa çatdırdığımız tədqiqatın və eləcə də apardığımız uzun illərin müşahidələrinə əsaslanaraq, süd vəzisi xərçəngi olan xəstələrin müayinə və müalicəsi zamanı aşağıda sadalanacaq, zənnimizcə, ən mühüm proqnozistik faktorları nəzərə almaq məqsədə uyğun olardı: xəstələrin yaşı, ovarial funksiya, şişin lokalizasiyası, ölçüləri, inkişaf mərhələsi, yanaşı xəstəliklər, CEA və CA-15-3 və MUC-I markerləri, MAİ-Mitotik aktivlik indeksi, şişin differensiasiya (bədləşmə dərəcəsi), regionar (aksilyar) 1/d MTS sayı, reseptor status (ER, PR və HER-2 neu reseptorları) müalicə patomorfozunun

dərəcəsi, şişin histoloji tipi və bu amilləri nəzərə alaraq, aparılması planlaşdırılan kompleks müalicə metodu.

Tədqiqatın nəticələrini əsas tutaraq, belə qənaətə gəlmək olar ki, işlənilib hazırlanmış tövsiyələr bu kontingentdən olan xəstələrin müalicəsi zamanı individual müalicə proqramının yaradılması, müalicənin uzaq nəticələrinin yaxşılaşdırılmasına, xəstələrin “yaşama keyfiyyətinə” öz müsbət təsirini göstərəcəkdir.

## ƏDƏBİYYAT

- 1.Əliyev С.Ə., Сəfərov R.C., Nəcəfov Т.Ə. Süd vəzisi xərçənginin diaqnostikası və müalicəsi. Bakı, Elm, 1993, 120s.;
- 2.Алиев Д.А, Мамедов М.К. – Азерб. Ж онкологии, 2000, №1-2, с.3-9; 3.Герштейн Е.С., Муавия М.А., Летягин В.П. и др. - Вопр. Онкологии, 1998, т.44, №4, с.383-389; 4.Джафаров Р.Д. - Азерб. Ж онкологии, 2001, №2, с.63-65; 5.Джафаров Р.Д., Гулиева К.Р., Зейналов Ф.А. - Азерб. Ж онкологии, 2006, с.9-14; 6.Ессенкулов А.Е. Прогноз рака молочной железы. Алма-Ата: Наука, 1988, 136с.; 7.Arpino G., Weiss H., Lee A. et al. - 27<sup>th</sup> Ann. San Antonio Brest Cancer Symp., 2004, v.88, suppl.105; 8.Berns P., Klij J., Van Staveren I. et al. - Eur. J Cancer, 2003, v.28, p.697-700; 9.Kaptain S., Tan L., Chen B. - Diagn. Mol. Pathol., 2001, v.10, №3, p.139-152; 10.Simon N., Monnier A., Namer M. et al. - Proc. ASCO, 2004, v.23, abstr.551.

\* \* \*

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ МОЭКСИПРИЛА У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Д.А.Алиев, В.А.Азизов, Т.А.Садыгова, Р.С.Зейналов, И.Н.Мусаев*

*Национальный центр онкологии; Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Артериальная гипертензия (АГ) сегодня, является одним из основных факторов риска для развития ИБС и инсульта. Поэтому данной проблеме уделяют очень большое внимание. Трудно себе представить, что еще полвека назад врачи не обращали существенного внимания на повышенное артериальное давление у пациентов и лечение назначали только при запущенных формах. Сегодня, по истечению более чем 50 лет, когда стали известны принципы развития АГ и механизмы ее регуляции, перед клиницистами встает вопрос о выборе оптимального метода лечения, а также предотвращения необратимых изменений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем [5,6].

Одним из критериев эффективности терапии у пациентов с артериальной гипертензией может служить влияние антигипертензивных препаратов на регресс гипертрофии левого желудочка, при этом степень её регресса зависит от класса используемых антигипертензивных препаратов. В повседневной клинической практике антигипертензивные препараты для длительной терапии приходится выбирать эмпирическим путем без учета этиопатогенетических механизмов заболевания, но учитывая известные данные об особенностях течения АГ у разных категорий больных [4]. Также при выборе антигипертензивной терапии следует принимать во внимание сопутствующие заболевания. На современном этапе развития медицины определяющим фактором выбора лекарственного средства является эффективность и безопасность по результатам длительных рандомизированных исследований. В настоящее время для лечения АГ используют тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты кальция, блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов, агонисты II-имидазолиновых рецепторов, агонисты центральных альфа2-адренергических рецепторов. Адекватный подбор терапии должен обеспечивать коррекцию процессов ремоделирования миокарда, сопровождающих артериальную гипертензию, и тем самым способствовать улучшению прогноза у больных.

В таблице 1 представлены рекомендации по выбору антигипертензивного препарата в зависимости от различных клинических ситуаций, согласно которым препаратами выбора являются ингибиторы АПФ [3].

**Таблица 1. Выбор гипотензивного препарата в различных клинических ситуациях (в соответствии с JNC 7)**

| Состояние высокого риска          | Рекомендованные препараты |               |               |                                      |                     |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------|---------------|--------------------------------------|---------------------|
|                                   | Диуретик                  | Бета-блокатор | Ингибитор АПФ | Блокаторы рецепторов ангиотензина II | Антагонисты кальция |
| Сердечная недостаточность         |                           |               |               |                                      |                     |
| Состояние после инфаркта миокарда |                           |               |               |                                      |                     |
| Высокий риск ИБС                  |                           |               |               |                                      |                     |
| Диабет                            |                           |               |               |                                      |                     |
| Хроническое заболевание почек     |                           |               |               |                                      |                     |
| Профилактика повторного инсульта  |                           |               |               |                                      |                     |

Несмотря на значительный арсенал антигипертензивных средств, наиболее «привлекательными» являются препараты, обладающие дополнительными, в первую очередь, кардиопротективными свойствами. Исходя из этого, представляется актуальной оценка влияния антигипертензивных препаратов с различным механизмом действия на гемодинамику и структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка, что может способствовать повышению эффективности в подборе индивидуальных схем лечения и обеспечить, в конечном итоге, улучшение прогноза у больных артериальной гипертензией.

Цель нашего исследования предотвратить развитие гипертрофии левого желудочка и подобрать оптимальную схему лечения АГ у женщин больных раком молочной железы.

Как известно, первое место среди онкологических заболеваний занимает рак молочной железы. Рак молочной железы является гормонально зависимой опухолью. Нарушения функций яичников и гипофиза играет важную роль в возникновении рака. Рост опухолевой ткани зависит от присутствия эстрогенов, следовательно, для приостановки роста опухоли необходимо подавление синтеза эстрогенов [1]. Гормонотерапия является одним из методов лечения диссеминированного рака молочной железы. Принцип гормонотерапии заключается в подавлении синтеза эстрогенов, тем самым вызывая у пациентов состояние тождественное постменопаузе.

С целью выбора оптимального препарата для коррекции артериального давления (АД) наших пациентов, мы остановили свой выбор на применение одного из ингибиторов АПФ – моэксиприла.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Нами было обследовано 135 женщин больных диссеминированным раком молочной железы получающих гормонотерапию: Тамоксифеном 20 мг, Торемифеном 60 мг, Торемифеном 240 мг, Летрозолом 2,5 мг - на базе онкологического научного центра. Динамику АД на фоне гормонотерапии наблюдали в двух группах: у 82 женщин больных отмечалась АГ I степени, во вторую группу вошли 53 пациентки с сопутствующей АГ II степени. Всем больным с артериальной гипертензией проводилось ЭхоКГ. Параметры центральной гемодинамики и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) оценивались с использованием М-режима эхокардиографии на эхокардиографе «SonoAce 8000 EX» по методике Американской ассоциации эхокардиографии. Динамику АД оценивали с помощью традиционного измерения сфигмоманометром во время контрольных визитов, а также по данным дневника, в который пациентки вносили показатели АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), субъективные ощущения в течение всего периода наблюдения. Наблюдение за пациентками осуществляли постоянно в течение 12 мес., исследования проводили до начала лечения и после 1, 3, 6, 12 мес. терапии моэксиприлом. Результаты обрабатывали в соответствии с правилами вариационной статистики с представлением данных в виде средней величины и ее стандартного отклонения ( $M \pm m$ ). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. Достоверным считали уровень значимости при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Выбор моэксиприла является обоснованным ввиду частого развития метаболических нарушений, гипертрофии левого желудочка, ожирения, а также риска развития остеопороза. Он быстро метаболизирует (подвергается гидролизу), превращаясь в высокоактивный метаболит - моэксиприлат. Его длительный 24-часовой эффект сохра-



няется при однократном приеме 7,5 или 15 мг в сутки. Высокая эффективность, успешность и безопасность применения моэксиприла были убедительно продемонстрированы в программе MADAM (Моэксиприл как активно действующий антигипертензивный препарат в менопаузе), представляющей комплекс клинических и экспериментальных исследований [2]. В результате проведенных исследований было убедительно показано, что препарат оказывал гипотензивный эффект у 82,2% женщин в постменопаузе, страдавших АГ. По своему гипотензивному эффекту он не уступал таковому при применении атенолола, гидрохлортиазида и нитрендипина, не оказывал неблагоприятного воздействия на липидный и углеводный обмен. Кроме того, было выявлено еще одно весьма важное свойство, присущее этому препарату, а именно его способность уменьшать резорбцию костной ткани.

Моэксиприл - ингибитор АПФ второго поколения, не содержащий сульфгидрильную группу. Как все ингибиторы АПФ второго поколения, моэксиприл оказывает пролонгированное действие и используется 1 раз в сутки. По антигипертензивной активности моэксиприл сильнее каптоприла, а по эффективности сравним с эналаприлом.

Наиболее рациональные комбинации при АГ у больных РМЖ:

- Моэкс (другой ингибитор АПФ) + диуретик (гипотиазид, индапамид).
- Моэкс (другой ингибитор АПФ) + диуретик (гипотиазид, индапамид) + небилет.

В результате проведенного лечения нами было установлено, что через 1 мес. приема препарата снижение систолического АД (САД) не менее чем на 10 мм рт. ст. отметили 36 (68,6±6,5%) женщины, удовлетворительный эффект снижение диастолического АД (ДАД) до 90 мм рт. ст. или не менее чем на 10 мм рт. ст. отмечен у 17 (31,4±6,5%) женщин. Статистически достоверное снижение САД ( $p<0,01$ ) наблюдали через 1 мес., ДАД ( $p<0,05$ ) – к концу 3-го месяца терапии. Через 12 мес. лечения моэксом отмечено снижение САД на 16,9%, ДАД на 14,1% от исходных значений (табл.2).

**Таблица 2. Динамика АД и ЧСС при монотерапии моэксиприлом в дозе 7,5–15 мг/сут**

| Показатель | Исходно   | 1 мес.     | 3 мес.     | 6 мес.    | 12 мес. |
|------------|-----------|------------|------------|-----------|---------|
| САД        | 156,9±1,8 | 149,6±2,3* | 139,7±1,9  | 133,4±2,5 | 130,4±2 |
| ДАД        | 98,9±1,5  | 95,4±1,5   | 91,6±1,2** | 87,7±1,2  | 85±1,1  |
| ЧСС        | 69,1±0,9  | 68,5±0,8   | 68,4±1,1   | 68,4±1,06 | 65,6±1  |

*Примечание.* \* –  $p<0,01$  по сравнению с исходным значением, \*\* –  $p<0,05$  по сравнению с исходным значением

На фоне снижения АД отмечено снижение ЧСС на 5,1%, однако это различие не достигло статистически значимого уровня. Кардиалгии до начала терапии отмечали все пациентки. Из них 50 (94,3±3,5%) женщины страдали головной болью, у 41 (77,1±7,3%) головная боль была умеренной и значительной степени выраженности. Головокружения, преимущественно умеренно выраженные, беспокоили 39 (74,3±6,0%) женщин.

У большинства (39 пациенток; 74,3±6,0%) женщин выявлены уродинамические нарушения: изолированные у 18 (46,1±6,8%), комбинированные у 21 (53,9±6,8%) женщин. При исследовании психического статуса у 32 (60±6,7%) женщины определены депрессивные расстройства, из них у 19 (61,2±8,6%) женщин тяжелая и средней тяжести депрессия. Тревожность наблюдали у всех пациенток, причем отмечено повышение как личностной, так и реактивной тревожности – 46,8±1,5 и 43,8±2,1 балла, соответственно. При оценке качества жизни определено снижение его по всем критериям (самочувствие, активность, настроение).

Побочный эффект в виде сухого кашля через 3 нед. после начала терапии отмечен у 1 женщины при приеме моэксиприла в дозе 15 мг/сут. Снижение дозы препарата до 7,5 мг/сут позволило пациентке продолжить дальнейшую терапию. Снижение АД сопровождалось субъективным улучшением состояния в виде уменьшения выраженности болевого синдрома в груди, головных болей и головокружений и отмечено уже к концу 1 мес. терапии. Уменьшение выраженности головных болей через 1 мес. приема моэксиприла имело место более чем у трети (19; 36,3±6,6%) женщин, к 3-му месяцу – у 31 (57,6±6,8%) пациенток, к 6 и 12-му месяцам – у 40 (75,7±5,8%) и 51 (96,9±2,3%), соответственно. Статистически достоверное уменьшение их отмечено к концу 3-го месяца терапии ( $p<0,01$ ). Головокружения беспокоили меньше к концу 1-го

месяца терапии 24 (46,1±6,8%) женщин, к 3-му месяцу – 39 (73,1±6,1%) женщин и достоверно уменьшились к 3-му месяцу лечения ( $p<0,05$ ) (табл.3).

**Таблица 3. Субъективные улучшения состояния у больных с АГ**

| Признаки                              | Через 1 нед. |          | Через 3 нед. |          | Через 6 нед. |          | Через 12 нед. |          |
|---------------------------------------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|---------------|----------|
|                                       | абс.         | %        | абс.         | %        | абс.         | %        | абс.          | %        |
| Уменьшение выраженности головной боли | 19           | 33,6±6,6 | 31           | 57,6±6,8 | 40           | 75,7±5,8 | 51            | 96,9±5,0 |
| Отсутствие головокружения             | 24           | 46,1±6,8 | 39           | 73,1±6,1 | 39           | 73,1±6,1 | 39            | 73,1±6,1 |
| Снижение выраженности кардиалгий      | 15           | 28,6±6,2 | 33           | 62,8±6,6 | 44           | 82,8±5,2 | 44            | 82,8±5,2 |

Снижение степени выраженности кардиалгий наблюдали у 15 (28,6±6,2%) пациенток через 1 мес. приема препарата, к концу 3-го месяца – более чем у половины (33; 62,9±6,6%) женщин. Статистически значимое уменьшение болевого синдрома в груди выявлено к концу 3-го месяца лечения ( $p<0,01$ ). Полное его нивелирование отмечено к 6-му месяцу терапии у большинства (44; 82,8±5,2%) женщин. Терапия мозксом не оказывала влияния на выраженность уродинамических расстройств.

Лечение мозксом сопровождалось улучшением психического статуса женщин: отмечено достоверное снижение реактивной тревожности (с 43,8±2,1 до 39,6±1,3 балла,  $p<0,05$ ); уменьшилась выраженность депрессии (с 6,6±1,3 до 4,3±0,4 балла); наблюдали улучшение качества жизни, преимущественно за счет достоверного улучшения самочувствия (с 3,4±0,38 до 4,5±0,41 балла,  $p<0,05$ ), некоторого повышения активности (с 4,4±0,2 до 4,7±0,1) и настроения (с 4,3±0,1 до 4,5±0,1).

Монотерапия мозксом продемонстрировала хороший антигипертензивный эффект у пациенток с мягкой АГ и позволила добиться у большинства из них стабилизации АД на целевом уровне. Терапия хорошо переносилась. Снижение АД сопровождалось уменьшением выраженности симптомов (головные боли, головокружения). Устранение этих симптомов привело к достоверному улучшению самочувствия, снижению уровня тревожности и улучшению настроения (несмотря на отсутствие у мозксиприла собственного противотревожного и антидепрессивного действия).

Мозксиприл не оказал отрицательного действия ни на один метаболический фактор риска развития сердечно-сосудистой и мозговой патологии. Средние уровни триглицеридов, общего холестерина, липидов и глюкозы не изменялись в процессе лечения. Действительно, по истечении 12 недель активной терапии отмечалась тенденция к снижению фибриногена. Используя данные определения фибриногена, с целью контроля терапии установлено, что в группе мозксиприла снижение фибриногена за период лечения составило от 33,6 до 286,3 мг/дл в конце лечения, что было расценено как клинически значимое. В противоположность этому, в группе плацебо наблюдалось повышение уровня фибриногена крови.

Результаты исследования показывают, что мозксиприл не ухудшает положительных метаболических сдвигов, связанных с заместительной гормональной терапией.

Полный 24-недельный курс монотерапии АГ мозксиприлом в дозе 15 мг в сутки был завершен у 42 (80±5,5%) из 53 пациентов, включенных в исследование. Целевой уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст. на 24 неделе терапии мозксиприлом был достигнут у 43 (81,8±5,3%) из 53 пациентов, получавших мозксиприл.

В обеих группах достоверно по сравнению с исходными значениями уменьшились гипертонические нагрузочные индексы. В группе, получавших мозксиприл снизились на 35,1±2,1% и на 24,5±1,7%, соответственно, и в контрольной группе на 42,8±2,4% и 27,6±1,6%, соответственно, что свидетельствует о снижении риска осложнений, связанных с гипертонией. В группе пациентов, не получавших мозксиприл, зарегистрировано более существенное снижение среднего показателя ИВ САД. Степень ночного снижения АД, или суточный индекс СИ САД и СИ ДАД увеличился, но без достоверных различий в сравниваемых группах пациентов.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют сделать следующее заключение в отношении применения моэксиприла у женщин страдающих АГ:

- 1) моэксиприл является одним из эффективных антигипертензивных препаратов у данной категории пациенток;
- 2) он оказывает достаточный гипотензивный эффект у подавляющего большинства пациенток как на фоне монотерапии, так и в случае применения в комбинации с другими препаратами;
- 3) назначение моэксиприла сопровождается выраженным клиническим эффектом, улучшением качества жизни пациенток, снижением ОПСС, уменьшением ГЛЖ;
- 4) многомесячная терапия моэксиприлом не сопровождается неблагоприятным воздействием на липидный и углеводный обмен, он очень редко вызывает побочные эффекты, обычно не требующие отмены препарата.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что АГ у женщин, получающих гормоно-терапию, подавляющую секрецию эстрогенов: повышает риск развития АГ; приблизительно 50% женщин, попавших в исследование, возникновение АГ хронологически совпало с началом терапии; для АГ у данных пациенток характерны лабильное течение, недостаточная коррекция с помощью антигипертензивной терапии, раннее поражение органов-мишеней.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Зейналов Р.С., Мусаев И.Н. – Азерб. Ж.онкологии. Баку, 2006, №1, с.56-57; 2.Ермолина В.Я., Востокова А.А., Королева Е.Б. и др. Применение Моэксиприла (Моэкса) у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// <http://www.medicum.nnov.ru/>; 3.Гороховская Г.Н., Петина М.М., Завьялова А.И. и др. - Лечащий врач, 2006, №6, с.102-104; 4.Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н. и др. – Кардиология, 2005, №9, с.98-104; 5.Janny G., Ben J., Manouk J. Et al. - Radiotherapy and Oncology, 2006, v.51, №1, p.35-42; 6.Kuller L., Matthews K., Button-Tyrrel K. et al. - Arterioscler. Thromb. Vase. B/o/, 2006, v.19, p.2189-2198.

#### S u m m a r y

#### CLINICAL TESTS OF MOEKSIPRIL AT THE PATIENTS WITH THE BREAST CANCER

*D.Aliyev, V.Azizov, T.Sadigova, R.Zeynalov, I.Musayev*

The purpose of our research is prevention of development of a left ventricular hypertrophy and to pick up the optimum scheme of treatment of arterial hypertension at women with the breast cancer.

Monotherapy with Moeksipril at this group of patients in a dose of 7,5-15 mg/day effectively reduces the arterial pressure at 78,35% of patients with soft and moderated AH, and at 54,05 % of patients the AP is normalised.

\* \* \*

#### ANGIOGENIC ACTIVITY OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN BREAST CANCER

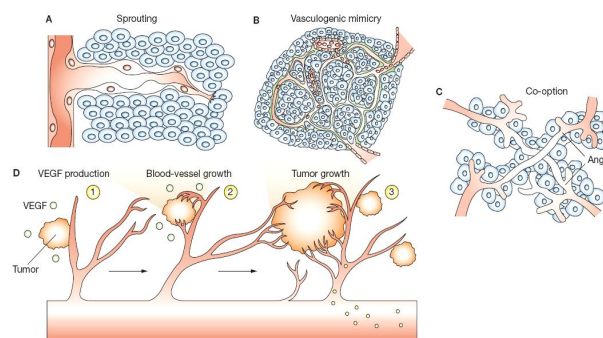
*A.El-Hefny Mohammed, A.M.Afandiyev, G.I.Azizova  
Azerbaijan medical university, Baku*

Breast cancer is one of the most common malignancies among women, and its cumulative risk by age 85 is 1 in 8 women in the United States and 1 in 40 women in Japan [1]. Some patients at an early stage of breast carcinoma can be cured by surgery, but ~ 50% of patients die of arcinoma recurrence, even when they had undergone curative surgery and adjuvant chemotherapy [17]. Recurrence probably arises from the growth of occult micrometastasis that have already been established by the time of surgery. Breast cancer could metastasize via the blood stream or the lymphatic vasculature, but the mechanisms that determine the route of metastatic spread are largely unknown [37]. The dissemination of malignant cells from the primary tumor to local tissue or to distant organs via the lymphatic or blood stream is an important characteristic of cancer progression [19]. Understanding the metastatic mechanisms is central to developing treatments for cancer .Inaddition Neoangiogenesis is required for tumor

development and progression. Many solid tumors induce vascular proliferation by production of angiogenic factors, prominently vascular endothelial growth factor (VEGF) [34].

**Breast Cancer.** Breast cancer is the most common malignancy in women of the Western world. In the United States alone, about 200 000 new cases of breast cancer are detected annually and approximately 40000 women die each year of this deadly disease [19]. Generally accepted prognostic factors are nodal status, tumor size, tumor grading and tumor involvement of the axillary lymph nodes [40]. In addition, aging remains one of the single greatest risk factors for the development of new breast cancer [43]. Moreover, breast tumors can be classified as either estrogen receptor (ER) positive or (ER) negative. The presence of ER is correlated with a better prognosis and predicts for response to antiestrogen treatment [30]. There is convincing evidence to suggest that estrogen and inflammatory mediators play important roles in growth and progression of breast cancer. Moreover, local conversion of androgens to estrogens by aromatase (product of CYP19 gene) occurs in 70% of all breast cancers [43]. Compared to women with ER+/PR+ tumors, women with ER+/PR-, ER-/PR+, or ER-/PR- tumors experienced higher risks of mortality, which were largely independent of the various demographic and clinical tumor characteristics [26]. In addition, HER-2/neu, which encodes a receptor tyrosine kinase, is amplified and overexpressed in 20-25% of human breast cancers. Such tumors are often resistant to hormone therapy. Despite a general inverse association between HER-2/neu amplification/overexpression and estrogen receptor [ER] and/or progesterone receptor [PR] expression, a fraction of patients are both HER-2/neu- and hormone receptor [HR]-positive [23]. Deleterious mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes are associated with high risks of breast and ovarian cancer. However, there is evidence that these risks are modified by both genetic and environmental factors [2]. Recently, aromatase inhibitors represent a major advance in adjuvant hormonal therapy for postmenopausal women with breast cancer [20].

**Angiogenesis in Breast Cancer.** Breast cancer is the most common malignancy among women in Western countries in both incidence (24,4%) and mortality (17,8%). Consequently, breast cancer prevention is the subject of efforts to improve the lifetime and health of women. Recently, tumor angiogenesis has become in focus for tumor therapy and prevention because the development and progression of solid neoplasms require rapid and persistent growth of new blood vessels to supply the growing tumor with nutrients and oxygen [6,12,27]. Furthermore, increased vascular proliferation was shown to correlate with a higher incidence of metastases and a worse prognosis [39]. In addition, the assessment of angiogenesis in breast cancer is of importance as a key indicator of survival and response to therapy [23]. However, the anticancer effects of nutrients arise from direct inhibition of tumor cell growth or via indirect mechanisms. Prevention of vascularization (angioprevention) inhibits tumor growth indirectly by a reduction in its supply of nutrients and oxygen [27]. The level of angiogenic activity in breast cancer has been shown to be a determinant of disease progression and survival. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a one of the most essential pro-angiogenic growth factors expressed by most cancer-cell types and certain tumor stromal cells. Blocking the action of VEGF appears to be promising anti-angiogenic approach to treat multiple types of solid tumors including breast cancer, and clinical trials using agents which target VEGF were launched beginning in the late 1990s. The effort reached fruition in 2005 with the first report of a large, prospective randomized trial of anti-VEGF therapy in patients with metastatic breast cancer [3]. In node negative breast cancer patients, VEGF is a strong independent predictor of relapse-free and overall survival [14].



**Figure 1** Mechanisms of tumor neovascularization. (A) Endothelial sprouting is the dominant process of vessel growth. Luminal endothelial cells migrate through the vessel basement membrane into the underlying extracellular matrix, developing an elongated 'sprouting' morphology. (B) Vasculogenic mimicry is the development of microvascular channels by aggressive tumor cells. (C) Vessel co-option involves the use of the pre-existing vasculature in the host tissue. (D) The process of tumor neovascularization, involving the release of proangiogenic factors (e.g. VEGF) by tumor cells to cause endothelial activation, blood vessel growth, and subsequent tumor expansion.

Angiogenesis is a complex and highly regulated process by which tumors develop new vasculature a feature essential for growth of the tumor beyond 1 mm in size [8]. The dynamic evolution of angiogenesis is regulated by a number of pro angiogenic and anti angiogenic molecules that are necessary for physiologic homeostasis. In response to several stimuli, such as oxidative and mechanical stresses, acidosis, cytokines and proangiogenic growth factors are released from endothelial cells (ECs) and associated stromal cells into the microenvironment [8]. These factors activate ECs and endothelial progenitor cells (EPCs) from the bone marrow to form new blood vessels. Naturally occurring inhibitors of EC proliferation include thrombospondin 1, endostatin, and angiostatin [36]. There are several other mechanisms that have a role in tumor neovascularization, including sprouting, co-option of pre-existing vessels, vasculo genic mimicry and mosaic vessels, and mobilization of latent vessels (Fig.1). Compared with normal vessels, tumor vasculature is highly tortuous and leaky, and even the perivascular coverage of tumor blood vessels, is altered [22].

In the adult organism, angiogenesis is limited to relatively few tissues including the ovary and uterus, but the formation of new vessels commonly occurs during tumor growth [45], and in a number of other diseases [13]. Whether it occurs during development, normal physiological processes, or in pathological conditions, angiogenesis is an extremely complex process. New capillaries originate from a pre-existing microvasculature which consists mainly of capillaries and venules, rather than from larger vessels with a smooth muscle layer. One of the initial events that occurs in response to an angiogenic stimulus is an increase in capillary permeability [8]. This allows fibrinogen and other serum proteins to exit the capillary space and form an extravascular fibrin gel. This matrix then supports the ingrowth of endothelial cells and other elements to generate new vascularized stroma. There is now considerable evidence that breast cancer is an angiogenic-dependent disease and that angiogenesis plays an essential role in breast cancer development, invasion, and metastasis [35]. Even though it has been recognized for decades that breast cancer is an endocrine-dependent disease. Whether, strong evidence that breast cancer is an angiogenesis-dependent disease comes from hyperplastic murine breast papillomas and histologically normal lobules adjacent to cancerous breast tissue that possess higher levels of blood vessels [21], suggesting that angiogenesis precedes transformation of mammary hyperplasia to malignancy. In addition, transfection of breast cancer cells with angiogenic stimulatory peptides increases tumor growth, invasiveness, and metastasis. Conversely, transfection of tumor cells with inhibitors of angiogenesis decreases growth and metastasis [36]. It has been suggested that tumor progression occurs once the balance is attained that favors angiogenic activators over inhibitors of angiogenesis and a number of factors have been shown to alter from a pre-invasive to an invasive status within breast tumors [13]. This could involve either the induction of angiogenic growth factors (e.g. VEGF, fibroblast growth factor (FGF), matrix metalloproteinases, etc.) or the loss of inhibitors of angiogenesis such as thrombospondin-1 (TSP-1), soluble (s)VEGF receptors and tissue inhibitor of metalloproteinases, etc. Several factors such as hypoxia or loss of tumor suppressors and angiogenesis inhibitors can disrupt the angiogenic balance in a tissue leaning towards tumor progression. This is commonly referred to as an angiogenic switch and describes the sudden growth of tissues that otherwise remain quiescent for a long time [31], as occurs in many human breast tumors. There are several clinicopathologic conditions that also confirm the central role of angiogenesis in breast cancer progression. It has been shown, for example, that fibrocystic lesions with the highest vascular density are associated with a greater risk of breast cancer [16]. Similarly, microvessel density (MVD) was shown to be highest with histopathologically aggressive ductal carcinoma in situ lesions and was associated with increased VEGF expression [15]. High MVD in premalignant lesions has been associated with high risk of future breast cancer [16]. Also, high MVD in invasive disease correlates with a greater likelihood of metastatic disease, shorter relapse-free intervals and reduced overall survival in patients with node-negative breast cancer [41]. A number of angiogenic factors are commonly expressed by invasive human breast cancers [8], VEGF 165 and VEGF 121-amino acid isoforms being the most predominant [16]. VEGF expression has also been found to correlate with risk and outcomes in breast cancer [25]. Carriers of the C936T allele in the VEGF gene were more frequent among controls than among a cohort of breast cancer patients, implying a protective effect for carriers of the variant polymorphism and even improved metastasis-free survival time in patients with low-grade breast cancer [24]. Several studies found an inverse correlation between VEGF expression and overall survival in both node-positive and node-negative breast cancer [35]. Increased VEGF and VEGF receptor expression is also associated

with impaired response to tamoxifen or chemotherapy in patients with advanced breast cancer [35]. Recently, VEGF and VEGF receptor expression has been successfully quantified via immunohistochemistry in breast cancer tumor specimens, the expression and intensity of expression correlating with a significantly inferior clinical outcome [24]. One of the key features of VEGF is that it can promote permeability in tissues resulting in hyperemia [36]. There is evidence that hormone replacement therapy increases breast tissue density and it is possible that some of these effects arise due to the hyperemic effects of estrogens via the production of VEGF, which may become more pronounced with the inclusion of progestins [28]. Indeed, recent evidence suggests that progesterone may have effects on breast vacuature [38].

Angiogenic activity of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Given the complexity of angiogenesis, it is not surprising that a large number of factors have been identified that can stimulate or inhibit this process [32]. However, we still do not know the overall extent of various angiogenic growth factors produced by malignant breast cells and whether there is a master regulator that should be targeted for therapy. There are two factors emerging as key regulators of angiogenesis in most systems are VEGF [18] and basic fibroblast growth factor (bFGF) [44]. VEGF is a multi-functional cytokine, originally identified as a protein produced by tumor cells that increased the permeability of capillaries to proteins [8]. It was subsequently discovered to be selectively mitogenic for endothelial cells and to stimulate angiogenesis [10]. This factor has been referred to in the literature as vascular permeability factor (VPF), VEGF, or vasculotropin. VEGF is expressed in both epithelial and mesenchymal cells in a wide variety of tissues, and it is highly expressed in many tumors, including breast cancers [10]. Human VEGF genes contain eight exons and seven introns, and differential exon splicing generates up to six isoforms of VEGF. The best characterized are the four predominant human forms, containing 121, 165, 189 and 206 amino acids [10]. In most systems, VEGF 121 and VEGF 165 are the major species expressed. VEGF 206 is not predicted for rodents due to an inframe stop codon resulting in the loss of one amino acid. VEGF 165 lacks exon 6, VEGF 121 lacks exons 6 and 7, VEGF 189 has an insertion of 24 amino acids in the VEGF 165 sequence and VEGF 206 contains an additional insertion of 17 amino acids. A major difference between the different forms of VEGF is their heparin-binding capability. VEGF 121 is freely diffusible, but the other major forms contain heparin-binding regions that can mediate binding to cell surfaces and the extracellular matrix, and thus provide a potential reservoir for locally controlled release by heparinases or plasmin [11]. VEGF 165, the major isoform, is a basic homodimeric protein of 45 kDa which binds heparin. It is interesting that loss of heparin-binding ability leads to a loss of mitogenic activity indicating that the proteolytically released fractions may have other unknown functions [11]. The promoter for human VEGF has been extensively analyzed [33]. It contains one major start site near a cluster of Sp1-binding sites. A number of VEGF-related genes referred to as VEGF B, C, D, E, and placental growth factor have been identified [11]. The well-known member VEGF-A (121 amino acids, 45 kDa glycoprotein, homodimeric, basic, and able to bind heparin) plays essential roles in vasculogenesis and angiogenesis [5], and its crucial role in tumor angiogenesis and blood-borne metastasis has been documented in a variety of cancers, while VEGF-C and VEGF-D induce lymphangiogenesis [9]. Recently, VEGF-C, a novel VEGF member, has been found to induce not only angiogenesis but also lymphangiogenesis via VEGF receptor-2 (VEGF-R2) and VEGF receptor-3 (VEGF-R3) [22]. Thus VEGF-C appears to be an important lymphangiogenic factor. The correlation of VEGF-C expression with lymph node metastasis has been reported in many malignant tumors. However, VEGF-D expression is associated with lymph node metastasis and may be a novel prognostic factor in breast cancer. VEGF-D may be useful in the treatment of breast cancer as a decision-making biomarker for aggressive treatment after operation [5]. In addition, since VEGF binds to its receptor as a dimer, the various VEGFs can form heterodimers, either with variants of the same family or with the members of another family that may have different activities. Interestingly, there are recent reports of a naturally occurring VEGF isoform, termed VEGF 165b, that is a negative regulator of cellular functions promoted by VEGF 165, including angiogenesis [42]. VEGF 165b has the same number of amino acids as VEGF 165 but six amino acids in the COOH terminal region usually coded for by exon 8 are different. The COOH terminal of VEGF 165 is necessary for determining mitogenic signaling, therefore changes in this region are believed to influence its functions. The new open reading frame is termed exon 9 [42]. Unlike the other VEGF isoforms, which stimulate angiogenesis, VEGF 165b is an endogenous inhibitory form of VEGF, which decreases VEGF-

induced proliferation and migration of endothelial cells. Although it can bind to VEGFR-2 (Flk-1/KDR), VEGF 165b binding does not result in receptor phosphorylation or activation of downstream signaling pathways [42]. Since VEGF 165b may be an important player in both tumor angiogenesis as well as normal tissues, there is an urgent need to confirm the early reports by other investigators. Regulation of VEGF is under both transcriptional. Hypoxia, one of the most potent inducers of VEGF mRNA synthesis, induces a powerful transcriptional activator, hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$ , which binds to a hypoxia-responsive region on the VEGF promoter and induces gene transcription [35]. HIF-1 $\alpha$  is upregulated in breast cancer and serves as a prognostic factor. VEGF is also regulated by several growth factors and cytokines, as well as oncogenes and tumor suppressor genes [18], many of which are frequently observed in breast cancer. Much focus has centered on the role of tumor suppressor p53 in VEGF regulation since elevated levels of VEGF promote tumor progression and p53 is implicated in the molecular pathology of many solid malignancies. It has been shown that direct interaction of the p53 protein with the transcription factor Sp1 prevents transcriptional activation of the VEGF promoter in breast cancer cells [29]. Several studies have also shown that genetic alterations of tumor suppressor genes, such as p53, can lead to induction of additional factors such as HIF-1 $\alpha$ , leading to increased VEGF production and angiogenesis. However, it remains to be established how steroid receptors interact with p53 and the VEGF promoter. Elucidation of these mechanisms is essential if we are to better understand the role of p53 in the induction of angiogenically active VEGF. The post-transcriptional regulation of VEGF is a well-studied area of research. A protein known as eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) plays a major role in the translation of VEGF mRNA [42]. eIF4E has been shown to be upregulated in many tumors with an associated increase in VEGF message [4].

**VEGF Receptors.** Receptors for VEGF are members of the tyrosine kinase family and were initially identified on endothelial cells [18]. Subsequently, they have also been observed on non-endothelial cells, including epithelial and stromal cell types of breast cancers. It should be noted that VEGF receptors have been shown to function differentially [4]. There are three members of the VEGF receptor family: VEGFR-1 (Flt), VEGFR-2 (flk/KDR), and VEGFR-3 (Flt4). All three are receptor-type tyrosine kinases, which are expressed primarily, though not exclusively, by endothelial cells. The first two bind the classical VEGF (VEGF A) and the latter interacts with VEGF C and D. At present, the mitogenic actions of VEGF are thought to be mediated primarily by VEGFR-2. Several other forms of VEGF receptors have been identified, but their physiological functions have not been well established [18]. VEGFR-1 binds the ligand with a greater affinity than VEGFR-2. Since this receptor binds VEGF with high affinity and prevents VEGF-induced mitogenesis, it may represent a negative regulator of angiogenesis. Autoradiographic studies have localized these receptors to both proliferating and quiescent endothelia [4]. Gene knockout studies indicate that the two receptors exhibit different functions in vivo and several biochemical studies have shown that flk but not flt is responsible for mediating the mitogenic signal within endothelial cells. VEGF receptors have diverse biological roles, including cell proliferation, migration, vascular permeability, induction of protease activity, and in vitro angiogenesis. Recently, neuropilin, the neuronal cell guidance receptor for the semaphorin ligands, has also been identified as a VEGF receptor [18]. This receptor binds VEGF 165 specifically but because of its short intracellular domain it is unlikely to function as an independent receptor. This assumption is based on the fact that when expressed alone this receptor is unable to modulate responses to VEGF 165, but neuropilin can influence VEGF 165 binding to its other receptors. Neuropilin may thus represent a coreceptor for VEGF 165. It is interesting to note that several non-endothelial cell types express neuropilin and many breast and prostate cancer cell lines have abundant amounts of this receptor. Recently, soluble VEGF receptor 1 (sVEGFR-1) is an intrinsic negative counterpart of VEGF signaling and the ratio of sVEGFR-1 to VEGF has been shown to be a prognostic factor [4,7].

## REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 1994;
2. Antoniou A., Pharaoh P., Narod S. et al. - *Am J Hum Genet.*, 2003, v.72, p.1117-1130;
3. Bando H. - *Breast Cancer*, 2007, v.14, №2, p.163-173;
4. Banerjee S., Pancholi S., A'hern R. et al. - *Clin. Cancer Res.*, 2008, v.14, №9, p.2656-2963;
5. Beck L., D'Amore P.-FASEB J., 1997, v.11, p.365-373;
6. Carmeliet P., Jain R. - *Nature*, 2000, v.407, p.249-257;
7. Carole R., Mendelson and Daniel B. - *J Steroid Biochem Mol. Biol.*, 2006, v.102, №1-5, p.241-249;
8. Dvorak H., Brown L., Detmar M. et al. - *Amer. J of Pathology*, 1995, v.146, p.1029-1039;
9. Ellis L., Fidler I. - *Eur J Cancer*, 1996, v.32A, p.2451-2460;
10. Ferrara N., Kerbel R. - *Nature*, 2005, v.438, p.967-974;
11. Ferrara N., Davis-Smyth T. - *Endocrinology Reviews*, 1997, v.18, p.4-25;
12. Folkman J. - *Nat. Med.*, 1995, v.1, p.27-31;
13. Folkman J. - *Nature Medicine*, 1995, v.1, p.27-31;
14. Gasparini G., Toi M., Gion M. et al.

- J. Natl. Cancer Inst., 1997, v.89, p.139-147; 15.Guidi A., Schnitt S., Fischer L. et al. - Cancer, 1997, v.15, p.1945-1953; 16.Guinebretiere J., LeMonique G., Gavaille A. et al. - J of the Nat. Cancer Inst., 1994, v.86, p.635-637; 17.Harris J., Lippman M., Verounesi U. et al. - N. Engl. J. Med., 1992, v.327, p.319-328; 18.Hicklin D., Ellis L. - J of Clin. Oncology, 2005, v.23, p.1011-1027; 19.Hyder S. - Endocrine-Related Cancer, 2006, v.13, p.667-687; 20.Jennifer A., Eric P. - Breast Cancer Research, 2005, v.7, p.255-257; 21.Jensen H., Chen I., DeVault M. et al. - Science, 1982, v.218, p.293-295; 22.Kasap M., Sazci A. - J Theor Biol., 2008, v.9, p.125-132; 23.Konecny G., Pauletti G., Pegram M. et al. - J Natl Cancer Inst., 2003, v.95, №2, p.142-153; 24.Krippel P., Langsenlehner U., Samonigg H. et al. - Clin. Cancer Research, 2004, v.10, p.8752-8753; 25.Linderholm B., Lindhal T., Holmberg L. et al. - Cancer Research, 2001, v.61, p.2256-2260; 26.Lisa K., Mary A., Christopher I. - Breast Cancer Research, 2007, v.9, №1, p.1011-1021; 27.Mentlein R., Held-Feindt J. - Naturwissenschaften, 2003, v.90, p.385-394; 28.Meunier-Carpentier S., Dales J., Djemli A. et al. - Int. J of Oncology, 2005, v.26, p.977-984; 29.Milani-Mongiati J., Pouyssegur J., Pages G. - J of Biological Chemistry, 2002, v.277, p.2631-2639; 30.Miriam B., Peter F., Juergen D. et al. - Clin. Cancer Research, 2004, v.10, p.491-498; 31.Naumov G., Bender E., Zurakowski D. et al. - J of the Nat. Cancer Inst., 2006, v.98, p.316-325; 32.Nicosia R., Villaschi S. - Int. Reviews of Cytology, 1999, v.185, p.1-3; 33.Pages G., Pouyssegur J. - Cardiovascular Research, 2005, v.65, p.564-573; 34.Schindler R., Mentlein R. - J Nutr., 2006, v.136, №6, p.1477-1482; 35.Schneider B., Miller K. - J of Clin. Oncology, 2005, v.23, p.1782-1790; 36.Sledge G., Miller K. - Eur. J of Cancer, 2003, v.39, p.1668-1675; 37.Stacker S., Caesar C., Baldwin M. et al. - Nat. Med., 2001, v.7, p.186-191; 38.Thomas T., Rhodin J., Clark L. et al. - Climacteric, 2003, v.6, p.265-267; 39.Tosetti F., Ferrari N., De Flora S. et al. - FASEB J., 2002, v.16, p.2-14; 40.Veronesi U., Luini A., Galimberti V. et al. - Eur J Surg. Oncol., 1990, v.16, p.127-133; 41.Weidner N., Folkman J., Pozza F. et al. - J of the Nat. Inst. of Cancer, 1992, v.84, p.1875-1887; 42.Woolard J., Wang W., Bevan H. et al. - Cancer Research, 2004, v.64, p.7822-7835; 43.Yasushi N., Hironao Y., Masahiko T. et al. - Clin. Cancer Research, 2003, v.9, p.716-721; 44.Yazidi I., Renaud F., Laurent M. et al. - Biochimica Biophysica Acta, 1998, v.1403, p.127-140; 45.Zetter R. - Ann. Reviews in Medicine, 1998, v.49, p.407-424.

## Резюме

### АКТИВНОСТЬ ВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА ПРИ АНГИОГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Аль-Хефни Мухаммед, А.М.Эфендиев, Г.И.Азизова*

В данном обзоре рассматривается современное состояние научных данных (ВЭФР) по васкулярному эндотелиальному фактору роста. Во введении коротко описывается актуальность рака молочной железы, процесс ангиогенеза при раке молочной железы. Подробно приводится структура и функции данного ВЭФР, рецепторы к ВЭФР.

\* \* \*

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОГО И ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНОГЛОТКИ

*Д.А.Алиев, И.Г.Исаев, З.М.Гасанова*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Проблема лечения больных раком гортаноглотки все еще далека от своего разрешения и вопросам клиники, диагностики и лечения этих больных посвящено немало работ отечественных и зарубежных исследователей [1,2,4]. По данным Национального института рака США из 118 научно-исследовательских работ, посвященных изучению различных проблем опухолей головы и шеи, более 20% посвящены злокачественным новообразованиям гортаноглотки. Однако, несмотря на усилия исследователей, к сожалению, на сегодняшний день результаты терапии этой категории пациентов малоутешительны, особенно при распространенных процессах. Поиск наиболее рациональной и простой методики лечения, позволяющей добиться высокого процента излечений при минимальных осложнениях, является важной и актуальной задачей. Именно такую цель мы ставили в настоящем исследовании.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В работе нами проанализированы результаты обследования и лечения 162 больных раком гортаноглотки, Из 162 больных 123 (75,9%) были мужчины, 39 (41,1%) - женщины. Средний возраст больных составлял 57 лет и более 89,4% пациентов были старше 40 лет. Объем обследования пациентов соответствовал международным стандартам.

В результате обследования поражение глоточно-пищеводного соединения было установлено у 66 (40,8%), грушевидного синуса - 42 (25,9%), задней стенки глотки - у 54 (33,3%) пациентов. У 94 (58,0%) больных были установлены вовлечение в патологический процесс 2 и более отделов гортаноглотки. Во



всех случаях диагноз морфологически верифицирован и при этом из 162 больных у 69 (42,6%) установлен плоскоклеточный рак высокой, у 50 (30,9%) - средней и только у 16 (9,9%) - низкой степени дифференцировки.

После обследования у 16 (12,8%) больных была установлена II, 85 (64,7%) - III стадия, у 18 (13,6%) - IVA и у 13 (9,8%) - IVB стадия рака гортаноглотки. Поражение лимфатических коллекторов установлено у 101 (76,5%) пациентов, из них у 21 (15,9%) установлен N1, у 45 (34,1%) - N2 и у 35 (26,5%) - N3. Необходимо отметить, что наблюдалась прямая корреляция между символом T и N, так как при значении символа T2 метастазы в регионарных лимфатических узлах были установлены из 22 больных у 9 (40,9%), T3 - из 86 у 69 (80,2%), T4 - из 23 у 22 (95,6%) пациентов.

Больные с отдаленными метастазами злокачественного процесса (символ M1) в исследование не были включены.

Больные в зависимости от тактики лечения были распределены на 3 группы. Необходимо отметить, что группы по основным параметрам пациентов (по стадиям, локализации опухоли, морфологической структуре опухоли и др.) особо не отличались.

1 группа - группа исторического контроля (62 человек). Пациентам проводилась лучевая терапия в классическом режиме фракционирования (разовая очаговая доза 1,8-2,0 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы  $65 \pm 5$  Гр).

2 группа - где пациентам (31 человек) осуществлено лучевое лечение в ускоренном режиме фракционирования дозы облучения (разовая очаговая доза 1,6-1,8 Гр 2 раза в сутки с 4 часовым интервалом, 5 раз в неделю до суммарной дозы 40-45 Гр). После 3-4 недельного перерыва лучевая терапия продолжалась до суммарной дозы по биологическому изозэффекту  $65 \pm 5$  Гр.

3 группа - больным (69 человек) после обследования в первую неделю в течение 4 дней введен 5-фторурацил в дозе 2 Гр. Во вторую неделю начиналась лучевая терапия по программе, идентичной 2 группы. Последний день каждой недели облучение сочеталось с внутривенным введением цисплатины в дозе 15-20 мг/м<sup>2</sup>.

При планировании и осуществлении лучевой терапии мы руководствовались рекомендациями соответствующих международных организаций и в первую очередь докладами 50 (1993 год) и 62 (1999 г.) Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям (International Commission on Radiation Units and Measurements - ICRU Reports 50, 62). Как указано в этих докладах с целью достижения наибольшего терапевтического эффекта и уменьшения риска повреждения окружающих опухоли нормальных тканей при дистанционной фотонной терапии желательнее использовать многопольное облучение и гомогенность дозы была в пределах +7% и -5%.

Исходя из вышеуказанных докладов мы в зону облучения, то есть планируемого объема мишени, включали минимально возможный объем, но в то же время достаточный для воздействия на все опухолевые клетки с учетом толерантности окружающих нормальных тканей. С этой целью мы в начале лечения использовали объем мишени, превышающий размеры первично определяемой опухоли (клинический объем мишени), а в дальнейшем облучению подвергали «сокращенный» объем, содержащий более радиорезистентные клетки более высокими дозами.

Предлучевая подготовка начиналась с иммобилизации больных во время лечения. Необходимо отметить, что начиная с 2005 г. иммобилизация пациентов проводилась с использованием поливиниловых масок и стандартных валиков под шею.

В последующем проводилась дозиметрическая подготовка с использованием программы «XIO». Для гомогенного распределения дозы излучения в мишени мы руководствовались рекомендациями ICRU, где отклонения дозы должна быть выдержана в пределах 5%, а распределение в пределах 4 мм (доклад 24 ICRU, 1976 г.).

Лучевая терапия пациентам проводилась на гамматерапевтических установках РОКУС, ТЕРАГАМ. После СОД  $45 \pm 5$  Гр, облучение опухоли продолжалось с уменьшенных полей только на клинический объем мишени до СОД  $65 \pm 5\%$  Гр.

Непосредственные результаты лечения оценивались по критериям ВОЗ, 1979 г. Также изучалась 3-летняя годовая общая и безрецидивная выживаемость, продолжительность жизни пациентов, частота рецидивирования у пациентов, в результате лечения которой была достигнута полная регрессия опухоли.

Реакции и осложнения радиотерапии и химиотерапии оценивали по критериям RTOG/EORTC "Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)" и Национального рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 - CTCAE V3.0).

Для изучения общего состояния или же так называемого качества жизни пациентов мы пользовались шкалой Карновского и вопросником качества жизни, утвержденной европейской организацией по изучению и лечению рака модифицированной для пациентов злокачественными новообразованиями головы и шеи (EORTC QLQ-H&N35).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась Microsoft Excel 97 в операционной

системе Windows'98. Относительные показатели рассчитывались в % от общего количества наблюдений (P). Для каждого показателя вычислялась средняя арифметическая величина (M), средняя ошибка (m). Для определения достоверности различия сравниваемых величин использовали критерий Стьюдента (t).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Планируемой курс лучевой терапии закончили 159 больных (101 мужчина и 28 женщина) из 162 (98,1%). В 2 случаях радиотерапия была отменена в начале лечения (СОД 8 и 12 Гр соответственно) из-за кровотечения из опухоли, а в одном - при СОД 14 Гр отказа больного от продолжения лучевой терапии.

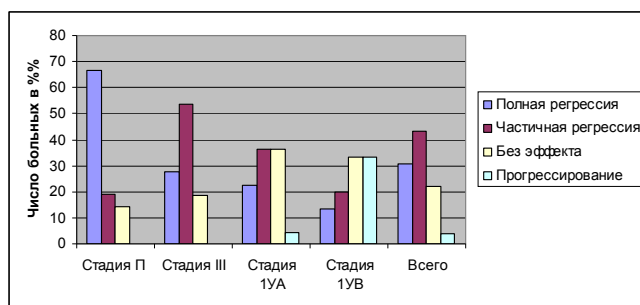
Из 159 больных раком гортаноглотки в результате лечения полная регрессия опухоли была достигнута у 49 (30,8%), частичная у 69 (43,4%) больных (таблица 1). За 3-летний период наблюдения из 159 пациентов умерли 122 (76,7%) и средняя продолжительность их жизни составила 16,6 мес., медиана - 19,6 (5-47) мес. Показатели общей и безрецидивной выживаемости соответственно составили - 1 год - 81% и 65%, 2 года - 70% и 31%, 3 года - 22,2% и 12,7%. В настоящее время живы 37 пациентов (23,2%), срок наблюдения за 12 пациентами составляет более 3 лет. Только 15 из них находятся в состоянии полной ремиссии.

Значительно лучшие результаты по сравнению с другими группами были зарегистрированы в 3 группе, где лучевая терапия в ускоренном режиме фракционирования применялась в комбинации с радиомодифицирующими агентами- фторурацил и цисплатиной: из 66 больных терапевтический эффект установлен у 58 (87,9 %), из них полный - у 26 (39,4%), частичный - у 32 (48,5%) (p<0,005). По сравнению с классическим курсом радиотерапии (1 группа) эффективность во 2 группе, где использовался ускоренный режим фракционирования дозы облучения оказалась также значительно выше (полная регрессия опухоли, соответственно, в 32,2% и 20,9% случаев; рис.1,2).

**Таблица 1. Результаты лечения больных раком гортаноглотки по группам**

| Группы   | Всего больных | Полная регрессия | Общая 3-лет. выживаемость (%) | Ср. продолж. жизни (мес.) | Умерли      |
|----------|---------------|------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------|
| 1 группа | 62            | 13 (20,9±5,2%)   | 11,3±3,8                      | 12,8±2,1                  | 59 (95,2%)  |
| 2 группа | 31            | 10 (32,2±7,7%)   | 22,5±2,7                      | 19,6±3,4                  | 24 (77,4%)  |
| 3 группа | 66            | 26 (39,4±6,0%)   | 30,3±3,6                      | 28,9±1,8                  | 48 (72,7%)  |
| Всего    | 159           | 49 (30,8±3,7%)   | 22,2±2,4                      | 16,6±4,3                  | 122 (76,7%) |

Полученные данные показывают, что имеется различие в эффективности традиционного метода (1 группа) лучевого лечения и радиотерапии в ускоренном гиперфракционном режиме дозы облучения (2 группа). Так, если в 1 группе 1 год прожили 70,9%, 2 года - 50,0%, 3 года - 11,3% пациентов, то во 2 группе эти показатели составили, соответственно, 80,6%, 74,2% и 22,5% (p<0,05). Средняя продолжительность жизни больных 1 группы составила 12,8 мес., 2 группы - 19,6 мес. В первой группе в настоящее время живы 3 пациента, из них 1 человек более 3 лет и из 3 больных 2 находятся в состоянии ремиссии (1 чел. - 11 мес., 1 чел. - 17 мес.).



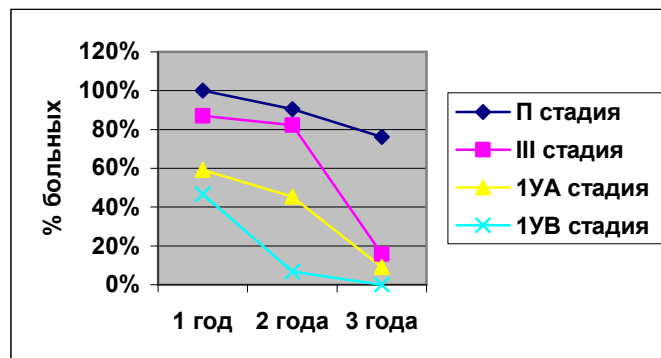
**Рис.1. Непосредственная эффективность лучевой терапии рака гортаноглотки в зависимости от стадии заболевания**

Во второй группе из 31 пациентов живы 7 человек, из них 1 (более 4 лет) находится в состоянии ремиссии. Из 7 пациентов у одного срок наблюдения не превышает 1 года, 3 - до двух

лет и 1 - более 3 лет. При использовании 5 фторурацил и цисплатины в комбинации с радиотерапией (3 группа) наблюдалось значительное улучшение эффективности лечения ( $p < 0,005$ ). В 3 группе годовая выживаемость составила 90,9%, 2-летняя - 89,4% и 3-летняя - 30,3%. В указанной группе умерли 48 больных, в настоящее время наблюдаются 18 (27,3%), из них 9 менее года, 4 - 12-24 мес., 4 - 24-36 мес. и 1 больной - более 3 лет. Из 18 пациентов 12 (66,7%) находятся в состоянии полной ремиссии. В указанной группе средняя продолжительность жизни умерших больных составляет 28,9 мес.

Анализ результатов лечения в зависимости от локализации опухоли показало следующее (рис.3): наилучшие результаты были отмечены при вовлечении в патологический процесс грушевидного синуса. Из 42 пациентов с локализацией опухоли в указанной области терапевтический эффект наблюдался у 38 человек, из них у 17 (40,5%) - полная и у 21 (50%) - частичная регрессия опухоли. Подобные результаты установлены при вовлечении в патологический процесс задней стенки глотки - полная регрессия достигнута в 37,0%, частичная - в 35,2% случаев. У больных с поражением грушевидного синуса показатели выживаемости оказались наилучшими - годовая выживаемость составила 92,8%, 2-годовая - 88,1% и 3-годовая - 42,8%. При локализации патологического процесса в грушевидном синусе из 15 пациентам 3 группы, где лучевая терапия осуществлялась в ускоренном гиперфракционном режиме в комбинации с 5 фторурацил и цисплатиной 10 человек живы более 3 лет и 7 из них в состоянии ремиссии. Следует отметить, эффективность указанного режима лечения по всем параметрам оказалась наиболее эффективной ( $< 0,005$ ), чем после традиционного курса лучевого лечения (1 группа) и радиотерапии в ускоренном гиперфракционном режиме без химиотерапии (2 группа).

При поражении глоточно-пищеводного соединения у 30,1% пациентов отмечена стабилизация процесса, а полный терапевтический эффект зарегистрирован только у 12 из 63 (19,0%) больных ( $p < 0,005$ ). Также значительно низкие результаты зарегистрированы при вовлечении в патологический процесс двух и более отделов гортаноглотки (полная регрессия - 15,9%, частичная - 42,5%). Из 63 больных с поражением глоточно-пищеводного соединения за период наблюдения умерли 59 (93,6%) человек, из них 26 - в первый год, 20 - во 2 и 3 - в 3 год после завершения лечения. В настоящее время живы 4 больных, из них только 1 человек в состоянии ремиссии 14 мес., а остальные 3 пациентов, соответственно, 13, 25 и 34 мес. Показатели общей годичной выживаемости для этих групп пациентов составили - 68,2%, 2-годовой - 50,8% и 3-годовой -



**Рис.2. Общая годовая выживаемость больных раком гортаноглотки по стадиям заболевания**

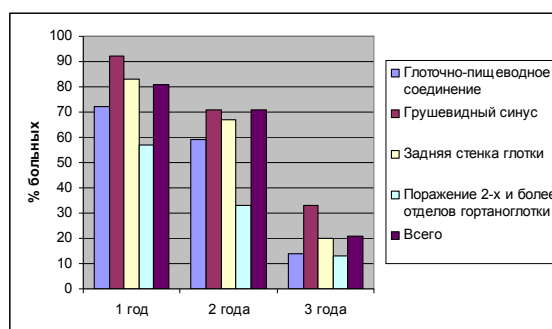
ной - 3,2%. При локализации патологического процесса в глоточно-пищеводном соединении лучшие результаты достигнуты при использовании лучевой терапии при ускоренном гиперфракционном режиме. У пациентов, которым подобная методика радиотерапии осуществлялось в комбинации с 5 фторурацил и цисплатиной наблюдалась тенденция 1 и 2-годовой выживаемости, однако эта разница оказалась статистически не достоверной ( $p > 0,05$ ).

На эффективность лучевого лечения больных раком гортаноглотки существенным образом влияла макроскопическая форма роста опухоли. Из 85 пациентов с экзофитной формой роста опухоли у 78 (91,8%) был зарегистрирован терапевтический эффект, из них у 32 (37,6%) - полный, у 46 (54,1%) - частичный. При эндофитной форме роста эффект радиотерапии существен-

ным образом оказался ниже - полная регрессия установлена у 21,4% и частичная - 28,6% пациентов ( $p < 0,005$ ), а у 14,3% пациентов на фоне лечения отмечено прогрессирование патологического процесса. У пациентов со смешанной формой роста патологического процесса по сравнению с экзофитной формой роста также наблюдались значительные низкие результаты - полная регрессия была зарегистрирована у 23,9%, частичная - у 43,4% пациентов ( $p < 0,005$ ). Для 30 больных с эндофитной формой и 44 человек смешанной формой роста новообразования 3-летней выживаемость соответственно, составила 10,0% и 9,1%. Этот же показатель при экзофитной форме роста составил 31,8% ( $p < 0,005$ ).

Прямая корреляция между эффективности радиотерапии прослеживалось при изучение результатов в зависимости от стадии заболевания. При II стадии заболевания полная регрессия опухоли была зарегистрирована значительно больше (66,7%), чем при III-IV стадиях (27,7%, 22,7% и 13,3%, соответственно;  $p < 0,005$ ). В то же время у больных с IVB стадией эффективность лучевой терапии по сравнению с другими существенным образом оказалось хуже (общий эффект 33,3%, полный - 13,3%, частичный - 20,0%). Показатели годовой выживаемости больных раком гортаноглотки наилучшими оказались при II стадии заболевания: для 21 пациентов с указанной стадией заболевания 3-летняя выживаемость равнялась 52,4%. Эти же показатели при III, IVA и IVB стадиях, соответственно, составили 19,8%, 9,1% и 6,7%. Следует отметить, что сила влияния этого фактора - стадии заболевания на отдаленные результаты существенным образом влияла методика лечения. Несмотря на небольшое число пациентов, во всех случаях при использовании ускоренного гиперфракционного курса облучения в комбинации 5 фторурацилом и цисплатиной эффективность лечения оказалось лучше, чем других методик лечения. При III стадии в 3 группе показатель трехлетней выживаемости составила 30,9%, во 2 группе - 23,5% и в 1 группе - 7,1%.

Нами проанализированы отдаленные результаты лечения больных раком гортаноглотки в зависимости от степени регрессии опухоли, установленной по окончанию лечения. При этом выявлена прямая корреляция между степенью регрессии опухоли и длительности жизни пациентов. Так, при полной регрессии трехлетняя выживаемость оказалась 69,4%, средняя продолжительность жизни умерших больных 26 месяцев. Из 110 больных, у которых в результате лечения была достигнута частичная регрессия, или же отсутствие эффекта или прогрессирование на фоне лечения никто три года не прожили. Из них 16 умерли в 1 год наблюдения, 44 - второй



**Рис.3. Общая годовая выживаемость больных раком гортаноглотки в зависимости от локализации опухоли**

год, а остальные - третий год наблюдения.

Для остальных пациентов, у которых в результате лечения была достигнута частичная регрессия, или имело место стабилизация процесса или прогрессирование на фоне лечения основной причиной смерти явилось рост первичной опухоли, метастазы в регионарные лимфатические узлы и связанные с этим осложнения. Из этих 49 больных с полной регрессией опухоли после завершения лечения у 34 (69,3%) были установлены рецидивы заболевания. В 12,2% случаев рецидивы диагностированы в лимфатических узлах, в 40,8% - в гортаноглотке и в 16,3% наблюдениях одновременно в лимфатических узлах и в первичной опухоли. Следует отметить, что за период наблюдения рецидивы в 3 группе были диагностированы значительно меньше, чем в остальных группах ( $p < 0,005$ ).

Частота и выраженность побочных явлений лучевого лечения нами проанализирована у больных, гамма-терапия которым осуществлялась в самостоятельном варианте (1 группа - 62 больных, классический режим облучения, 2 группа - 21, лучевая терапия в ускоренном режиме фракционирования дозы) и в комбинации с фторурацилом и цисплатиной (3 группа - 69). Через 1 месяц после завершения планируемого лечения больные подвергались контрольному клинико-инструментальному обследованию. У больных раком гортаноглотки на фоне гамма-терапии развиваются конституциональные симптомы (классификация СТСАЕ, v3 2006) - общая лучевая реакция с симптомами расстройства деятельности нервной системы (усталость, повышенная раздражительность, плаксивость, нарушения сна, апатия, головные боли, усиленная потливость и др.). Эти явления могут появляться в различные сроки и с разной интенсивностью при одинаковых условиях лучевого воздействия, что свидетельствует о различной индивидуальной чувствительности больных и о роли исходного функционального состояния организма. В 1-2 группах, где пациентам облучение опухоли проводилось в самостоятельном варианте, эти реакции встречались из 83 больных у 50,6%. На фоне лучевого лечения в классическом режиме фракционирования конституциональные симптомы установлены в 29,0%, при ускоренном гиперфракционном режиме облучения в 66,7% случаев.

Для определения степени влияния фторурацил и цисплатины на частоту и выраженность реакций, развивающихся в процессе и после лучевой терапии в ускоренном гиперфракционном режиме фракционирования дозы, мы провели сравнительный анализ между группами 1-2 и 3. В 3 группе конституциональные симптомы наблюдали у 62 из 69 (89,9%) больных, из них у 82,6% 3 степени тяжести, то есть значительно больше, чем после только лучевой терапии. У пациентов отмечались побочные эффекты в виде вялости, повышенной раздражительности, чувства тяжести в голове, головные боли, апатии. Указанные явления купировались с назначением симптоматической терапии и не препятствовали продолжению лучевой терапии.

Лучевая реакция со стороны кожных покровов выражалась в развитии в полях облучения при дозе  $40,0 \pm 5,0$  Гр (ВДФ  $70 \pm 10$  ед) эпидермитов различной степени тяжести. Однако по завершению радиотерапии у всех пациентов наблюдались лучевые эпидермиты: в первой группе в 8,1% случаев 1-й, 51,6% - 2-й и в 40,3% случаев 3 степени тяжести. Эти же показатели для пациентов 2 группы составили у 23,8% больных 2-й и 76,2% 3-й степени тяжести. В 3 группе, где лучевая терапия в ускоренном гиперфракционном режиме дозы осуществлялась в комбинации с химиопрепаратами 2 и 3 степени эпидермиты встречались, соответственно, в 36,2% и 73,8% случаев. Таким образом, при проведении лучевой терапии в ускоренном режиме фракционирования дозы лучевые реакции кожи тяжелой степени развивались значительно чаще, чем после классического курса радиотерапии. Использование противоопухолевых препаратов на частоту и тяжесть появления постлучевых эпидермитов существенным образом не влияли. Данный факт, по-видимому, связан с поглащением высокой дозы энергии ионизирующего излучения в более короткие сроки.

При проведении лучевой терапии наиболее часто развиваются лучевые реакции со стороны слизистой глотки, гортани и шейного отдела пищевода, поскольку доза ионизирующего излучения на нормальную слизистую велика – аналогична дозе на опухоль. В 1 группе мукозиты 2-й степени наблюдали у 25,8%, 3-й степени - у 74,2% пациентов. Подобные реакции наблюдались также и в 3 группе. Таким образом, во 2 и 3 группах мукозиты 3-й степени встречались значительно чаще - у 90,5% и 88,4% больных, соответственно, что по сравнению с 1 группой достоверно выше ( $p < 0,05$ ).

Во время лечения со стороны гортани у всех пациентов при дозе 40-45 Гр появлялись признаки ларингита 1 степени. Однако, по окончании радиотерапии симптомы 4 степени ларингита встречались: в 1 группе - 11,3%, во 2 группе - 19,1% и 3 группе - у 17,4% пациентов ( $p > 0,05$ ). Не установлена частота проявления радиационного ларингита 3 степени. Проведение симптоматической терапии позволяло купировать явления ларингита и успешно завершить запланированный курс радиотерапии.

Как известно, ткани слюнной железы считаются относительно радиорезистентными. Однако анализ данных результатов радиотерапии показывает, что ткань железы остро реагирует на воздействие ионизирующего излучения. При облучении слюнной железы в дозе более 70 Гр происходит дегенерация ацинарного эпителия и развитие внутритканевого фиброза, что в свою

очередь приводит к тяжелым последствиям. Пострадиационная ксеростомия 1 степени тяжести - небольшая сухость во рту, незначительная вязкая слюна, изменение вкуса, чувство металлического привкуса в 1 группе наблюдалась у 3,2%, во 2 - 4,8% и в 3 - 13,0% больных.

Следует отметить, что изменения со стороны периферической крови были нестойкими. При склонности к лейкопении пациентам назначали симптоматическое лечение. Поскольку у всех больных с умеренной лейкоцитопенией тенденция к дальнейшему снижению числа лейкоцитов отсутствовала, им лучевую терапию не прерывали.

В отдаленные сроки после лечения постлучевые изменения со стороны подкожной клетчатки шейно-надключичной области различной степени тяжести - небольшое уплотнение и потеря подкожной клетчатки, умеренный бессимптомный фиброз, небольшая полевая контрактура (меньше 10%) или выраженный фиброз и потеря подкожной клетчатки, контрактуры более 10%, встречались более чем у 50% пациентов. В 3 группе побочный эффект радиотерапии средней и тяжелой степени встречался значительно чаще, чем в остальных группах.

Изучение частоты и выраженности постлучевых осложнений со стороны глотки, гортани и шейного отдела пищевода с использованием инструментальных методов обследования указывает на характерную картину состояния этих органов, которые не зависят от применявшейся методики лечения. Это различной степени рубцовое сужение, атрофия слизистой оболочки. Частота и выраженность лучевых реакций и осложнений не зависела от методов фракционирования дозы облучения и использования противоопухолевых препаратов.

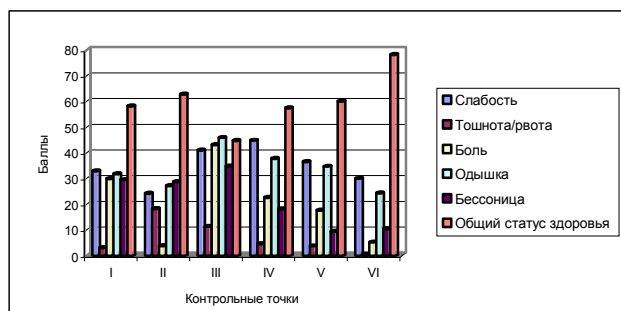
Для изучения общего состояния и качества жизни пациентов мы пользовались известной шкалой Карновского и вопросником качества жизни, утвержденного европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC QLQ-C30, version 3.0) модифицированной для пациентов злокачественными новообразованиями головы-шеи (78 больных, EORTC QLQ-H&N35).

До начала лечения медиана общего состояния этих пациентов по шкале Карновского была равна 50 (40-90). Показатели общего состояния и качества жизни после завершения лечения изучали у 49 из 159 больных раком гортаноглотки, у которых была достигнута полная регрессия опухоли. Через 3-9 мес. после завершения радиотерапии в общем состоянии пациентов из-за остаточных явлений лучевой реакции со стороны слизистой гортани отмечалось незначительное улучшение. Однако, через 9 мес. наблюдалось значительное улучшение общего состояния больных раком гортаноглотки. В то же время, в отдаленные сроки после завершения лучевого лечения в состоянии пациентов раком гортаноглотки наблюдались некоторые симптомы лучевой реакции (сухость во рту, вязкость слюны, кашель и т.д.), что выражались на общем состоянии пациентов (рис.4,5).

Низкий уровень общего статуса здоровья до начала лечения был обусловлен симптоматикой основного заболевания и составил  $58,2 \pm 8,2\%$  в 1-2 группах и  $59,3 \pm 8,6\%$  в 3 группе.

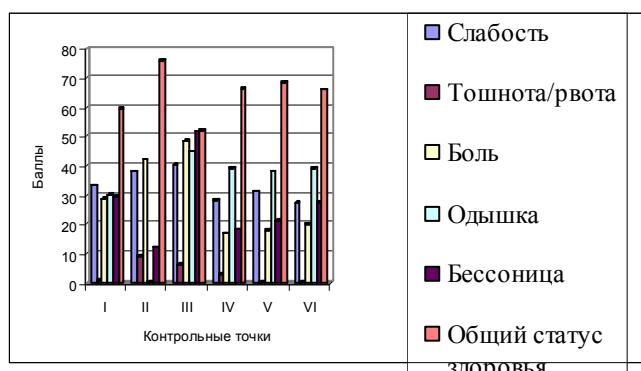
Через 1 мес. после завершения лечения отмечено уменьшение функциональных показателей: физического, ролевого, эмоционального и познавательного функционирования, что связано с развитием реакций на проводимой терапии. Социальное функционирование снизилось с  $75,6 \pm 1,2\%$  до  $56,7 \pm 1,2\%$ , что может свидетельствовать о дезадаптации больного вследствие длительного пребывания в стационаре и проведения курсов химиотерапии. Определяемое ухудшение показателей общего статуса здоровья, физического, ролевого, эмоционального и познавательного функционирования напрямую коррелирует с динамикой развитием реакций и осложнений на проводимой терапии. Уменьшение основных симптомов заболевания вследствие проводимого лечения произошло вследствие восстановления акта глотания. Уровень боли остается, по-прежнему, высоким и составляет  $88,9 \pm 7,6\%$ . Проведение лучевого лечения в комбинации с химиотерапией сопровождалось гастроинтестинальными расстройствами и регистрировалось как статистически значимое увеличение показателя тошнота/рвота с  $2,1 \pm 2,0\%$  до  $16,2 \pm 6,4\%$  ( $p < 0,05$ ). В данный период наблюдения общий статус здоровья был на уровне  $62,8 \pm 8,1\%$ .

Через год после проведенного лечения у больных 1-2 группы наблюдается положительная динамика, выражающаяся в увеличении физического функционирования – до  $73,1 \pm 7,3\%$ , ролевого –  $77,4 \pm 6,9\%$ , эмоционального –  $87,2 \pm 5,3\%$ , познавательного –  $89,1 \pm 5,9\%$  и социального –  $74,9 \pm 7,2\%$ . В 3 группе – физическое, познавательное и социальное функционирование состави-



**Рис.4. Симптоматические шкалы у больных гортаноглотки, получивших лучевое лечение - 1 и 2 группы (EORTC QLQ-C30, H&N35)**

до  $63,7 \pm 8,4\%$ ,  $78,8 \pm 7,1\%$  и  $72,7 \pm 7,8\%$ , соответственно. Несмотря на повышение ролевого и эмоционального функционирования в контрольной группе  $74,3 \pm 7,6\%$  и  $83,3 \pm 6,4\%$ , эти показатели остаются более низкими по сравнению с основной группой, но статистической достоверности не получено ( $p > 0,05$ ). Познавательное функционирование в основной группе и физическое функционирование в контрольной группе были статистически значимо различимы по сравнению с исходными показателями (I контрольная точка;  $p < 0,05$ ).



**Рис.5. Симптоматические шкалы у больных раком гортаноглотки, получивших только комплексное лечение - 3 группа (EORTC QLQ-C30, H&N35)**

Изучение причин неудач лечения больных 159 больных раком гортаноглотки показало следующее. Для 110 пациентов, у которых в результате лечения была достигнута частичная регрессия, или имела место стабилизация процесса или прогрессирование на фоне лечения основной причиной смерти явилось рост первичной опухоли, метастазы в регионарные лимфатические узлы и связанные с этим осложнения. В таблице 2 представлены данные, показывающее ре-

**Таблица 2. Частота и характер рецидивирования рака гортаноглотки у больных с полной резорбцией опухоли**

| Группы (полной регрессия) | Рецидивы в облученных участках |                     |                       | Отдален. метастаз | Всего           |
|---------------------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|
|                           | В л/у                          | В первичной опухоли | В л/у+первич. опухоли |                   |                 |
| 1 группа (13)             | 1 (7,7%)                       | 7 (53,8%)           | 3 (23,1%)             | -                 | 11 (84,6±10,0%) |
| 2 группа (10)             | 3 (30,0%)                      | 3 (30,0%)           | 3 (30,0%)             | -                 | 9 (90,0±9,5%)   |
| 3 группа (26)             | 2 (7,7%)                       | 10 (38,5%)          | 2 (7,7%)              | -                 | 14 (53,8±9,8%)  |
| Всего (49)                | 6 (12,2±4,7%)                  | 20 (40,8±7,0%)      | 8 (16,3±7,0%)         |                   | 34 (69,3±6,6%)  |

зультаты наблюдения за 49 пациентами, у которых в результате лечения была достигнута полная ремиссия. Из этих 49 больных у 69,3% были установлены рецидивы заболевания. В 12,2% случаев рецидивы диагностированы в лимфатических узлах, в 40,8% - в гортаноглотке и в 16,3% - одновременно в лимфатических узлах и первичной опухоли. Наличие отдаленных метастазов нами не было выявлено. Средняя продолжительность для этих 34 пациентов составила 28,6 мес. Следует отметить, что за период наблюдения рецидивы в 3 группе были диагностированы значительно меньше, чем в остальных группах ( $p < 0,005$ ).

В заключение следует отметить, что полученные нами данные полностью согласуются с литературными данными, о том, что одновременное применение лучевой терапии в ускоренном гиперфракционном режиме облучения и противоопухолевых препаратов при лечении больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи и данный метод позволяет достичь общего ответа более 75-80% пациентов [3,5]. Сопоставление и анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения, токсических проявлений и качество жизни больных показали, что разработанная нами методика лучевой терапии и одновременная химиотерапия при лечении больных плоскоклеточным раком гортаноглотки демонстрирует достаточно высокую эффективность при хорошей переносимости. Кроме того, одновременная химиолучевая терапия по своей эффективности не уступает результатам других исследователей, использующих хирургический, комбинированный и другие методы терапии не вызывая при этом функциональных и косметических нарушений, что позволяет считать ее наиболее рациональным методом лечения довольно тяжелой по течению и прогнозу группы больных раком гортаноглотки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1.Бойков В.П., Гладиллина И.А., Павлюк Д.Ю. и др. - *Практ. Онкология*, 2003, т.4, №1, с.51–55; 2.Andrades P., Pehler S., Vaanano C. et al. – *Laryngoscope*, 2008, v.118, №7, p.1157-1163; 3.Barbaro M., Rispoli G., Diaferia F. et al. - *Chir.*, 2008, v.29, №3, p.74-78; 4.Fu K., Pajak T., Trotti A. et al. – *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, v.48, p.7–16; 5.Mochiki M., Sugawara M., Nibu K. et al. - *Acta Otolaryngol.*, 2007, v.559, p.136-144.

\* \* \*

#### ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СТРУКТУРА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

*Р.С.Зейналов, А.Х.Керимов, Ф.А.Марданлы, А.Р.Алиев, А.А.Керимли*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Рак желудка (РЖ), оставаясь одним из первостепенных задач для современной медицины и онкологии в частности, является важнейшей социальной проблемой во многих странах мира [2]. Причиной тому являются высокие показатели заболеваемости, смертности и летальности, чему свидетельствуют приводимые ВОЗ данные [6,7].

За последние годы отмечается стабилизация, и даже некоторое снижение стабильно возрасставших статистических параметров по РЖ. Но, несмотря на это, остающиеся высокими показатели заболеваемости (около одного миллиона первичных случаев) и смертности (около 650.000 случаев) от изучаемой патологии указывают на всестороннюю важность рассматриваемого вопроса [4].

РЖ занимает второе ранговое место в структуре всей онкологической заболеваемости и смертности [3,5]. Аналогичная ситуация наблюдается и в Азербайджанской Республике [1]. Данное обстоятельство обуславливает важность детального рассмотрения статистических показателей, характеризующих структуру распространенности РЖ в нашей стране.

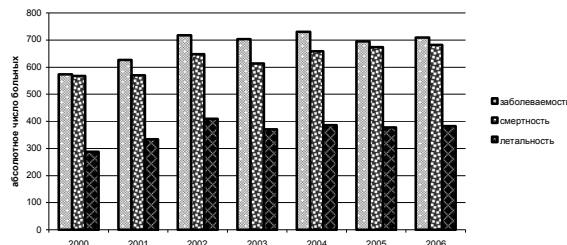
Изучены различные эпидемиологические параметры РЖ в отдельных регионах страны. На основании полученных данных проведен сравнительный анализ показателей заболеваемости и смертности от РЖ в Азербайджанской Республике в целом, а также изучена их динамика.

В основу исследования легли данные, собранные из историй болезней пациентов, находившихся на стационарном обследовании и лечении в Национальном центре онкологии с верифицированным диагнозом РЖ с 1996 по 2006 гг. включительно, а также информация, полученная из Отдела статистики МЗ АР и Центрального статистического управления АР. В общей слож-



ности в настоящую работу включен 901 больной. Сравнительный анализ эпидемиологических данных производился между населением пяти условных регионов Республики, выделенных по экономико-географическим параметрам. Ими оказались: Нахичеванская АР, Северо-Западный, Северо-Восточный, Центральный и Южный административно-территориальные регионы.

В целом по Республике за последние 5 лет отмечается стабилизация ранее прогрессивно увеличивавшихся абсолютных показателей заболеваемости, смертности и летальности (рис.1).



**Рис.1. Динамика показателей заболеваемости, смертности и летальности рака желудка в Азербайджанской Республике**

Но, в то же время, необходимо отметить, что удельный вес РЖ в общей структуре онкологической заболеваемости в стране весьма высок и составляет свыше десятой части среди всех злокачественных нозологических форм (экстенсивный показатель равен 11,3%).

Ниже (табл.1) приведена сравнительная характеристика показателей заболеваемости наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований в Азербайджанской Республике.

**Таблица 1. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике**

| Нозологические формы                           | Общее число больных |      |      | Интенсивный показатель |      |      | Экстенсивный показатель |      |      |
|--|---------------------|------|------|------------------------|------|------|-------------------------|------|------|
|  | м                   | ж    | Σ    | м                      | ж    | Σ    | м                       | ж    | Σ    |
| Рак молочной железы                            | -                   | 946  | 946  | -                      | 11,2 | 1,2  | -                       | 15,4 | 15,4 |
| Рак легкого                                    | 634                 | 114  | 748  | 15,3                   | 2,7  | 8,9  | 20,7                    | 3,7  | 12,2 |
| Рак желудка                                    | 467                 | 228  | 695  | 11,2                   | 5,3  | 8,2  | 15,3                    | 7,4  | 11,3 |
| Колоректальный рак                             | 229                 | 216  | 445  | 5,5                    | 5,0  | 5,3  | 7,5                     | 7,0  | 7,2  |
| Новообразования кожи                           | 157                 | 138  | 295  | 3,8                    | 3,2  | 3,5  | 5,1                     | 4,5  | 4,8  |
| Рак пищевода                                   | 164                 | 119  | 283  | 3,9                    | 2,8  | 3,4  | 5,4                     | 3,9  | 4,6  |
| Злокачественные лимфомы                        | 170                 | 113  | 283  | 4,1                    | 2,6  | 3,4  | 5,6                     | 3,7  | 4,6  |
| Злокачественные опухоли костей и мягких тканей | 123                 | 103  | 226  | 2,9                    | 2,4  | 2,7  | 4,0                     | 3,3  | 3,7  |
| Рак шейки матки                                | -                   | 218  | 218  | -                      | 2,6  | 2,6  | -                       | 3,5  | 3,5  |
| ВСЕГО  | 3061                | 3087 | 6148 | 73,7                   | 72,1 | 72,9 | -                       | -    | -    |

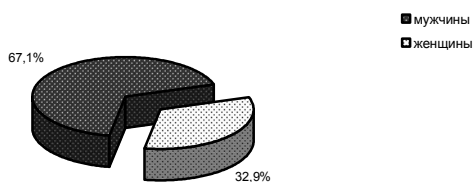
По уровню интенсивного показателя РЖ занимает третье ранговое место, уступая раку молочной железы и раку легкого.

Кроме того, если рассматривать указанный показатель среди представителей обеих полов в отдельности, то при этом выявляется, что и среди мужчин («лидер» - рак легкого), и среди женщин (первенство за раком молочной железы) РЖ и вовсе является вторым по частоте встречаемости злокачественным заболеванием.

Среди исследуемой группы преобладающее большинство больных раком желудка - 605 (67,1%) оказались лица мужского пола, а 296 (32,9%) – лица женского пола.

Распределение больных РЖ в Азербайджанской Республике по половому признаку продемонстрировано на рис.2.

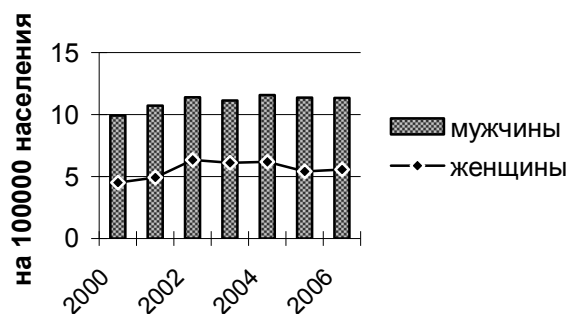
Соотношение составило 2,04:1. Причем, следует указать на то, что данное соотношение из года в год практически не изменяется.



**Рис.2. Распределение больных раком желудка в Азербайджанской Республике с учетом пола**

Необходимо отметить, что самый высокий экстенсивный показатель среди мужчин установлен в Центральном регионе Республики, где соотношение мужчин, больных РЖ, и женщин оказалось равным 2,86:1. А максимальный уровень экстенсивного показателя среди женщин выявлен в Южном регионе (соотношение составило 1,41:1).

Как известно, одним из важных критериев, характеризующих уровень заболеваемости той или иной патологией, является интенсивный показатель. Исследуя его динамическое изменение за последние годы, выясняется, что амплитуда колебания как общего по стране, так и для каждого пола в отдельности интенсивного показателя заболеваемости РЖ не столь высока. Наиболее наглядно данное обстоятельство прослеживается, начиная с 2002 г., особенно среди мужчин (рис.3).



**Рис.3. Динамика интенсивного показателя заболеваемости раком желудка**

Интенсивный показатель заболеваемости РЖ в Азербайджанской Республике составил 10,68 на 100000 населения. Для мужчин он оказался равен 14,8, а для женщин – 6,8 на 100000 населения. Среди регионов страны самый высокий уровень данного показателя установлен в Северо-восточном регионе 12,37, причем там же выявлена максимальная величина среди мужчин - 17,8 на 100000 населения. Среди женщин интенсивный показатель заболеваемости РЖ наивысшим оказался в Южном регионе и составил 9,7 на 100000 населения.

За последние пять лет смертность от всей онкологической патологии переместилась с третьего на второе место (экстенсивный показатель составил 12,28%), уступая лишь смертности от заболеваний органов системы кровообращения. Общий коэффициент смертности от всех злокачественных заболеваний составил 77,2 на 100000 населения.

На основании статистических данных, полученных из Министерства здравоохранения АР, было установлено, что смертность и летальность от рака желудка на протяжении долгих лет оставалась самой высокой в списке данных, отражающих аналогичные показатели для всех злокачественных заболеваний. Лишь в последние два года с РЖ по данным параметрам практически сравнялся рак легкого, а за последний год летальность от последнего оказалась наивысшей.

На долю пяти наиболее часто встречаемых в Азербайджанской Республике злокачественных заболеваний приходится свыше половины смертных случаев среди всей онкологической

патологии (табл.2). Экстенсивный показатель смертности от РЖ оказался наивысшим. Это означает, что доля смертных случаев от РЖ среди общей смертности от онкологической патологии является самой большой. Приведенный факт еще раз свидетельствует о важности проблемы для отечественного здравоохранения.

Общий коэффициент смертности от РЖ по Республике составил 7,99 на 100.000 населения. Наибольший уровень рассматриваемого показателя (12,90) отмечен в Северо-Восточном регионе страны, а самый низкий – в Нахичеванской АР (4,52 на 100.000 нас.).

Коэффициент летальности по Республике оказался вторым по величине (максимальный – от рака легкого) среди всех злокачественных новообразований и оказался равен 43,95%. Следует отметить, что самая высокая летальность от РЖ, как и смертность, отмечена в Северо-Восточном (56,9%), а минимальная – в Южном регионе, где она составила 15,96%.

**Таблица 2. Смертность и летальность от злокачественных новообразований в Азербайджанской Республике**

| Нозологические формы | Смертность |      | Летальность |      |
|----------------------|------------|------|-------------|------|
|                      | абс.ч.     | %    | абс.ч.      | %    |
| Рак желудка          | 740        | 16,1 | 378         | 16,7 |
| Рак легкого          | 653        | 14,2 | 391         | 17,2 |
| Рак молочной железы  | 470        | 10,2 | 159         | 7,0  |
| Колоректальный рак   | 332        | 7,2  | 140         | 6,2  |
| Рак пищевода         | 295        | 6,4  | 153         | 6,7  |
| Прочие               | 2186       | 45,9 | 1047        | 46,2 |

Анализ показателя 5-летней выживаемости среди больных раком желудка показал, что значительной разницы по данному параметру в различных регионах не выявлено (амплитуда экстенсивных показателей составила  $23,7 \pm 1,7\%$ ). В частности, самый высокий уровень установлен в Северо-Западном регионе (25,4%), а наименьший оказался в Северо-Восточном (22,0%).

В общем, по Республике рассматриваемый параметр составил 23,3%.

«Грубый» показатель 5-летней выживаемости среди всех онкологических больных по стране оказался равен 42,3%. Необходимо отметить, что удельный вес в нем аналогичного «желудочного» показателя составил 3,0%.

При распределении больных в зависимости от локализации процесса в том или ином анатомо-физиологическом отделе желудка (табл.3) установлено, что у значительной части больных диагностирован рак дистального отдела желудка (47,4%). Примечательно, что соотношение больных раком дистального отдела желудка к больным раком проксимального составило почти 3:1, что в сравнении с различными литературными данными указывает на относительно высокий уровень заболеваемости проксимальным РЖ в Азербайджане.

**Таблица 3. Распределение больных в зависимости от локализации опухолевого процесса в анатомических отделах желудка**

| Анатомические отделы желудка | Количество больных |       |
|------------------------------|--------------------|-------|
|                              | абс.ч.             | %     |
| Проксимальный                | 143                | 15,9% |
| Тело                         | 119                | 13,2% |
| Дистальный                   | 427                | 47,4% |
| Тотальное поражение          | 212                | 23,5% |

У большинства пациентов были выявлены более поздние клинико-морфологические стадии РЖ. В частности, I-II стадии были диагностированы лишь у 267 (29,6%), а III-IV стадии - у 634 (70,4%) больных (273 (30,3%) и 361 (40,1%) соответственно).

Сравнительный анализ по регионам показал, что наибольшая часть больных с относительно ранними стадиями заболевания (54,3%) выявлена в Южном регионе. В противоположность этому, поздние клинические стадии РЖ чаще других устанавливались в Нахичеванской АР - 79,2%.

Была исследована подверженность заболеванию и распространение РЖ среди лиц, относящихся к различным профессиональным группам, а также рассчитаны экстенсивные показатели для каждой из них. С этой целью больные распределены по следующим группам: рабочие, служащие, пенсионеры и неработающие.

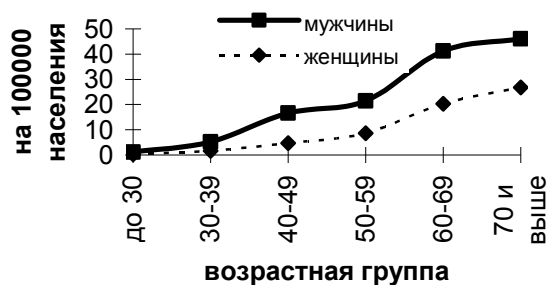
Установлено, что наибольшее число больных относилось к группе «пенсионеры», которых оказалось 329 пациентов. Экстенсивный показатель составил 36,5%. По-видимому, данное обстоятельство связано с тем, что РЖ наиболее часто диагностируется у лиц старших возрастных категорий, к которым, в основном, относятся пенсионеры. Второй по численности оказалась группа «рабочие» - 283 случая (31,4%), причем среди них лиц, работающих на промышленных предприятиях, оказалось намного больше (68,9%). Далее по мере убывания последовательность оказалась следующей: «служащие» (172 больных) и «неработающие» (117 больных), экстенсивные показатели которых составили 19,1% и 13,0% соответственно.

В большинстве регионов Республики наблюдалась аналогичная последовательность.

Динамика интенсивного показателя заболеваемости РЖ в Азербайджанской Республике с учетом возраста и пола представлена на рис.4.

Анализ интенсивного показателя заболеваемости РЖ в возрастном-половом аспекте выявил, что и среди лиц мужского пола, и среди лиц женского пола с возрастом наблюдается прогрессирующее повышение уровня данного показателя, причем своей максимальной величины и у тех, и у других он достигает в возрастной группе 70 лет и старше.

Необходимо указать на тот факт, что среди женщин с возрастом наблюдалось относительно равномерное увеличение заболеваемости, тогда как среди мужчин прослеживалось «скачко-



**Рис.4. Интенсивный показатель заболеваемости раком желудка в Азербайджанской Республике с учетом возраста и пола**

образное» возрастание. В то же время, ощутимое повышение уровня данного показателя среди обеих половых групп отмечалось после 50-59 лет (подъем заболеваемости составил 2,1 и 3,1 соответственно).

Как известно, одним из важных критериев, отражающих уровень заболеваемости, является стандартизованный показатель.

Практически во всех регионах страны данный показатель у лиц мужского пола был выше, причем, можно сказать, в каждой возрастной категории. При анализе указанного параметра в возрастном-половом аспекте прослеживалась общая тенденция, заключающаяся в том, что пик заболеваемости РЖ среди мужчин отмечался в более раннем возрастном промежутке, нежели среди женщин.

Ситуация же со стандартизованным показателем РЖ в целом по Азербайджанской Республике оказалась следующей.

Наибольший уровень заболеваемости среди мужчин отмечался среди больных в возрастной категории 60-69 лет, где он оказался равен 4,2. Среди женщин самая высокая заболеваемость РЖ установлена среди лиц в возрастной категории 70 лет и старше. Анализируя данное обстоятельство можно констатировать, что пик заболеваемости РЖ у лиц мужского пола наступает раньше, причем аналогичная картина наблюдается практически во всех регионах страны.

В таблице 4 приведены статистические данные по заболеваемости РЖ в стране.

В общем, стандартизованный показатель заболеваемости РЖ в Азербайджанской Республике для лиц мужского пола составил 15,2, что в 2,27 раза больше, чем для лиц женского пола,

**Таблица 4. Стандартизованный показатель заболеваемости раком желудка в Азербайджанской Республике**

| Возраст | Численность населения |         | Число б-х РЖ |     | Интенс. показат. |      | Общая чис. нас. | Средний стандарт | Стандарт. показат. |     |
|---------|-----------------------|---------|--------------|-----|------------------|------|-----------------|------------------|--------------------|-----|
|         | м                     | ж       | м            | ж   | м                | ж    |                 |                  | м                  | ж   |
| до 30   | 1213621               | 1261837 | 15           | 3   | 1,2              | 0,2  | 2475458         | 29342,6          | 0,4                | 0,1 |
| 30-39   | 934841                | 988527  | 49           | 16  | 5,2              | 1,6  | 1923368         | 22798,5          | 1,2                | 0,4 |
| 40-49   | 570999                | 594098  | 95           | 28  | 16,6             | 4,7  | 1165097         | 13810,4          | 2,3                | 0,6 |
| 50-59   | 661549                | 694587  | 142          | 60  | 21,5             | 8,6  | 1356136         | 16074,8          | 3,5                | 1,4 |
| 60-69   | 407061                | 452308  | 168          | 92  | 41,3             | 20,3 | 859369          | 10186,5          | 4,2                | 2,1 |
| 70>     | 294873                | 362092  | 136          | 97  | 46,1             | 26,8 | 656965          | 7787,3           | 3,6                | 2,1 |
| Всего   | 4082944               | 4353449 | 605          | 296 | 14,8             | 6,8  | 8436393         | 100000           | 15,2               | 6,7 |

у которых данный показатель оказался равен 6,7.

Таким образом, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями РЖ в Азербайджанской Республике занимает третье ранговое место (экстенсивный показатель составил 11,2%), а среди представителей обеих полов в отдельности – второе.

Заболеваемость среди мужчин выше, чем среди женщин (соотношение составило 2,04:1).

За последние 5 лет выявлена стабилизация ранее прогрессивно увеличивавшихся абсолютных показателей заболеваемости, смертности и летальности от РЖ.

Интенсивный показатель заболеваемости РЖ в Азербайджанской Республике составил 10,68 на 100.000 населения; для мужчин он оказался равен 14,8, а для женщин – 6,8.

Среди мужчин, и среди женщин наблюдался рост интенсивного показателя заболеваемости, причем среди мужчин это происходило более значительно.

Общий коэффициент смертности от РЖ составил 7,99 на 100.000 населения, а коэффициент летальности оказался равен 43,95%.

Локализация ракового процесса в дистальных отделах желудка диагностирована наиболее часто (в 47,4% случаев).

У большинства больных (70,4%) болезнь выявлена на более поздних - III-IV клинико-морфологических стадиях.

Наиболее подвержены заболеваемости РЖ лица, относящиеся к профессиональной группе «пенсионеры» (экстенсивный показатель составил 36,5%).

Уровень заболеваемости РЖ по величине стандартизованного показателя для лиц мужского пола составил 15,2, а для лиц женского пола - 6,7.

Среди мужчин заболеваемость достигает своего пика у лиц в возрастной категории 60-69 лет, а среди женщин – в возрастной категории 70 лет и старше.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1.Алиев Д.А., Зейналов Р.С., Марданлы Ф.А. – Азерб. ж онкологии, 2004, №2, с.3-11; 2.Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. - CA Cancer J Clin., 2006, v.56, №2, p.106-130; 3.Mortality database 1999-2003, World Health Organization, 2004, p.31-33; 4.Parkin D. - Lancet Oncol., 2001, v.9, p.533-543; 5.Parkin D., Whelan S., Ferlay J. - VIII IARC Cancer Base No7. Lyon, 2005, p.16-42; 6.The World Health Report. 2003, p.156; 7.The World Health Report. 2003, p.164.

#### S u m m a r y

#### DYNAMICS OF EPIDEMIOLOGY SIGNIFICANTS AND STRUKTURE OF DIFFUSION OF STOMACH CANCER IN AZERBAIJAN REPUBLIC

*R.Zeynalov, A.Kerimov, F.Mardanly, A.Aliev, A.Kerimli*

In structure of a case rate by malignant neoplasm in Azerbaijan Republic the stomach cancer takes the third place (11,2%), and separately among men and women - second place. Among mail SC meets often, than among female (in correlation 2,04:1). The intensive parameter of a case rate had made 10,68 on 100.000 population. General mortality coefficient proved equal 7,99 on 100.000 population, and lethal coefficient - 43,95%. Cancer trial affected more often distal parts of stomach (in 47,4% cases). At majority part of patients (70,4%) disease established on more later - III-IV clinical stages.

Persons, has relate to professional group “pensioners”, most liable to fall ill by SC. A case rate level of SC by magnitude of standardize parameter for male had made 15,2, and for female - 6,7.

\* \* \*

## ЛЕЧЕНИЕ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

*А.А.Абдуллаев, М.К.Мамедов, О.Фараджев, Н.Г.Кулиева, А.А.Керимли  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Экстранодальными лимфомами считаются новообразования, расположенные за пределами лимфоретикулярной системы, то есть в тканях, иных, чем лимфатические узлы, селезенка, печень или костный мозг. Заболевание относится к этой категории в том случае, если только один орган или орган и дренирующий его лимфатический узел вовлечены в патологический процесс.

Одной из экстранодальных локализаций лимфом является желудочно-кишечный тракт. Первичные лимфомы желудочно-кишечного тракта наиболее характерны для неходжкинских лимфом. Неходжкинские лимфомы – это форма рака, поражающего лимфоциты - клетки лимфатической ткани, расположенной во многих органах тела. Еще четверть века назад это была относительно редкая группа болезней. Однако, последние десятилетия XX столетия ознаменовались ростом заболеваемости неходжкинскими лимфомами. Частота ежегодно заболевающих лимфомами людей увеличилась вдвое. Заболеваемость этой формой рака растет на 3-7% в год, что делает ее третьей по скорости роста во всем мире. На сегодняшний период времени лимфомы находятся на пятом месте по частоте среди всех опухолей. Заболевание поражает преимущественно взрослых людей, чаще всего в возрасте 45-60 лет [5].

По данным статистических исследований США, в 2004 г. в этой стране лимфомами заболело примерно 54000 человек, из них 28500 мужчин и 25500 женщин. В настоящее время неходжкинские лимфомы имеют примерно 4,5 миллиона человек во всем мире, а ежегодная смертность от этого заболевания оценивается в 300 000 человек.

Частота поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта неодинакова и колеблется в достаточно широком параметре. В желудке лимфомы встречаются в 50-75%, в тонкой кишке реже – 20-35% случаев. Лимфомы в толстой кишке наблюдаются значительно реже, чем в иных отделах пищеварительной трубки и несравнимо реже, чем карцинома этого отдела.

При поражениях желудочно-кишечного тракта диагностика лимфом представляет большие трудности. Сложность, как диагностики, так и дифференциации лимфом желудочно-кишечного тракта, наряду с несовершенством методов исследования, обусловлена и малым числом подобных больных в общелечебной сети.

Клиническая характеристика лимфом разнообразна, так как они могут расти практически в любом органе. Течение неходжкинских лимфом также бывает разным и зависит от локализации процесса и происходящих в опухоли изменениях. В ряде случаев заболевание протекает длительно, иногда годами и десятилетиями, и даже не требуют лечения. Другие характеризуются более агрессивным течением. По клиническому течению неходжкинские лимфомы подразделяются на три категории: высоко-агрессивные, агрессивные и вялотекущие.

Многообразие визуальных проявлений различных форм лимфомы в желудке приводит к необходимости проводить дифференциальную диагностику с широким спектром заболеваний, таких как различные типы гастритов, болезнью Менетрие, неэпителиальными опухолями желудка и, конечно, раком желудка.

Наряду с исследованием показателей крови, состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, алгоритм исследования больных предусматривает выполнение контрастного рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта, ультразвуковое и компьютерно-томографическое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства и проведение соответствующего эндоскопического исследования. При эндоскопическом исследовании лимфома желудка отображается в виде гипоехогенного образования, исходящего из подслизистого слоя. При этом определяется нарушение дифференцировки слоев стенки желудка, утолщение подслизистого слоя. При объективном обследовании больных с локализацией

процесса в толстой кишке определяется опухоль или дефект наполнения. В большинстве случаев новообразование имеет вид ограниченной опухоли, выдающейся в просвет кишки.

Макроскопическая картина лимфом характеризуется полиморфизмом и различными формами проявлений. Одновременное наличие и сочетание нескольких макроскопических форм опухоли является дифференциально-диагностическим критерием отличия лимфом от другой опухолевой патологии. Так, множественные язвенные изменения могут определяться наряду с наличием полиповидных, узловых образований и участков опухолевой инфильтрации. Вследствие распространения опухоли в органах желудочно-кишечного тракта при лимфопролиферативном процессе, преимущественно по подслизистому слою, результаты морфологического исследования биопсийного материала нередко оказываются неудовлетворительными.

В этих обстоятельствах в диагностике лимфом желудочно-кишечного тракта эндоскопический метод приобретает особую значимость, так как позволяет визуально оценить характер поражения, его распространенность, выполнить прицельную биопсию из пораженного участка органа с последующим проведением морфологического и иммунологического исследований [4]. К наиболее результативным методам забора биопсийного материала следует отнести ступенчатую биопсию, эндоскопическую резекцию слизистой желудка. Одним из основных дифференциально-диагностическим критерием отличия лимфом желудочно-кишечного тракта от другой опухолевой патологии, выявляемым при эндоскопическом осмотре, является одновременное наличие в различных отделах органа опухоли и сочетание ее нескольких макроскопических форм. Следует отметить, что основным условием успешного лечения больных с лимфомами желудочно-кишечного тракта является правильная и своевременная диагностика опухолевого процесса.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В течение последнего десятилетия (1998-2007гг.) в Национальном центре онкологии Минздрава Азербайджанской Республики на лечении находилось 49 больных. Пациентов мужского пола было 34, а женщин – 15. Возраст большинства больных колебался в параметре 35-55 лет.

Клиническая симптоматика у 39 больных была весьма характерной и сопровождалась наличием общих симптомов, таких как температура, зуд, изменения со стороны крови и др. Однако, наряду с ними, как правило, больные отмечали наличие и местной симптоматики, проявлявшейся болями, диспепсией, дефеобразным стулом. В ряде случаев больные сами выявляли наличие в брюшной полости безболезненной подвижной, легко смещаемой, плотно эластической консистенции опухоли. Как правило, диагноз устанавливался на основании комплексного исследования больного. При подозрении на наличие лимфомы обязательным являлось выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки пораженного органа и проведение ступенчатой биопсии с последующим проведением иммуно-гистохимического исследования.

Для выбора эффективной тактики лечения неходжкинских лимфом необходимо точно определить не только морфологическую, но и иммунофенотипическую характеристики опухолевых клеток, что требует применения современных иммунологических и цитогенетических исследований. Это положение напрямую связано с тем, что опухоль может находиться на различных стадиях клеточной дифференцировки, а также обладать морфологической изменчивостью, свойственной всем опухолям лимфоидной ткани.

Следует отметить, что зачастую морфологическая картина лимфом может иметь сходство с низкодифференцированными формами рака более характерными для данных локализаций. Ввиду этого, при наличии макроскопической картины и клинического течения заболевания в обязательном порядке должно проводиться иммуно-гистохимическое исследование.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Из 49 пациентов у 11 было выявлено метакронное поражение желудка (9) или тонкого кишечника (2) и других органов. У 26 пациентов, наряду с локализацией процесса в желудочно-кишечном тракте (желудок – 21, тонкая кишка – 4, сигмовидная – 1), наблюдалось и поражение забрюшинных, подмышечных шейно-надключичных или паховых лимфатических узлов.

Химиотерапевтическое и лучевое лечение проводилось только после верификации диагноза лимфомы.

Из последней группы больных, состоящей из 12 пациентов, в 9 случаях было выявлено изолированное поражение нижней трети желудка, в 1 – тонкой и в 2 – толстой кишки.

От предложенного хирургического вмешательства, как первичного этапа лечения, отказался 1 больной с локализацией процесса в толстой кишке. Из оставшихся 9 больных с поражением желудка в 5 случаях хирургическое вмешательство произведено в плановом порядке, а в 4 –

в экстренном по поводу перфорации опухоли в свободную брюшную полость и диффузного перитонита.

Операция, гастропластическая дистальная резекция с формированием гофрированно-инвагинированного желудочно-тонкокишечного анастомоза, разработанная в Национальном центре онкологии Минздрава Азербайджанской Республики, выполнена всем 9 больным с изолированным поражением желудка [1]. Вскрытие брюшной полости выполнялось через верхне-срединную лапаротомию. Визуально, как правило, пораженный отдел желудка был густо инницирован сосудистыми капиллярами, за счет чего цвет серозной оболочки этого отдела был более интенсивным и отличался от цвета непораженных отделов. Стенка желудка была резко утолщена, при пальпации отмечалась ее рыхлость и тестоватая консистенция.

Клиническая картина прободения лимфомы желудка не отличалась от таковой при перфорации язвы или рака желудка. Ведущим клиническим симптомокомплексом было наличие острых постоянных не стихающих болей в животе, резкая болезненность при пальпации, сухость языка, «доскообразное» напряжение мышц передней брюшной стенки, при перкуссии – отсутствие «печеночной тупости» в правом подреберье, положительные симптомы раздражения брюшины, вынужденное положение больных с приведенными к животу согнутыми в коленях ногами. Обзорная рентгеноскопия брюшной полости выявила наличие «свободного газа», чаще локализовавшегося как в правой, так и левой подреберной областях.

Во всех случаях прободения опухоли желудка хирургическое вмешательство было произведено в течение первых 6 часов. По вскрытии брюшной полости выявлялась низкодисперсная гнойная жидкость, желудочное содержимое, тонкие пласты рыхлого гнойно-фибринозного налета. Диаметр перфорационного отверстия колебался от 3 до 10 мм.

В последнем случае, когда прободное отверстие достигало 10 мм, оно было неправильной формы с наличием радиальных разрывов стенки желудка по окружности перфорации. У 1 больного 27 лет во время лапаротомии был выявлен отрыв 2/3 по окружности желудка от двенадцатиперстной кишки. Коммуникация между желудком и двенадцатиперстной кишкой сохранялась лишь по задней стенке, непосредственно прилегавшей к поджелудочной железе. В этом случае было установлено наличие бугристо-инфильтративной лимфомы желудка.

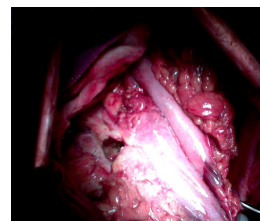
Наличие перитонита - прямое показание к интраоперационному наложению внутрибрюшного диализа двумя сквозными трубками. Методика проведения диализа была стандартной. В течение первых 3 суток проводился постоянный, а по очищению диализата в последующие 4 суток – форсированный диализ. В качестве диализного раствора использовался физиологический раствор с разведенным в нем канамицином [2,3].

Клиническая картина больных с поражением тонкой и толстой кишки характеризовалась невыраженной симптоматикой частичной кишечной непроходимости. При локализации процесса в тонкой кишке в брюшной полости пальпировалось плотное, безболезненное, подвижное образование. У больного с локализацией процесса в толстой кишке образование располагалось в ректосигмоидном отделе. Объем хирургического вмешательства при поражении тонкой кишки заключался в резекции в пределах здоровых тканей, а при локализации в ректосигмоидном отделе толстой кишки в связи с наличием кишечной непроходимости в выполнении операции Гартмана-Иноятова.

В послеоперационном периоде скончался 1 больной, у которого был выявлен отрыв 2/3 по окружности желудка от двенадцатиперстной кишки. Причиной смерти являлись прогрессирование перитонита, интоксикация.

При макроскопическом исследовании резецированного желудка в 2 случаях выявлены одиночные опухоли, в 3 – имелось по 2 опухолевых узла, а в 2 - по 3. Язвенная форма лимфомы желудка установлена у 5, а смешанная – 3 больных.

В послеоперационном периоде всем больным проведено химиотерапевтическое лечение.





На этапах комплексного лечения в послеоперационном периоде при подтвержденном диагнозе лимфомы может проводиться лучевая терапия, как правило, после курсов полихимиотерапии. Этот постулат относится к периферическим и регионарным лимфатическим узлам, забрюшинному пространству, а также лимфомам дистальных отделов толстой кишки.

На современном этапе развития онкологии лечение неходжкинских лимфом, основывается на установлении точного морфологического диагноза. Несмотря на то обстоятельство, что неходжкинские лимфомы при поражении желудочно-кишечного тракта встречаются достаточно редко, следует помнить о такой возможности. При наличии соответствующей симптоматики необходимо проводить адекватное обследование и лечение, позволяющее продлевать и сохранять жизнь пациентов. Достижение высоких результатов требует слаженной работы специалистов различных профилей, привлечения науко- и ресурсоемких технологий и, безусловно, напрямую зависит от экономической политики государства в области здравоохранения, и в частности онкологии.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1.Абдуллаев А.А. Гастропластические резекции при раке дистального отдела желудка. М. АГНО, Баку, 2006, 113с.;
- 2.Абдуллаев А.А., Ибрагимов Э.И., Мамедов А.М. - Сб.научн. тр. РОНЦ МЗ Азерб.ССР «Акт. вопр. рентгенологии, радиологии и онкологии», 1991, т.1, с.81-86; 3.Абдуллаев А.А., Ибрагимов Э.И. – Тезисы докл. юбил. научн. конф., посв. 50-летию РОНЦ Мз Азерб ССР «Успехи соврем. онкол. и мед. радиол.». Баку, 1991, с.117-118; 4.Barbosa J., Maciel J., Vale A. et al. – Eur. J Surg. Oncol., 2005, v.31, p.406–409; 5.Kelessis N., Vassilopoulos P., Tsamakidis K. et al. – Surg. Endosc., 2003, v.17, №3, p.469–474.

## S u m m a r y

### TREATMENT OF GASTROINTESTINAL NHL

*A.Abdullayev, M.Mammadov, O.Farajev, N.Kuliyeva, A.Kerimly*

To extranodal limfom are related tumor wich located without limforeticular sistem. Treatment of NHL settleon on investigation of morfology structure. Under availability corresponding simptoms will necessary adequate examination and treatment, wich permissive prolonged and preserving life of patient.

\* \* \*

## МЕТОДЫ КОНЦЕВОЙ КОЛОСТОМИИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ГАРТМАНА

*Н.Г.Новрузов*

*Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, г. Москва*

При осложненном течении рака, а также ряда других заболеваний левой половины толстой кишки от 8,8% до 63% случаев хирургическое вмешательство завершается формированием одноствольной колостомы на передней брюшной стенке [2,5].

Наличие колостомы на передней брюшной стенке значительно снижает качество жизни больного, как в медицинском, так и в социальном плане и является основной причиной инвалидности [4,9]. Такая ситуация прежде всего обусловлена появлением различных осложнений в области кишечной стомы частота которых по данным разных авторов колеблется от 5,2% до 90,9% [1,6,10,11].

В плановой хирургии сложилось положительное мнение о применении плоской забрюшинной колостомы. Разработанные методики с забрюшинным проведением кишки сопровождаются минимальным количеством осложнений [1,6,7,8].

Однако, при наличии воспалительного выпота в брюшной полости и явлений острой толстокишечной непроходимости, выбор метода формирования одноствольной колостомы остается дискутабельным.

Целью настоящей работы явилось определение оптимального выбора способа формирования концевой колостомы в экстренных условиях.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** За период с 1993 по 2006 гг. в ЦКБ №1 ОАО РЖД РФ и клиническом госпитале ГУВД г. Москвы произведено 145 операций Гартмана и ее разновидностей с наложением конечной колостомы на передней брюшной стенке различными способами. В 83,4% (121) наблюдений показанием к операции явился рак прямой и ободочной кишки, в 16,6% (24) – другие заболевания дистальных отделов толстой кишки (осложненный дивертикулез, заворот сигмовидной кишки, инвагинация сигмовидной кишки в нисходящую ободочную кишку, тромбоз в системе нижней брыжеечной артерии и травма толстой кишки).

Средний возраст пациентов составил  $64,3 \pm 11,9$  лет, но большинство из них (73,1%) были лица пожилого и старческого возраста с выраженной сопутствующей патологией. По экстренным показаниям было оперировано 114 (78,6%) человек. 31 больной были оперированы в отсроченном порядке, что составило 21,4%.

В работе использована рабочая клиническая классификация колостом предложена В.Д.Федоровым и Э.П.Рудиным в 1985 г. [8], где по способу формирования выделяют следующие виды конечных колостом: 1) с прямым проведением кишки через рану передней брюшной стенки («внутрибрюшная»); 2) с забрюшинным проведением кишки («забрюшинная»); 3) выведенная с избытком («столбиком»); 4) «плоская» колостома.

В соответствии с применявшимися в клинике методами формирования колостомы за анализируемый период были выделены 2 основные группы правомерность сравнения которых была подтверждена их сопоставлением не только по полу, возрасту, нозологическим формам основных заболеваний и их осложнениям, но и по объему хирургического пособия.

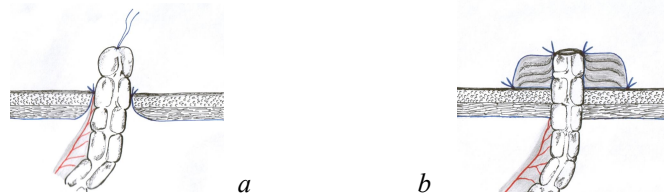
В 1 группу (группа сравнения) включено 72 больных, которым на заключительном этапе операции после удаления пораженного сегмента кишки накладывали колостому по классической общепринятой методике («внутрибрюшная столбиком»). При этом брюшина подшивалась к краю кожи отдельными швами и этими же нитями кишка фиксировалась к передней брюшной стенке (рис. 1а).

Во 2 группу (основная группа) вошли 73 (50,3%) больных. Для выбора наиболее оптимального варианта в основной группе использовались различные методы наложения конечной кишечной стомы.

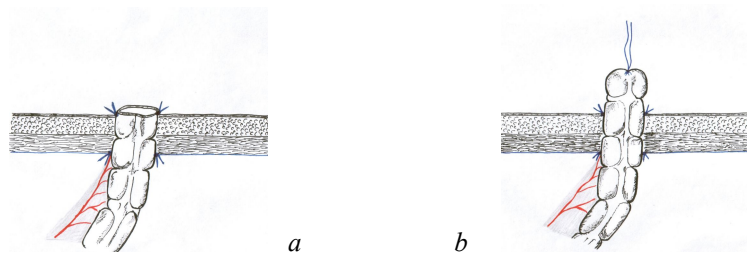
У 44 (60,3%) пациентов основной группы при выведении кишки на переднюю брюшную стенку использован проводник Рудина-Миронова [6]. При этом длинными провизорными лигатурными швами оральный конец сигмовидной кишки с ее брыжейкой подтягивается и фиксируется в полости проводника. После чего со стороны брюшной полости коническим рабочим концом проводника производится продавливание всех слоев передней брюшной стенки. Над выпячиванием устройства циркулярно иссекается кожа, апоневроз наружной косой мышцы крестообразно рассекается, мышцы тупо расслаиваются.

После выведения проксимальной культи на переднюю брюшную стенку аппарат снимается, выведенная кишка со стороны брюшной полости отдельными узловыми швами подшивается к париетальной брюшине, а с наружной стороны к коже (рис. 2а,б).

При этом в 25 (34,2%) случаях наложена «внутрибрюшная плоская», в 19 (26,0%) – «внутрибрюшная столбиком» колостома.



**Рис.1. а) Схема формирования конечной колостомы «столбиком» по общепринятой методике; б) схематическое изображение формирования бесшовной колостомы по Н.Н. Каншину**



**Рис.2. Схематическое изображение сформированной конечной колостомы: а) «плоской»; б) «столбиком»**

У 18 пациентов основной группы колостома «внутрибрюшная столбиком» сформирована по бесшовной методике Н.Н.Каншина [3] (рис.1*b*). Суть операции заключалась в выведении кишки на переднюю брюшную стенку и фиксирование ее к марлевому валику без подшивания к коже.

У 11 больных основной группы на завершающем этапе операции колостома наложена на уровне кожи с забрюшинным расположением выведенной кишки («забрюшинная плоская»). Для этого формируется забрюшинный канал, с отслаиванием париетальной брюшины от боковой и передней брюшной стенки до предварительно намеченной на коже проекции отверстия для колостомы. Брыжейку и жировые подвески выведенной кишки со стороны брюшной полости фиксировали к брюшине у начала забрюшинного туннеля, а с наружной стороны к коже.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Для единого подхода к анализу параколостомических осложнений использовалась классификация, предложенная В.Д.Федоровым и Э.П.Рудиным в 1985 г. [8].

В группе сравнения концевая колостома была сформирована столбиком по общепринятой методике и как показал наш опыт, сопровождалась большим числом ранних осложнений, частота которых составила 26,4% (19 из 72 оперированных).

Данные о частоте и структуре ранних параколостомических осложнений в группах, представлены в таблице.

**Таблица. Частота ранних параколостомических осложнений в двух группах**

| Параколостомические осложнения | Группа сравнения<br>(n = 72) |          | Основная группа<br>(n = 73) |         |
|--------------------------------|------------------------------|----------|-----------------------------|---------|
|                                | абс                          | %        | абс                         | %       |
| Некроз кишки                   | 5                            | 6,9      | 1                           | 1,4     |
| Ретракция кишки                | 4                            | 5,6      | 1                           | 1,4     |
| Нагноение                      | 5                            | 6,9      | 1                           | 1,4     |
| Абсцесс и флегмона             | 3                            | 4,2      | -                           | -       |
| Эвентрация в области колостомы | 2                            | 2,8      | -                           | -       |
| Всего                          | 19                           | 26,4±5,2 | 3                           | 4,1±2,3 |

Как следует из таблицы, в раннем послеоперационном периоде среди больных группы сравнения в 5 наблюдениях имелось поверхностное нагноение в зоне швов, фиксирующих кишку к краям кожи, в 3 - абсцесс подкожной клетчатки около стомы, в 5 - некроз выведенной кишки и в 4 - ретракция. Последовательность таких осложнений, как некроз и ретракция (с миграцией стомы в брюшную полость) в 3 случаях привела к разлитому перитониту, который потребовал выполнения повторных хирургических вмешательств с последующим летальным исходом. Еще у 1 больного прорвавшийся в брюшную полость параколостомический абсцесс явился причиной развития гнойного разлитого перитонита. В 2 случаях отметили эвентрации в области колостомы.

Учитывая это обстоятельство, для выбора наиболее оптимального варианта в основной группе больных использовались различные методы наложения концевой кишечной стомы.

В основной группе в ближайшем послеоперационном периоде параколостомические осложнения наблюдались в 4,1% случаев (табл.).

Анализируя частоту осложнений со стороны кишечной стомы при различных методах ее наложения, было отмечено, что наибольший процент параколостомических осложнений наблюдался у больных с забрюшинной плоской колостомой: из 11 оперированных осложнения были у 1 (9,1%) в виде частичного некроза выведенной кишки. Данный метод колостомии использовался у пациентов раком толстой кишки, осложненным перифокальной воспалительной инфильтрацией. Все оперативные вмешательства производились в отсроченном порядке после разрешения явлений острой толстокишечной непроходимости.

Небольшое число наблюдений больных с «забрюшинной колостомой» не позволяет нам делать определенных аргументированных заключений. При выполнении хирургического вмешательства в условиях ургентной хирургии: при наличии перифокального воспалительного инфильтрата, инфицированного выпота в брюшной полости и явлений острой толстокишечной непроходимости, наложение этого вида колостомы вызывает большие возражения из-за опасности загрязнения забрюшинной клетчатки.

На общем фоне низкого процента (4,1%) осложнений в области колостомы в основной группе по сравнению с контрольной, при всех видах ее формирования, наименьшее количество осложнений (4,5%) наблюдалось в группе больных, которым накладывали «внутрибрюшные плоские» колостомы с применением проводника Э.П.Рудина и А.С.Миронова при выведении кишки на переднюю брюшную стенку.

При формировании искусственного заднего прохода мы данный аппарат использовали в 44 случаях. Из них у 25 стому накладывали на уровне кожи. В раннем послеоперационном периоде у этой группы больных у 1 (4%) пациента наблюдали частичную ретракцию плоской колостомы до уровня апоневроза.

Почти аналогичные данные получены у больных, которым после выведения кишки, погруженную в проводник на переднюю брюшную стенку, стому формировали с избытком; из 19 пациентов, оперированных таким путем, в ближайшем послеоперационном периоде у 1 (5,3%) развилось осложнение, связанное со стомой, в виде нагноения подкожной клетчатки.

Использование данного устройства позволяло исключить травму мягких тканей передней брюшной стенки и брыжеечного края толстой кишки при выведении ее на переднюю брюшную стенку. Полное помещение проксимальной культи в полости проводника сводило к минимуму контакт выводимого участка кишки с тканями раневого канала и тем самым предохраняло их от инфицирования.

Для профилактики гнойных параколостомических осложнений у 18 пациентов использовалась методика бесшовной колостомии по Н.Н.Каншину. Несмотря на наличие инфицированного выпота в брюшной полости и явлений толстокишечной непроходимости у этой группы больных в раннем послеоперационном периоде со стороны кишечной стомы осложнения не наблюдались. Марлевый валик удаляли после срастания выведенной кишки с брюшной стенкой. Этот метод колостомии выделяется своей простотой по технике выполнения и высокой эффективностью в условиях перитонита и кишечной непроходимости.

В основной группе больных за счет применения новых методов формирования концевой кишечной стомы число параколостомических осложнений снизилось – с 26,4% в группе сравнения до 4,1% больных в основной группе ( $P < 0,05$ ). Таким образом, в основной группе больных результаты колостомии были достоверно улучшены.

Если в группе сравнения присутствовал весь спектр осложнений, то в основной группе он не только уменьшился в количественном отношении, но и такие осложнения, как абсцесс и эвентрация полностью отсутствовали.

На основании полученных данных можно с уверенностью сделать заключение о том, что основным фактором, влияющим на частоту параколостомических осложнений, является способ формирования кишечной стомы.

Таким образом, наибольшее число ранних осложнений в области кишечной стомы (26,4%) наблюдается после стандартной (классической) методики колостомии с избытком («внутрибрюшная столбиком»). Применение проводника Рудина-Миронова при формировании кишечной стомы, наложение «забрюшинной плоской» колостомы и бесшовной колостомы по Н.Н.Каншину по сравнению с общепринятым методом колостомии позволяет снизить процент ранних параколостомических осложнений в 6 раз (с 26,4% до 4,1%).

## ЛИТЕРАТУРА

- 1.Еропкин П.В., Царьков П.В., Калашников В.Н. и др. – Хирургия, 2001, №1, с.15-18; 2.Зиневич В.П., Бабкин В.Я. – Вестник хирургии им.И.И.Грекова, 1991, №2, с.127-131; 3.Каншин Н.Н. Несформированные кишечные свищи и гнойный перитонит (хирургическое лечение). М.: Профиль, 2007, 160с.; 4.Мумладзе Р.Б., Васильев И.Т., Булатов Н.Н. и др. - Тезисы докл. 2 конгр. московских хирургов. М.: ГЕОС, 2007, с.44-45; 5.Пахомова Г.В., Подловченко Т.Г. – Хирургия, 2003, №12, с.63–65; 6.Рудин Э.П., Андреев В.Г., Миронов А.С. - Проблемы колопроктологии. М., вып.18, 2002, с.198-202; 7.Топузов Э.Г. и др. - Сб. науч. тр. СПб., 1995, с.155; 8.Федоров В.Д., Рудин Э.П. – Хирургия, 1985, №4, с.114-117; 9.Шулутко А.М., Моисеев А.Ю., Зубцов В.Ю. – Хирургия, 2000, №2, с.14-16; 10. John J. Park, Alberto Del Pino, Charles P. Orsay et al. - Dis. Colon. Rectum., 1999, v.42, №12, p.1575-1580; 11. Sajjad M., Khalid M., Waqar A. et al. – JPMI, 2004, v.18, №3, p.380-384.

## Summary

### THE METHODS OF THE FORMATION OF TERMINAL COLOSTOMY AFTER HARTMANN'S PROCEDURE

*N.Novruzov*

Aim of the study was to test the results of various methods of terminal colostomy after Hartmann's procedure: among which are the «column» technique, with stitching of the edges of the peritoneum to the skin in 72 patients who consisted of Group I; the formation of a «column» and «flat» stoma by the ordinary method in 44 patients (using the container for the brought out intestine), with retroperitoneal passing of the intestine in 11 patients, and the «column» technique without sutures by N.Kansin in 18 patients who consisted of Group II. The frequency of early paracolostomy complications in these groups of patients was 26,4% and 4,1%. The article shows the results of study of the causes of these complications, which formed the basis for improving the methods and techniques of the operation. Study of the results of the methods for the formation of terminal colostomy in Group II showed that it reduced significantly the number of early paracolostomy complications.

\* \* \*

### РЕАКЦИЯ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК НА ХИРУРГИЧЕСКУЮ И ОПУХОЛЕВУЮ АГРЕССИЮ

*У.А.Аббасова*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Выработанная во время своего филогенетического развития реакция организма в отношении агрессии достигла максимальной действенности у высших животных и, в частности, у человека.

На нарушения некоторых гуморальных или функциональных констант, которые носят острый характер, вследствие тяжелой агрессии организм отвечает быстрой мобилизацией всего комплекса постагрессивных реакций. Нарушения функций печени и почек, которые являются причиной тяжелых метаболических и гуморальных расстройств, приводящие к нарушениям гомеостаза наблюдаются при острой декомпенсации со стороны этих двух важных для жизни органов.

Конфликт между организмом и различными вредными факторами окружающей его физиологической и биологической средой является причиной возникновения болезни.

Существующие огромные функциональные, морфологические и биохимические запасы организма, которые мобилизуются и максимально используются при агрессиях с целью ограничения, устранения и компенсации постагрессивных функциональных и патоморфологических изменений, объясняет способность организма защищаться и компенсировать, лежащая в основе всех постагрессивных реакций [2]. Постепенно усовершенствованная во время онтофилогенетического развития реактивность организма объясняет способность мобилизации постагрессивных реакций и наиболее важной среди общих реакций защиты – компенсации, по своим размерам, является системная постагрессивная реакция.

Комплексные и многочисленные функциональные, биохимические и ферментные изменения на уровне всех органов и систем, создающих оптимальные условия для борьбы, ограничения и компенсации системного эффекта агрессии характеризует эту реакцию организма. Для обеспечения функционирования органов и систем и для восстановления нарушенного равновесия, причиной которого является агрессия, в первую очередь наблюдается повышенная интенсивность катаболических процессов в результате чего образуется нужная организму энергия, а во вторую, организм полностью восстанавливает свои структурные компоненты и питательные резервы, благодаря поддерживающей терапии (supportive care) [1]. После хирургической агрессии наблюдаются метаболические нарушения, которые являются комплексными и отмечаются в отношении всех видов обмена. Усиленный катаболизм протеинов, в результате чего, с одной сто-

роны, повышается выделение азотистых производных, а с другой, наступают изменения концентрации некоторых азотистых производных в крови, является наиболее часто встречающимся нарушением метаболизма при хирургической агрессии. При нормальном функциональном состоянии печени и почек и умеренной интенсивности хирургической агрессии, вышеуказанные изменения менее выражены, так как печень метаболизирует избыток промежуточных продуктов обмена, а почки выполняют свою основную роль – выделение конечных продуктов обмена, в противовес случаю, когда деятельность печени и почек нарушается, и различные продукты промежуточного обмена протеинов не метаболизируются или не могут выделяться в том ритме, в котором они образуются, в результате чего накапливаются в организме, приводя к тяжелым последствиям, а именно, нарушению гомеостаза организма. Интенсивный катаболизм протеинов, который происходит в здоровых тканях, происходит и в опухолевой ткани, где они находятся в большом количестве в форме подвергшихся некрозу тканей, в крови, в гематомах или инфильтратах, а также в плазматических экссудатах. Дезаминирование в печени и почках происходит оксидативно. Глутамин, теряя аминную группу на уровне печени, который входит в цикл Кребса-Гензелейта, синтезирует мочевину, вследствие чего происходит снижение аммиакаемии и повышение выделения мочевины с мочой.

Расстройства липидного метаболизма под действием хирургической агрессии проявляет себя повышением концентрации холестерина и других продуктов липидного обмена.

Клиническая картина развития и выздоровления после хирургической агрессии обусловлена быстротой мобилизации и действенностью комплекса неспецифических местных и системных реакций защиты – компенсации. По этой причине знание постагрессивных реакций чрезвычайно важно для хирургической практики.

Синтезируя метаболические продукты при опухолевой агрессии и тем самым, покрывая недостаток необходимой энергии, печень еще раз выступает как ключевой орган всего организма. Детоксикация различных патологических веществ, разгружаемых в кровь в результате порочного метаболизма, происходит также в печени. Печень, наряду с тем, что подвергается функциональной нагрузке, находится также под патологическим нейродистрофическим, токсическим и гемодинамическим влиянием в результате опухолевой агрессии. Главной причиной снижения кровоснабжения печени является уменьшение портального притока крови во время опухолевой агрессии, наряду с тем, что печень получает сниженное количество крови в результате одновременного снижения дебита печеночной артерии. Отёк, присоединившийся к патологическому процессу, и, возникающий вследствие тяжелых гемодинамических печеночных расстройств и изменения состояния полимеризации мукополисахаридов печеночной стромы, приводя к сдавлению синусоидного пространства, в результате чего уменьшается кровоснабжение печени, усугубляет общее положение. Эти расстройства притока крови создают опасность гипоксии печеночных клеток, главным образом потому, что портальная кровь содержит сниженное количество кислорода вследствие более интенсивного расщепления оксигемоглобина на территории чревной артерии. Даже при других этиологических типах агрессии печеночная гипоксия является одним из факторов, который приводит к необратимым процессам. В результате действия гипофизо-кортико-супраренальных гормонов в результате опухолевой агрессии печень находится в состоянии функциональной перегрузки. Катехоламины, в свою очередь, ограничивают антиоксидантные функции и функции связывания, благодаря их гликогенолитическому действию. В таких условиях печень подвергается действию множества токсических влияний, так как в крови, поступающей в печень содержатся различные вредные вещества (серотонин, полипептиды, гистамин и др.), которые образуются в результате клеточного аутолизиса опухоли. Снижение у большинства ОБ общих протеинов в крови и, главным образом, вследствие снижения глобулинов наблюдалось во многих исследованиях. Состояние некоторых энзимов, тесно связанных с печеночной клеткой изменяется в сторону снижения их плазматической активности наряду со снижением их деятельности в печеночных клетках. Наблюдается также изменение желчеобразующей функции печени, характеризующееся повышением билирубина у онкологических больных (ОБ), осложненных кровотечением.

Почки также подвергаются разнообразным постагрессивным изменениям, обусловленным в большей мере интенсивностью агрессии. После хирургических вмешательств с точки зрения почечной активности, отмечаются небольшие изменения, состоящие в олигурии и некоторых

нарушений выделений  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . У больных, которым своевременно не было оказано надлежащей помощи, в зависимости от тяжести синдрома, от ранней диагностики и от целенаправленного лечения после объемных оперативных вмешательств, может появиться острая почечно-печеночная недостаточность с различным прогнозом.

Возникающие вследствие хирургической агрессии почечные расстройства, наряду с тем, что обусловлены вредным действием функциональной перегрузки почек, носящей ассоциированный характер, обусловлен также нейродистрофическими, гемодинамическими и гормональными расстройствами. В результате усиления катаболических процессов, которые сопровождают стадию агрессии, образуются остаточные вещества, не выведенные из организма почечным путем. Образуются также нелетучие кислоты, которые вынуждают почечную функцию экономить ценные основания ( $\text{Na}^+$ ) и синтезировать дешевые основания ( $\text{NH}_3$ ). Почки синтезируют также вещества, обладающие непосредственным или косвенным (ренин) действием, содействующим восстановлению кровообращения.

Являясь одним из органов, приток крови к которому сильно снижен при процессах перераспределения крови, при агрессиях, перегрузка почек требует усиленного орошения, которое, однако, не осуществляется по вышеуказанной причине. Причиной ишемии почек являются катехоламины, которые в зависимости от концентрации оказывают различное действие. Так, например, при умеренной хирургической агрессии ограниченные разрядки катехоламинов вызывают преобладающее сужение афферентной артериолы, вместе с повышением фильтрованной фракции и сокращением малоизмененного притока мочи, даже в условиях снижения гломерулярного фильтрования. Мочевые же каналы, которые также находятся в ишемическом состоянии, вследствие изменения, испытывают влияние со стороны двух гормонов, которые в избытке вырабатываются в этом периоде, а именно альдостерона и антидиуретического гормона. Под влиянием антидиуретического гормона стимулируется повторное факультативное всасывание воды, а вследствие избытка альдостерона не повышается канальцевое всасывание солей и выделение излишков  $\text{K}^+$ .

Изучение функциональных возможностей печени и почек имеет большое значение для прогноза, а также при решении вопроса об объеме оперативного вмешательства и выборе анестезирующего средства для наркоза. Так, например, около 75% ОБ страдают скрытой гепатопатией, трудно выявляемой до операции даже ультрасовременными методами биохимического исследования крови [3]. Операция, наркоз, кровопотеря, различные послеоперационные осложнения - это мощный стресс, пробуждающий скрытую печеночную и почечную недостаточность, которая в отдельных случаях может проявиться в виде острой печеночной и почечной недостаточности.

Литературные сведения относительно гепатонекротоксичности анестетиков крайне противоречивы и разнообразны, поскольку основаны на оценке функциональных проб печени и почек, не отражающих их истинного состояния. Современные исследования показывают, что весь комплекс функциональных изменений печени и почек следует связывать, прежде всего, с гипоксией тканей во время оперативного вмешательства. Даже протекающие без осложнений хирургические вмешательства вызывают перегрузку печени и почек у больного с благополучным анамнезом. Сочетание патофизиологических процессов, обусловленных операционной травмой, с нарушением гомеостаза, выраженным в различной степени при поражении печени и почек, усложняет коррекцию водно-электролитного обмена при оперативных вмешательствах.

Обобщая вышеописанное, можно прийти к такому выводу, что печень и почки при недостаточном транспорте ей кислорода, т.е. ишемии, подвергается различным токсическим влияниям и находится в состоянии функциональной перегрузки в период агрессии, в результате чего наблюдаются тяжелые нарушения различных видов деятельности вышеуказанных органов, несмотря на то, что эти органы обладают огромными морфо-функциональными резервами. Если же принять во внимание то, что до специфического лечения у ОБ наблюдались поражения печени и почек, носящие субклинический характер, то не вызывает сомнения тот факт, что после специфического лечения функциональное состояние печени и почек усугубляется.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гиясбейли С.Р. – Автореф. докт... мед. наук Баку, 2004; 2. Петерсон Б.Е. и др. - В кн.: «Интенсивная терапия в онкологии». М.: Медицина, 1975, с.80; 3. Hamada Y., Kauda T., Anzai T. et al. - J. Med., 1999, v.30, №5-6, p.329-336.

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

*Н.З.Керимова, И.Г.Кафаров, С.Гарашова*  
*Национальный центр онкологии; НИИ акушерства и гинекологии, г.Баку*

Проблема диагностики и лечения опухолей яичников сложна и чрезвычайно актуальна не только в связи с ростом частоты заболевания, но и тяжестью вызываемых ими нарушений репродуктивной и других систем организма. Опухоли яичников являются часто встречающейся гинекологической патологией, занимающей второе место среди опухолей женских половых органов. По данным различных авторов, частота опухолей яичников возрастает, и за последние 10 лет увеличилась с 6 - 11% до 19 - 25% среди других опухолей половых органов [6,10,11]. Эти изменения являются причиной утраты трудоспособности, что обуславливает социальный и экономический аспекты данной патологии.

Термин «опухоль яичника» является собирательным понятием, куда относятся как истинные опухоли злокачественного и доброкачественного характера, так и просто ретенционные образования.

В первую очередь необходимо выделить доброкачественные и злокачественные опухоли яичников. Деление это очень важно, так как имеются принципиальные различия в тактике ведения и лечения больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников.

Литература, посвященная новообразованиям яичников, обширна, однако значительная часть ее касается злокачественных опухолей, в то время как большинство новообразований яичников являются доброкачественными [5,12]. На их долю приходится около 75-87% от всех истинных опухолей яичников [7,8,14].

Несмотря на успехи, достигнутые в выявлении опухолей яичников, остаются трудности в дооперационном установлении истинной природы овариального образования. Частота предоперационных ошибок для злокачественных опухолей яичников составляет 25-51%, для доброкачественных - 3-31,3% [13,16,17].

В настоящее время появились новые возможности ранней и более точной дифференциальной диагностики новообразований яичников, основанные на дальнейшей разработке и усовершенствовании методов визуализации овариальных образований и иммунологических тестов [1,2,3,4,8,9].

В современных условиях одно из ведущих мест среди методов диагностики опухолей органов малого таза занимает ультразвуковое исследование (УЗИ) благодаря относительной простоте, доступности, неинвазивности и высокой информативности [3,6,11,14]. По данным литературы, точность трансабдоминальной эхографической диагностики заболеваний внутренних половых органов у женщин составляет 42 - 95% [9,18]. В настоящее время точность ультразвуковой нозологической диагностики объемных образований яичников составила при серозных и муцинозных цистаденомах - 80%, тератомах - 95,5%, эндометриоидных кистах - 97,2%. В последние годы отдают предпочтение трансвагинальной эхографии с применением акустических излучателей [4,11]. При этой методике ультразвукового исследования выраженное ожирение или обширный спаечный процесс в малом тазу не оказывают существенного влияния на визуализацию матки и ее придатков. Сравнительное изучение информативности ультразвукового исследования яичников трансабдоминальным и трансвагинальным доступами показало, что трансвагинальная эхография является более эффективной, потому что позволяет более четко определить внутреннюю структуру яичниковых образований [4,14,18]. Дополнительным методом ультразвуковой диагностики является цветное доплеровское картирование, которое позволяет визуализировать кровоток исследуемого органа с помощью ультразвуковой аппаратуры, снабженной доплеровским блоком. Таким образом, в современных условиях трансвагинальная эхография является необходимым методом диагностики всех больных с подозрением на наличие опухоли яичников.

Другим неинвазивным методом диагностики опухолей яичников является компьютерная томография (КТ), позволяющая судить о локализации, размерах, соотношении опухоли малого



таза с соседними органами, степени распространения процесса и получить изображение труднодоступных для исследования анатомических образований. Точность диагноза рака яичников при КТ составляет 92,3%, кист и кистом яичников - 94,2%, доброкачественных образований яичников солидного строения - 66,7%. Применение КТ позволило улучшить клиническую диагностику этих образований на 30,8%, 23,6% и 16,7% соответственно. Большое значение КТ имеет для дифференциальной диагностики опухолей от tuboовариальных абсцессов, когда матка и придатки представляют собой единый конгломерат.

По мнению отдельных авторов [1,13], разрешающая способность КТ в диагностике яичниковых образований находится в пределах 73 - 90%. КТ рекомендуется для уточнения топической локализации опухолей яичников малых размеров. Метод незаменим и высокоэффективен, однако уступает по ширине охвата ультразвуковому исследованию из-за сложности самого исследования и наличия дорогостоящего оборудования [8,9,17].

По сравнению с рентгеновской КТ другой метод исследования образований яичников – магнитно-резонансная компьютерная томография (МРТ) - не требует использования ионизирующего излучения и введения дополнительных контрастных средств. Широкая вариабельность плоскостей изображения, возможность качественной оценки структуры ткани, определения степени распространения опухолевого процесса, поражения лимфатических узлов обуславливает преимущества этого метода перед другими [1,9].

Сравнение результатов МРТ с результатами эхографии для диагностики опухолей и опухолевидных образований внутренних половых органов показало, что МРТ повышает точность диагноза до 97 - 98% [5].

К одному из современных инвазивных методов визуализации опухолей и опухолевидных образований яичников относится лапароскопия.

Диагностическая лапароскопия применяется в тех случаях, когда возникают трудности в проведении дифференциальной диагностики опухоли или опухолевидного образования яичников. Во время лапароскопии определяется исходная локализация образования, степень распространения патологического процесса, проводится дифференциальная диагностика между опухолями матки и ее придатков, между забрюшинными и яичниковыми образованиями. По данным различных авторов, точность диагностики опухолей яичников с помощью лапароскопии находится в пределах 70 - 100% [4,5,9,17]. При этом максимальное число ошибочных заключений связано со спаечным процессом, который затрудняет или делает невозможным осмотр органов малого таза и получение материала для цито- и гистологического исследования.

Некоторые авторы отмечают, что лапароскопическая диагностика злокачественного процесса кистозных образований яичников достигает 100%, если при лапароскопии производить цитологическое исследование перитонеальной жидкости, пункцию и цистоскопию кист яичников [5,6,12]. Указывается, что лапаромикроскопия отличается высокой разрешающей способностью и более информативна для раннего выявления рака яичников, чем обычная лапароскопия [6].

В последнее десятилетие в лабораторную практику прочно вошли методы иммуноанализа, позволяющие определить специфические белки, синтезируемые опухолями различного генеза, так называемые опухолевые маркеры. Установлено 4 типа онкомаркеров: плацентарные антигены (хориогонин, лактоген, гликопротеин беременности); метаболические маркеры (термостабильная щелочная фосфатаза); онкофетальные антигены (альфа-фетопротеин, раковый эмбриональный антиген - СЕА); антигены мембранных структур опухолевых клеток (СА 125, СА 19 - 9, СА 15 - 5, СА 12 - 4, МСА) [2,18]. Наибольшее число исследований касается онкоантигенов, ассоциированных со структурами мембран опухолевых клеток.

При сравнительном исследовании трех маркеров рака яичников - СА 125, СА 19 - 9 и СЕА – наилучшим оказался СА 125 [2].

Несмотря на высокую чувствительность определения СА 125 для диагностики рака яичников, исследования показали, что нормальное содержание СА 125 в сыворотке крови не является достоверным показателем отсутствия у больных рака яичников. Ряд авторов утверждает, что исследование СА 125 отмечено при воспалительных заболеваниях половых органов, при эндометриозе, при доброкачественных опухолях яичников. У больных с последними повышение

уровня СА 125 в крови выявлено в 22% случаев. При этом концентрация СА 125 в крови не отражает характер доброкачественных изменений [18].

Исследование СА 125 в сыворотке крови дало ложноположительные результаты у 14,5% здоровых женщин [2,18]. Поэтому большинство авторов рекомендуют определение СА 125 для прогнозирования течения и выявления рецидивов заболевания при раке яичников. Соотношение до- и послеоперационного уровня СА 125 коррелирует с вероятно оставшейся частью опухоли размером менее 2 см.

С целью снижения ложноположительных и ложноотрицательных результатов исследования опухолевых маркеров предлагается сочетанное исследование СА 125, СЕА: СА 125 - для неслизистых эпителиальных опухолей, СЕА - для слизистых опухолей и опухоли Крукенберга. Одновременное определение СА 125, СЕА позволило разработать способ дифференциальной диагностики эндометриоза и рака яичников путем построения «треугольников онкогенности». Улучшению дифференциальной диагностики злокачественного поражения от доброкачественного способствует применение ультразвукового исследования в сочетании с уровнем СА 125, плацентарных антигенов [2,18].

С появлением на современном этапе новых хирургических методик и материалов изменился подход к лечению доброкачественных опухолей яичников. Эндоскопическая хирургия стала методом выбора при объемных образованиях в области придатков матки [5,7,11]. Несмотря на ее признание, до сих пор отсутствуют четкие критерии выбора лапароскопического доступа при доброкачественных опухолях яичников. Разноречивы данные относительно возраста больных, размеров опухолей яичников, влияния сопутствующих гинекологических заболеваний и спаечного процесса. Не отработаны такие этапы лапароскопического удаления опухолей яичников, как пунктирование овариальных образований, обработка раны яичника, варианты применения хирургической энергии, извлечение опухоли, соблюдение асептики и т. д.

В доступной литературе отсутствуют обобщенные данные о послеоперационном мониторинге и отдаленных результатах после эндоскопических операций на яичниках.

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности диагностики и лечения доброкачественных опухолей яичников и разработка современной тактики ведения больных с этой патологией.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Работа основана на клинко-лабораторном обследовании и хирургическом лечении 331 пациентки в возрасте от 15 до 57 лет с доброкачественными опухолями яичников. Лапароскопический доступ использован у 170 (51,1%) женщин, лапаротомический – у 161 (48,9%). Истинные опухоли яичников встретились у 235 (71,1%) больных, в том числе у 155 (46,8%) – цистаденомы; у 18 (5,4%) – фибромы, текомы; у 52 (15,7%) – зрелые кистозные тератомы. Опухолевидные процессы яичников имели место у 96 (29,0%) больных, в том числе у 83 (25,1%) – эндометриоидные кисты яичников, у 13 (3,9%) – кисты яичников (фолликулярные, желтого тела, простые).

Помимо общеклинического обследования, всем пациенткам до операции было проведено УЗИ органов малого таза с помощью аппаратов Toshiba SSA-240A, Aloka SSD-2000 (Япония) с трансабдоминальными и трансвагинальными датчиками частотой 3,5 и 5 МГц, 18 пациенткам – ТЦДК опухолей яичников. После хирургического лечения УЗИ выполнено 57 женщинам в сроки от 5 до 24 мес после операции. 43 больным до операции проведена КТ. Изучены опухолевые маркеры в сыворотке крови СА 125 и СЕА у 211 женщин до операции и у 145 женщин после операции.

Критерии выбора доступа для хирургического лечения анализировали на основании возраста, сопутствующих соматических заболеваний, величины и структуры овариального образования, сопутствующих гинекологических заболеваний и характера спаечного процесса.

Закрытую лапароскопию как метод диагностики и хирургического лечения осуществляли по общепринятой методике под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Использовали оборудование фирмы “Karl Storz” (Германия).

Во время лапароскопической операции у 170 больных использована биполярная методика применения тока высокой частоты.

Все овариальные образования подвергались гистологическому исследованию.

С целью непосредственного исследования послеоперационного состояния яичников нами выполнена контрольная лапароскопия у 50 женщин: ранняя – у 31 (62%) и поздняя – у 19 (38%).

О процессах заживления яичников судили на основании визуальной макроскопической оценки яичников и клеточной реакции послеоперационного экссудата, цитоморфологическое исследование последнего проведено у 30 (17,6%) женщин.

Отдаленные результаты прослежены у 81 женщины после резекции (частичной) яичников в сроки от 5 мес до 5 лет, в том числе у 42 – после лапароскопии и у 39 – после лапаротомии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты исследования основаны на сравнительном анализе двух однородных массивов данных о больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников, оперированных с помощью современной эндоскопической хирургии и путем традиционной лапаротомической методики.

Анализ анамнестических данных показал, что у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников отсутствуют достоверные клинические симптомы, присущие какой-либо одной опухоли, а при гинекологическом исследовании объемные образования в области придатков матки обнаруживаются у 75% женщин. В связи с чем на первый план выступает роль УЗИ.

Точность нозологической диагностики объемных образований яичников с помощью трансвагинальной эхографии у обследуемых больных была следующая. Наиболее точный результат получен при эндометриоидных кистах яичников – (94,97%), на втором месте стояла диагностика тератом (94,3%), на третьем – цистаденом (90,9%), на четвертом – фибром и теком (76,5%), на последнем – диагностика простых кист (74,5%).

Результаты показали, что при доброкачественных овариальных образованиях ТЦДК характеризуется наличием внутриопухолевого кровотока в 31,25% случаев, чувствительность метода составляет 71,4%, специфичность – 53,3%.

Установлено, что при доброкачественных опухолях яичников точность нозологической диагностики при рентгенологической и магнитно-резонансной КТ при цистаденомах составила 81,25 и 85,71% соответственно, при фибромах – 67 и 80,15%, при тератомах – 90,91 и 100%, при эндометриоидных кистах – 63,64 и 100%, при кистах яичников – 60 и 80% соответственно.

Анализ полученных данных свидетельствует, что при доброкачественных опухолях яичников чувствительность онкомаркеров СА 125 и СЕА составила 36,0% соответственно, при опухолевидных процессах (без эндометриоидных кист) – еще ниже: 29,0%, при эндометриоидных кистах – она была несколько выше: 47,0% соответственно.

Таким образом, сочетанное использование методов визуализации (УЗИ, ТЦДК, КТ) и иммунологических методов исследования (онкомаркеры) позволяет осуществить нозологическую диагностику доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников с высокой степенью точности.

Изучение критериев выбора различных хирургических доступов для удаления овариального образования показало, что возраст больных для лапароскопии не лимитирован.

Изучение роли размеров овариальных образований в выборе хирургического доступа выявило, что ограничений в размерах для лапароскопии нет. Установлено, что при лапароскопическом доступе главным являются не размеры овариальных образований, а выполнение адекватного имеющемуся заболеванию объема операции, что указывает на значение структуры овариального образования при выборе лапароскопического доступа. Так, при внутренней структуре, подозрительной на злокачественный процесс, что особенно важно при солидном или солидно-кистозном строении опухоли, показан лапаротомический доступ.

Установлено, что сопутствующие соматические заболевания у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников могут стать противопоказанием для лапароскопического хирургического доступа в связи с особенностями техники выполнения лапароскопии.

Изучение влияния сопутствующих гинекологических заболеваний на выбор лапароскопического доступа свидетельствует о том, что они не влияют на выбор доступа, а лишь расширяют объем оперативного вмешательства. При этом спаечный процесс не является противопоказанием к лапароскопическому доступу.

Таким образом, факторами для отказа от лапароскопического доступа при опухолях и опухолевидных образованиях яичников являются обоснованное подозрение на злокачественный процесс и наличие сопутствующих соматических заболеваний для анестезии. Все остальные факторы имеют условное значение.

Анализ особенностей проведения эндоскопических операций при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников свидетельствует о высокой эффективности опе-

ративного вмешательства лапароскопическим доступом. Последний позволяет в первую очередь осуществить интраоперационную оценку овариального образования и дать увеличенную визуальную картину, характерную для каждой доброкачественной опухоли и каждого опухолевидного образования яичника. При лапароскопической визуальной картине правильный диагноз был поставлен при цистаденомах в 94,29% случаев, при фибромах – в 100%, при тератомах – в 94,03%, при эндометриоидных кистах – в 100%, при кистах – в 86,21%.

Все овариальные образования мы направляли на гистологическое исследование и окончательный диагноз ставили после получения гистологического ответа.

Объем эндоскопических операций при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников был тот же, что и при традиционном лапаротомическом доступе. Частичная резекция яичников произведена у 81% женщин, радикальные операции на придатках матки (овариэктомия, аднексэктомия) – у 19%. Мы оставляли яичник открытым в 100% случаев.

Извлекали образования через переднюю брюшную стенку.

Таким образом, выполнению эндоскопических операций на яичниках с минимальной травмой способствуют применение наиболее щадящих хирургических энергий, тщательный гемостаз, предупреждение ишемии тканей (отсутствие швов), использование при необходимости ареактивного шовного материала, противоспаечного барьерного материала (интерсид), предупреждение попадания опухолевых тканей в брюшную полость (специальные контейнеры), тщательное промывание брюшной полости.

Правомерность вышеперечисленного подтверждают ближайшие и отдаленные результаты эндоскопического хирургического лечения.

О более благоприятном течении раневого процесса при лапароскопическом доступе в сравнении с лапаротомией свидетельствовали достоверно ( $p$  меньше 0,05) быстрое (в 3,4 раза) купирование болевого синдрома после операции, более редкое (в 4,3 раза) развитие паретического состояния кишечника, более ранняя (в 2,2 раза) нормализация температурной реакции, менее выраженные лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево с более быстрым возвращением к норме.

Послеоперационные осложнения встретились при эндоскопических операциях на яичниках в 2,6 раза реже по сравнению с традиционными операциями на яичниках. Более гладкое течение послеоперационного периода способствовало сокращению (в 2-3 раза по сравнению с контрольной группой) пребывания больных в стационаре.

На основании данных контрольной лапароскопии выявлено, что участки некротических изменений яичников при лапароскопии встречались в 1,3 раза реже, спаечный процесс – в 1,7 раза реже, клеточная реакция послеоперационного содержимого брюшной полости была выражена в 1,2 раза меньше.

Отдаленные результаты показали, что после лапароскопических органосохраняющих операций на яичниках менструальная функция восстановилась у 35% больных, что было достоверно в 2,7 раза ( $p$  меньше 0,05) выше по сравнению с лапаротомией. Беременность имела место у 47% женщин, что также было в 2,7 раза выше, чем при лапаротомии.

Рецидивы заболевания (цистаденомы и эндометриоидные кисты) при лапароскопии составили 4%, при лапаротомии – 16%. Их раннему выявлению способствовали УЗИ и онкомаркеры.

Результаты УЗИ показали, что после эндоскопической частичной резекции яичников они восстанавливаются в размерах и достоверно не отличаются от контроля.

Современная тактика ведения больных с доброкачественными опухолями яичников требует наиболее точной дифференциальной диагностики овариальных образований, в связи с чем возрастает значение ультразвукового сканирования. Однако, несмотря на технические возможности метода, процент неправильных результатов колеблется от 5,1 до 25,5. Наибольший процент ошибок относится к кистам яичников и опухолям солидного строения. Поэтому УЗИ нельзя считать единственным методом диагностики. Его можно сочетать с доплерометрией, которая с большой степенью вероятности позволяет исключить злокачественный процесс. Для детализации целесообразно привлечение МРТ, которая на 14% точнее, чем рентгенологическая КТ.

Наличие в иммунодиагностике теста на онкомаркеры не дает возможности уточнить гистологическое строение доброкачественных опухолей яичников, но делает их ценными для исключения рака яичников.

Основной метод лечения данной патологии - хирургический.

Если раньше ограничениями для лапароскопии при опухолях яичников считали возраст больных, размеры образования, сопутствующие гинекологические заболевания, спаечный процесс, то теперь все эти факторы приобрели условное значение.

Лапароскопическая хирургия яичников в настоящее время стала методом выбора при овариальных образованиях, что подтверждается многими авторами. Для лучшего выполнения целесообразно соблюдать этапность эндоскопических операций на яичниках и использовать различные технические средства на каждом этапе. Рассечение и коагуляцию тканей можно выполнять с использованием различных видов хирургической энергии: механической (ножницы, скальпель), электрической (биполяр, аргонусиленный коагулятор), ультразвуковой (ультразвуковой скальпель). Наилучший эффект дает применение аргонусиленного коагулятора и ультразвукового скальпеля, что подтверждено данными экспериментального исследования.

Большинство авторов рекомендуют зашивать раневую поверхность яичника [10,11,15]. Исследования показали, что швы не нужны, так как в результате полноценной коагуляции раневая поверхность яичника сокращается, а края разреза яичника имеют тенденцию к смыканию.

На более благоприятное течение раневого процесса при лапароскопическом доступе по сравнению с лапаротомическим указывают более быстрое купирование болевого синдрома, более редкое развитие пареза кишечника, более ранняя нормализация температурной реакции, менее выраженный лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево с более быстрым возвращением к норме, более короткий послеоперационный койко-день. Выявлена зависимость этих показателей от использования различных видов энергии, шовных и барьерных материалов.

Тактика ведения больных с доброкачественными опухолями яичников определяется на этапе обследования и требует не только установления наличия опухоли, но и наиболее раннего ее выявления с предполагаемым морфологическим строением. Диагностика включает в себя общеклинические методы обследования, трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое сканирование, трансвагинальное цветное доплеровское картирование, магнитно-резонансную томографию, лапароскопию, определение онкомаркеров СА 125, СЕА.

Основным методом лечения доброкачественных опухолей яичников остается хирургическое вмешательство. Доступом выбора для оперативного лечения яичниковых образований является лапароскопический доступ при условии обеспечения необходимого объема операции, адекватного выявленной патологии.

Разработанные этапность и усовершенствование техники лапароскопической хирургии яичников позволяют выполнять операции с минимальной травматизацией органов и тканей.

Мониторинг ближайших и отдаленных результатов лапароскопической хирургии яичников свидетельствует об улучшении результатов хирургического лечения по сравнению с традиционным лапаротомическим доступом.

Отдаленные результаты показывают, что после лапароскопии происходит анатомо-функциональное восстановление яичников. Для раннего выявления рецидивов целесообразно использовать УЗИ, уровни онкомаркеров СА 125, СЕА.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1.Алиев Д.А., Керимов А.Х., Керимова Н.З. и др. Сравнительная оценка онкомаркеров СА 125 и СЕА при новообразованиях яичников. Метод. Рекомендации. Баку, 2006, 21с.; 2.Алексеева М. Л., Фанченко Н.Д., Новиков Е.А. и др. – Акушерство и гинекология, 1995, №5, с.35–37; 3.Демидов В.Н., Гатаулина Р.Г., Волков А.И. и др. – Мат-лы II Росс. научн.-практ. конф. гинекологов-эндоскопистов. М., 1995, с.53–54; 4.Кулаков В.И. - Акушерство и гинекология, 1995, №5, с.3-6, 464; 5.Кулаков В.И., Киселев С.И. – Мат-лы междунар. конгр. НЦ АГиП РАМН "Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки (с курсом эндоскопии)". М., 1997, с.15-37; 6.Кулаков В.И., Богданова Е.А., Волков Н.И. и др. – Акушерство и гинекология, 1998, №1, с.21–23; 7.Манухин И.Б., Высоккий М.М., Даянов Ф.В. и др. - В кн.: Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки, 1997, т.2, с.243–244; 8.Медведев М.В., Куница И.М. – Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии, 1997, №1, с.26–34; 9.Нечаева И.Д. Опухоли яичников. Л: Медицина, 1987, 214с.; 10.Савельева Г.М. – Мат-лы междунар. конгр. НЦ АГиП РАМН. М., 1998, с.27–29; 11.Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. М.: Триада-Х, 1999, 149с.; 12.Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. – Акушерство и гинекология, 1994, №5, с.55–60; 13.Стручкова Н.Ю., Медведев М.В., Зыкин Б.И. - Ультразвуковая диагностика, 1998, №3, с.5–15; 14.Hulka J., Phillips J. - End Gyn. Proc., 1993, p.35–38; 15.Lee V., Nair S., Leing N. et al. – Gyn. Endoscopy, 1997, v.6, №1, p.37; 16.Li H., Yliskoski M., Anttila M. et al. – Int. J Gyn. Obstet., 1996, v.54, p.37–44; 17.Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F. et al. - Brit. J. Obst. Gyn., 1996, v.103, p.826–831; 18.Ruhlmann C., Vetrano R., Gonzales D. et al. - J. AAGL, 1996, v.3, №4, p.44.

## Summary

### MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH BENIGN TUMORS OF OVARIES

*N.Kerimova, I.Kafarov, S.Garashova*

Was observed approaches to management of 331 females with benign tumors of ovaries. Laparoscopic operations was applied to 170 females (51,1%) and laparotomic 1 – 161 (48,9%). The study has established that laparoscopic approach is a miniinvasive effective organ-preserving surgical treatment.

\* \* \*

### YUİNQ SARKOMASININ KLİNİK-RENTGENOLOJİ XARAKTERİSTİKASI

*Ə.T.Əmiraslanov, A.Y.Qaziyev, A.Ə.Əmiraslanov, E.C.Axundov*  
*Azərbaycan tibb universiteti, Travmatologiya və Ortopediya Klinik Xəstəxanası, Bakı ş.*

Birincili bədxassəli sümük şişləri insanda bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin ümumi strukturunda az bir faiz (1-4%) təşkil edir, lakin aqressiv klinik gedişə və erkən metastaz verməsinə görə fərqlənir [1,6,7]. Yuiinq sarkoması sümük sarkomalarının ümumi strukturunda payı müxtəlif rəqəmlərlə ifadə edilir, lakin böyük əksər ədəbiyyat mənbələrində bu şişin osteogen sarkomadan sonra ikinci və ya osteogen sarkoma və xondrosarkomadan sonra üçüncü ən çox yayılan sümük şişi olması göstərilir. Belə ki, N.N.Trapeznikov və b. (1983), Y.N.Solovyov (1982), E.M.Azouz (1983) kimi müəlliflərin məlumatlarına görə, sümük sarkomaları ilə xəstələnmənin strukturunda Yuiinq sarkoması 13-20,8% osteogen sarkoma və xondrosarkomadan sonra üçüncü yeri tutur [5,6,8]. Digər mənbələrə görə Yuiinq sarkoması uşaqlarda və yeniyetmələrdə birincili sümük şişlərinin 10-15% təşkil edir, pediatrik praktikada sümük sisteminin bədxassəli yenitörəmələrinin strukturunda ikinci yeri tutur [3,4,9,10].

Yuiinq sarkoması aqressiv klinik gedişlə xarakterizə edilir, ən çox uşaq və gənc yaşlarda rast gəlinir [1,2,4,6,7]. Qeyd edilən xüsusiyyətlər Yuiinq sarkomasının sümük onkologiyasının mühüm sahələrdən birinə çevrilmiş və bu patalogiyanın histogenezi, klinikası, diaqnostikası və müalicəsi ilə bağlı tədqiqat işlərinin aparılması daim aktuallaşdırmışdır.

Tədqiqatın məqsədi. Hazırkı tədqiqatın məqsədi öz təcrübəmizə əsaslanaraq, Yuiinq sarkomasının klinik-rentgenoloji xarakteristikasının öyrənilməsindən ibarət olmuşdur.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Hazırkı tədqiqata 1998-2007-ci illərdə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Dispanserində Yuiinq sarkoması diaqnozu ilə müayinə və müalicə olmuş xəstələrin (68 xəstə) materialları daxil edilmişdir. Bütün xəstələr kompleks klinik, laborator, instrumental, o cümlədən rentgenoloji, USM, laborator və morfoloji, zəruri hallarda KT və MRT müayinələrindən keçmişdir.

Əvvəlcə xəstələrdən anamnez toplanmış, xəstəliyin ilk əlamətləri, sümük nahiyəsində ağrı və onun xarakteri, paraneoplastik sindromlar, eləcə də xəstələrdə hospitalizasiya qədərki mərhələdə aparılan müayinə və müalicənin xüsusiyyətləri aydınlaşdırılmışdır. Zədələnmə nahiyəsinə baxış və palpasiya ilə şiş və ya şişkinliyin olması, onun ölçüləri müəyyənləşdirilmişdir, zədələnmə nahiyəsində dərinin və ətraf funksiyanın vəziyyəti qiymətləndirilmişdir.

Bütün xassələrdə zədələnmə nahiyəsinin 2 proyeksiyada rentgenoqrafiyası aparılmışdır ki, bu müayinə ilə sümükdə zədələnmənin lokalizasiyasını, və prosesin böyümə istiqamətini, eləcə də müəyyən dərəcədə ətraf toxumalara münasibətini aydınlaşdırmaq mümkün olmuşdur. Həmçinin bütün xəstələrdə döş qəfəsi orqanlarının rentgenoqrafiyası aparılmışdır. Bundan başqa, ehtiyac olduqda bir sıra xəstələrdə həm də digər sümüklərinin rentgenoqrafiyası aparılmışdır (ağrıların olmasına görə).

Tədqiqata daxil olan xəstələrdə həmçinin zədələnmə nahiyəsinin və regionar limfadüynləri sahəsinin USM-si aparılmışdır. USM sümük ilişi şişlərində şişin yumşaq toxuma komponentinin ölçü və xarakterini müəyyənləşdirməyə imkan vermişdir. Xarakter xüsusiyyət sümük ilişi şişləri zamanı şişin yumşaq toxuma komponentinin geniş əsasda sümüyün kortikal təbəqəsinə söykənən hipoxogen mufta şəkildə görünməsi olmuşdur ki, bu da diferensial diaqnostik əhəmiyyət kəsb edir. Bəzi xəstələrdə kompyuter tomoqrafiyası və maqnit-rezonans tomoqrafiyası aparılmışdır. Bütün xassələrdə biopsiya aparılaraq götürülmüş materialın sitoloji müayinəsi aparılmışdır. Punksion biopsiya tədqiqata daxil olan xəstələrin əksəriyyətində prosesin xarakterini müəyyənləşdirməyə imkan vermişdir. Digər tərəfdən, bütün xəstələrdə trepanobiopsiya və açıq (cərrahi) biopsiya ilə götürülmüş ma-

terialın histoloji müayinəsi aparılaraq zədələnmənin xarakteri və sümük iliyin şişinin histoloji tipi müəyyənləşdirilmişdir. Diaqnoz materialın immunohistokimyəvi müayinəsi ilə dəqiqləşdirilmiş və təsdiq edilmişdir.

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Tədqiqata sümük lokalizasiyalı, klinikaya daxil olarkən uzaq metastazı olmayan xəstələr daxil edilmişdir. Xəstələrin əksər hissəsi kişi cinsli xəstələr olmuşdur (43 xəstə - 63,24%). Qadın cinsli xəstələrin sayı 25 olmuşdur (36,76%). Xəstəliyə kişilərdə qadınlara nisbətən 1,72 dəfə çox təsadüf edilmişdir.

Xəstəliyin yaşı 4-37 arasında tərəddüd etmiş, orta hesabla 17,8 yaş təşkil etmişdir. Xəstələrin yaş qrupları üzrə paylanması aşağıdakı qaydada olmuşdur: 10 yaşa qədər - 4 xəstə (5,88%), 11-15 yaş - 14 xəstə (20,59%), 16-20 yaş - 35 xəstə (51,47%), 21-25 yaş - 9 xəstə (13,24%), 26-30 yaş - 3 xəstə (4,41%), 31-35 yaş - 2 xəstə (2,94%), 36-40 yaş - 1 xəstə (1,47%) (cədv.1).

**Cədvəl 1. Yuiinq sarkomalı xəstələrin ümumi xarakteristikası**

| Xəstələrin xarakteristikası |         | Xəstələri sayı |       |
|-----------------------------|---------|----------------|-------|
|                             |         | Mütləq         | %     |
| cinsi                       | Kişi    | 43             | 63,24 |
|                             | Qadın   | 25             | 36,76 |
| Yaş qrupları                | ≤ 10    | 4              | 5,88  |
|                             | 11 - 15 | 14             | 20,59 |
|                             | 16 - 20 | 35             | 51,47 |
|                             | 21 - 25 | 9              | 13,24 |
|                             | 26 - 30 | 3              | 4,41  |
|                             | 31 - 35 | 2              | 2,94  |
|                             | 36 - 40 | 1              | 1,47  |
| Orta yaş (il)<br>min-max    |         | 17,8<br>4 – 37 |       |
| Cəmi                        |         | 68             | 100   |

Göründüyü kimi, Yuiinq sarkomasına böyük əksər hallarda həyatın 2-ci 10-illiyində təsadüf edilmişdir (49 xəstə, 72,06%). 77,94% hallarda Yuiinq sarkomasına sümüklərin inkişafı və formalaşması dövründə (yəni 20 yaşa qədər) rast gəlinmişdir. 21 yaşdan başlayaraq xəstələnmə kəskin azalmış, xüsusilə 26 yuxarı yaş qruplarında az sayda xəstələnmə hadisələri qeydə alınmışdır. 30 yaşdan sonra cəmi 3 xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmışdır ki, bu da bütün xəstələnmə hadisələrinin cəmi 4,41% təşkil etmişdir. Beləliklə, 30 yaşa qədər xəstələr bütün xəstələrin 95,59% təşkil etmişdir.

Şişin skelet sümüklərində lokalizasiyasından asılı olaraq Yuiinq sarkomalı xəstələrin paylanması aşağıdakı qaydada olmuşdur: bud sümüyü - 24 xəstə (35,29 %), qamış sümüyü - 8 (11,76%), incik sümüyü - 7 (10,29%), bazu sümüyü - 9 (13,24%), mil sümüyü - 3 (4,41%), dirsək sümüyü - 1 (1,47 %), çanaq sümükləri - 10 (14,71%), kürək sümüyü - 2 (2,94%), körpücük sümüyü - 1 (1,47%), qabırğalar - 3 (4,41%).

Göründüyü kimi, Yuiinq sarkoması 76,47% hallarda (68 hadisənin 52) ətrafların uzun borulu sümüklərində lokalizasiya olunmuşdur. Bu zaman şiş çox hallarda uzun borulu sümüklərin metadiafizar hissəsində lokalizasiya etmişdir. Belə ki, uzun borulu sümüklərdə olan 52 zədələnmə hadisəsinin 36 (göstərilən sümüklərdə olan zədələnmə hadisəsinin 69,23%) şiş sümüyün metadiafizar hissəsində yerləşmiş, 16 xəstədə (30,77%) şişin diafizar lokalizasiyası aşkar olunmuşdur. Aşağı ətraf sümükləri daha çox zədələnməmişdir.

Diqqəti cəlb edən məqamlardan biri Yuiinq sarkomasının 27,94% hallarda (19 xəstədə) diz oynaqını əmələ gətirən sümüklərdə (bud sümüyünün distal, baldır sümüklərinin proksimal nahiyələri) yerləşməsi olmuşdur. Ədəbiyyat məlumatlarına görə, osteogen sarkoma zamanı bu rəqəm 80% yaxın təşkil edir [1,6,7].

Yuiinq sarkoması az hallarda yastı sümükləri (çanaq sümükləri, qabırğalar, kürək sümüyü) zədələmişdir. Belə ki, tədqiqata daxil olan xəstələr arasında cəmi 15 hadisədə (22,06%) şiş yastı sümükləri zədələmişdir.

Yuiinq sarkoması zamanı xəstəliyin ilk klinik əlamətləri başladıqdan diaqnozun qoyulmasına qədərki müddət 1 aydan 14 aya qədər tərəddüd etmişdir. Təxminən hər 4 xəstənin 1 bu müddət 3-6 ay, əksər hallarda isə (63,24% xəstələrdə) 6-12 ay təşkil etmişdir (cədv.2).

**Cədvəl 2. Yuiinq sarkomalı xəstələrdə xəstəliyin ilk əlamətləri  
başladıqdan diaqnoz qoyulmasına qədərki müddət**

| Müddət    | Xəstələrin sayı |       |
|-----------|-----------------|-------|
|           | Mütləq          | %     |
| ≤ 1 ay    | 3               | 4,41  |
| 1 - 3 ay  | 4               | 5,88  |
| 3 - 6 ay  | 16              | 23,53 |
| 6 - 12 ay | 43              | 63,24 |
| > 12 ay   | 2               | 2,94  |

Tədqiqata daxil olan Yuiinq sarkomalı xəstələrdə xəstəliyin klinik əlamətləri 3-cü cədvəldə təqdim etmişdir.

**Cədvəl 3. Yuiinq sarkomalı xəstələrin klinik əlamətləri**

| Klinik əlamətlər                 | Xəstələrin sayı |       |
|----------------------------------|-----------------|-------|
|                                  | Mütləq          | %     |
| Xəstəliyin başlanğıcı:           |                 |       |
| kəskin                           | 14              | 20,59 |
| tədricən                         | 54              | 79,41 |
| Ağrılar olanda:                  | 59              | 86,76 |
| Kəskin                           | 13              | 19,12 |
| Küt                              | 46              | 67,65 |
| Şiş                              | 47              | 69,12 |
| Ətraf funksiyasının pozulması    | 45              | 66,18 |
| Şiş üzərində dəri dəyişiklikləri | 22              | 32,35 |
| Nevralgiya                       | 2               | 2,94  |
| Bədən temperaturunun yüksəlməsi  | 31              | 45,6  |
| Ümumi zəiflik                    | 19              | 27,94 |
| Bədən kütləsinin azalması        | 7               | 10,29 |

Yuiinq sarkomalı xəstələrin 48,53% anamnezində travma olduğunu qeyd etmişlər.

Ağrılar tədqiqata daxil olan 68 Yuiinq sarkomalı xəstənin 59 (86,76%) qeydə alınmışdır. Ağrı təxminən hər 5 xəstənin 1 (13 xəstə - 19,12) kəskin xarakterli olmuş, böyük əksər xəstələrdə isə (46 xəstə - 67,65%) küt xarakterd olmuşdur. 47,06% hallarda (32 xəstə) ağrılar xəstəliyin ilk əlaməti olmuşdur. Xəstəliyin başlanğıc dövrlərində əksər hallarda ağrılar zəif intensivlikli olmuşdur. Bu zaman bəzi xəstələrdə ağrıların intensivliyinin zəifləməsi və hətta müvəqqəti olaraq ağrıların tam itməsi müşahidə edilmişdir. Belə ki, tədqiqata daxil olan Yuiinq sarkomalı xəstələrin 6 (8,82%) başlanğıc dövrlərdə zədələnmə nahiyəsində müşahidə edilən ağrıların qısa müddətə tam itməsini qeyd etmişlər. Xəstəlik inkişaf etdikcə, ağrıların intensivliyinin artması, daimi xarakter alması və yaxından yerləşən oynaqda funksiya pozğunluğu törətməsi müşahidə edilmişdir.

Xəstəliyin ikinci, ən çox təsadüf edilən simptomu şiş olmuşdur. Bu simptom tədqiqata daxil olan 68 Yuiinq sarkomalı xəstənin 47 (69,12%) qeydə alınmışdır. Xəstələrin 30,88% bu simptom xəstəliyin ilk əlaməti olmuşdur. Xəstələrdə şişin ölçüləri fərqlənmiş və xəstələrin bir qrupunda zədələnmə nahiyəsində cüzi şişkinlikdən başlamış, digər qrupunda iri şişkinlik və deformasiyaya qədər tərəddüd etmişdir (axırncı hallarda şişin yaxşı təşəkkül tapmış yumşaq toxuma komponenti müşahidə edilmişdir).

Yuiinq sarkomasının 3-cü ən çox təsadüf edilən simptomu ətraf funksiyasının pozulması olmuşdur. Bu simptom tədqiqata daxil olan Yuiinq sarkomalı xəstələrin 45 (66,18%) müşahidə edilmişdir.

Xəstələrin çoxunda şiş üzərində yumşaq toxumalar şişkin olmuşdur. Xəstələrin əksəriyyətində şiş üzərində dəri dəyişiklikləri müşahidə edilməmişdir. Bununla yanaşı, təxminən hər 3 xəstənin 1 (22 xəstə - 32,35%) şiş üzərində dəri dəyişiklikləri, o cümlədən yerli hiperemiya, hipertermiya və dərialtı venaların genişlənməsi müşahidə edilmişdir.

Yuiinq sarkomalı 2 xəstədə periferik sinirlərin şiş tərəfindən sıxılması ilə əlaqədar nevralkiya müşahidə edilmişdir. Şiş 1 xəstədə bud, 1 xəstədə isə incik sümüyündə lokalizə olunmuşdur. Hər iki xəstə



onkoloji klinikaya daxil olana qədər nevrolojiya diaqnozu ilə müalicə almışlar (xəstələrin 1 yaşayış sahəsi üzrə poliklinikada, digər qeyri-onkoloji müalicə müəssisəsində).

Xəstəlik inkişaf etdikcə, bədən temperaturunun yüksəlməsi, ümumi zəiflik və bədən kütləsinin azalması kimi ümumi simptomlar müşahidə edilmişdir.

Bədən temperaturunun yüksəlməsi tədqiqata daxil olan Yuiq sarkomalı xəstələrin 45,6% müşahidə edilmişdir. 27,94% xəstələrdə ümumi zəiflik müşahidə edilmiş, cəmi 7 xəstədə (10,29%) isə bədən kütləsinin azalması qeydə alınmışdır.

Yuiq sarkomalı hər 5 xəstənin 1 (14 xəstə - 20,59%) xəstəlik kəskin başlamış, temperatur 38-40°C qədər yüksəlməsi, zədələnmə nahiyəsində ağrılar, şişkinlik, hiperemiya, hipertermiya, flüktasiya müşahidə edilmişdir. Kəskin iltihabi prosesi xatırladan bu əlamətlər qanda iltihabi prosesə xarakter müvafiq dəyişikliklərlə, o cümlədən, leykositoz, ECS artması ilə müşayiət edilmişdir. Bu zaman xəstəliyin klinik əlamətləri osteomielitdən demək olar ki, fərqlənməmişdir. Kəskin başlanğıc zamanı diqqəti cəlb edən məqamlardan biri xəstəliyin gedişinin tsiklik xarakterə malik olması olmuşdur. Belə ki, kəskin iltihabi prosesi xatırladan əlamətlər müəyyən müddətdən sonra (orta hesabla 10-15 gündən sonra) azalmış, zədələnmə nahiyəsində iltihabi prosesin zəifləməsi, temperaturun enməsi və bəzi xəstələrdə normallaşması, lokal ağrıların, şişkinliyin, hiperemiya və hipertermiyanın azalması və bir sıra hallarda hətta itməsi müşahidə edilmişdir. Lakin qısa müddətdən sonra yenidən prosesin şiddətlənməsi və kəskin iltihabi prosesi xatırladan əlamətlərin təkrar olunması müşahidə edilmişdir.

Yuiq sarkomalı hər 5 xəstənin 4 (54 xəstə - 79,41%) isə xəstəlik tədricən başlamış, sümüyün şişlə zədələnmə nahiyəsində zəif intensivlikli, küt və tez keçən ağrılar və cüzi şişkinlik müşahidə edilmişdir. Lakin vaxt keçdikcə və xəstəlik inkişaf etdikcə ağrıların intensivliyinin artması və daimi xarakter alması, eləcə də zədələnmə nahiyəsində şişkinliyin artması müşahidə edilmişdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, Yuiq sarkomasının klinikası şişin lokalizasiyasından asılı olaraq fəqli xüsusiyyətlərə malik olmuşdur. Belə ki, şişi qabırğalarda lokalizasiya edən 3 Yuiq sarkomalı xəstədə ilk olaraq döş qəfəsi nahiyəsində ağrılar müşahidə edilmiş, bunlardan 2 xəstədə ağrılar bazu və qabırğaaltı nahiyələrə irradiasiya etmiş və 1 xəstə vərəmə şübhə ilə yaşayış yerində müayinə olunmuşdur.

Beləliklə, Yuiq sarkomasının klinik əlamətləri spesifik simptomların olmaması və çoxmüxtəlifliliklə xarakterizə edilmişdir. Xəstəliyin xarakter simptomları ağrı (86,76% xəstələrdə müşahidə edilmişdir), şiş (69,12% xəstələrdə qeydə alınmışdır) və ətraf funksiyasının pozulması (66,18% xəstələrdə müşahidə edilmişdir) olmuşdur.

Rentgenoloji şəkli. Yuiq sarkomasının rentgensemiotikası şişin skelet sümüklərində yerləşməsindən, sümükdə əmələ gəldiyi yerdən, şişin inkişaf mərhələsindən asılı olaraq çox müxtəlifliyi ilə xarakterizə edilmişdir. Tədqiqata daxil olan xəstələrdə rentgenoloji əlamətlərin Yuiq sarkomasının sümüyün daxilində böyüdüüyü dövrdə və ətraf yumşaq toxumalara yayılaraq sümükdən xaric yumşaq toxuma komponentinin təşəkkül tapdığı dövrdə xüsusiyyətləri aşkar edilmişdir. Yuiq sarkoması osteolitik xarakterli şiş olduğundan, sümüyün dağılması və reaktiv osteogenez əlamətləri çoxluq təşkil etmişdir. Yuiq sarkomasının sümük əmələgətirmə xassəsi olmadığından, bu patologiyada müşahidə edilən müxtəlif əmələgətirmə prosesləri reaktiv xarakter daşmışdır.

Xəstəliyin erkən rentgenoloji simptomlarından biri sümük iliyi kanalının genişlənməsi olmuşdur. Yuiq sarkomasının klassik rentgenoloji mənzərəsi şişin uzun borulu sümüklərdə yerləşməsi zamanı müşahidə edilmişdir. Şiş eyni zamanda bir neçə yerdən inkişaf edən, sümük iliyi kanalı boyunca damarlar üzrə yayılan və bir-biri ilə birləşən düyünlər şəklində olmuşdur. Bu zaman baxmayaraq ki, sümük iliyi boşluğu patoloji prosesə cəlb olunmamışdır, rentgenoloji müayinədə sümük iliyi kanalının genişlənməsi təəsüratı yaranmışdır ki, bu da qeyd edildiyi kimi xəstəliyin erkən simptomu olmuşdur.

Sümüyün destruksiyası əksər hallarda özünü xirdaocaqlı destruksiya şəklində göstərmişdir. Bu simptom tədqiqata daxil olan 68 Yuiq sarkomalı xəstənin 57 (83,82%) aşkar edilmiş və özünü "burun dəlikləri" formasında oval formalı xirda destruksiya ocaqları şəklində göstərmişdir. Destruksiya ocaqlarının dəqiq sərhədləri və skleroz sahələri olmamışdır. Bununla yanaşı, 14 xəstədə (20,59%) ətrafında skleroz sahəsi olan, aydın hüdudlu, dairəvi, daxilində əsasən nazik, az hallarda isə kobud arakəsmələr olan, iri lövhəyəbənzər destruksiya müşahidə edilmişdir. İriocaqlı destruksiya əsasən metadiafizal lokalizasiyalı və müəyyən hallarda çanaq lokalizasiyalı şişlərdə müşahidə edilmişdir. İriocaqlı destruksiya bəzi hallarda xirdaocaqlı destruksiya fonunda, bəzi hallarda isə onsuz müşahidə edilmişdir. Diafizal lokalizasiyalı şişlərə nisbətən metadiafizal lokalizasiyalı şişlərdə metafizal hissənin qabıq qatının daha tez dağılması və şişin yumşaq toxumalara daha tez sirayət etməsi və bu zaman çox vaxt iriocaqlı dest-

ruksiya müşahidə edilmişdir. Bu zaman qığırdaq böyümə zonası uzun müddət baryer rolunu oynaya-raq destruksiyanın epifizə yayılmasının qarşısını almış, çox az hallarda destruksiya epifizdə də müşahidə edilmiş, lakin bu vaxt oynaqın zədələnməsi müşahidə edilməmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, şiş prosesinin sümüyün kənarlarına və yumşaq toxumalara yayılmadığı dövürdə sümük destruksiyası periostal sümük törəməsi altında gizlənmiş və rentgenoloji mənzərədə zəif görünmüş, şiş ətraf yumşaq toxumalara yayıldıqda isə destruksiya ocaqları aydın görünmüşdür. Yalnız sarkoması zamanı xəstələrdə dəqiq sərhədləri olmayan, sümük iliyi kanalı boyunca yayılmağa meyilli sümük destruksiyası müşahidə edilmişdir. Şiş prosesi inkişaf etdikcə sümüküstlüyüaltına sirayət etmiş, sümüküstlüyü şiş prosesinə cəlb edilərək destruksiya prosesinə məruz qalmışdır. Şiş prosesinin inkişafı ilə əlaqədar sümüküstlüyünün müxtəlif reaksiyası müşahidə edilmişdir. Belə ki, xəstələrin bir qrupunda - 37 xəstədə (54,41%), şiş toxumasının sümüküstlüyünə təkrar sirayət etməsi və kəskin reaktiv sümükəmələgəlmə prosesi ilə əlaqədar boylama-paralel lövhəcik şəklində qatlı və ya “soğanaqşəkilli” periostoz müşahidə edilmişdir. Bu simptom Yalnız sarkomasının xarakter rentgenoloji əlaməti olub, diafizar lokalizasiya şişlərdə prosesin başlanğıc mərhələsində, sümükdən kənara yayılmadığı və şişin yumşaq toxuma komponentinin təşəkkül tapmadığı dövürdə müşahidə edilmiş, periostal sümük toxuması dağıldıqda (hansı ki, şişin yumşaq toxumaya yayılması ilə müşayiət edilir) və şişin sümükdən kənar komponenti təşəkkül tapdıqda isə bu simptom müşahidə edilməmişdir.

32 xəstədə (47,06%) reaktiv sümükəmələgəlmə prosesi özünü sümüyün boylama oxuna perpendikulyar yerləşmiş çoxsaylı spikula şəklində göstərmişdir. Bu simptom şişin sümüyün hüdudlarından kənara yayıldığını sübut edən əlamət olmuş və şiş uzun borulu sümüyün diafizinin orta hissəsində yerləşən bütün xəstələrdə və çanaq lokalizasiyalı xəstələrin çoxunda (6 xəstədə) müşahidə edilmişdir. Xarakter xüsusiyyət spikulaların kortikal təbəqənin səthi boyunca eyni uzunluqda və qalınlıqda perpendikulyar yerləşməsi, sümüyün geniş bir sahəsində müşahidə edilməsi və diafiz boyunca bərabər paylanması olmuşdur.

Yalnız sarkomasının sümükdən kənar yayıldığını göstərən dolayı əlamətlərdən biri də osteogen sarkomanın patognomonik əlamətlərindən olan “Kodman üçbucağı və ya sipəri”-nin müşahidə edilməsi olmuşdur.

Bu simptom tədqiqata daxil olan Yalnız sarkomalı xəstələrin 29 (42,65%) müşahidə edilmiş və sümüyün kompakt təbəqəsinin xarici defekti ilə şişin sümükdən xaric komponentinin sərhəddində əmələ gələn osteofitləri xarakterizə etmişdir. Bu simptom patoloji ocağın kənarında yerləşən reaktiv periostal artmaları əks etdirməklə, sümüyün boylama oxu ilə bucaq təşkil edən sipər və ya üçbucaqşəkilli çıxıntı görünüşünə malik olmuşdur. “Kodman üçbucağı və ya sipəri” müşahidə edilən xəstələrin əksəriyyətində şişin metadiafizar lokalizasiyası müşahidə edilmişdir.

Yastı sümüklərdə lokalizasiya edən Yalnız sarkomasının rentgensemiotikası müəyyən xüsusiyyətlərlə xarakterizə edilmişdir.

Çanaq sümüklərində lokalizasiya edən Yalnız sarkomasının rentgensemiotikası bu sümüklərin struktur-anatomik xüsusiyyətlərinin mürəkkəbliyi ilə əlaqədar olaraq fərqlənmiş və rentgendiagnostika çətinlik törədərək müəyyən xüsusiyyətlərlə xarakterizə edilmişdir. Tədqiqata daxil olan çanaq lokalizasiyalı Yalnız sarkomalı xəstələrdə şişin sümüyün hüdudlarından kənara çıxması ilə əlaqədar olaraq bütün hallarda yumşaq toxuma komponenti müşahidə edilmişdir. Bu zaman qalça sümüyü darağı və cismi oraşəkilli kölgə görünüşünə malik olmuşdur. Çanaq sümüklərində sümüküstlüyü möhkəm olmadığından, şişin sümükdən kənara çıxması bütün xəstələrdə qeydə alınmışdır.

Ümumiyyətlə, çanaq sümüklərinin Yalnız sarkoması zamanı sümükdə destruksiya ocaqları və reaktiv sümükəmələgəlmə prosesləri xəstələrdə müxtəlif nisbətdə müşahidə edilmiş və bununla əlaqədar 3 növ dəyişiklik qeydə alınmışdır: osteoplastik, qarışıq və osteolitik.

Çanaq lokalizasiyalı Yalnız sarkomalı xəstələrin hamısında (10 xəstə) sümük destruksiyası müşahidə edilmişdir. 7 xəstədə xırdaocaqlı destruksiya və 3 xəstədə (osteolitik variantlı xəstələrdə) iriocaqlı destruksiya müşahidə edilmişdir. Çanaq lokalizasiyalı şişlər zamanı periostal reaksiyaların təzahürü fərqlənmişdir. Belə ki, qeyd edildiyi kimi, çanaq sümüklərində sümüküstlüyü möhkəm olmadığından xəstələrdə soğanaqşəkilli periostoz müşahidə edilməmişdir. Lakin 6 xəstədə ulduzşəkilli spikulalar qeydə alınmışdır. Çanaq lokalizasiyalı şişlərdə enostal sümükəmələgətirmə zəif nəzərə çarpmış və osteoplastik variantlı 2 xəstədə aydın nəzərə çarpmışdır.

Yalnız sarkoması qabırğalarda lokalizasiya edən 3 xəstədə qabırğalarda qeyri-düzgün sərhədli destruksiya ocağı müəyyən edilmiş və şişin yumşaq toxuma komponentinin qabırğalara nisbətən simmet-

rik yerləşməsi müşahidə edilmişdir. Xarakter xüsusiyyətlərdən biri şişin yumşaq toxuma komponentinin döş qəfəsi daxilinə inkişaf etməsi olmuşdur, plevra boşluğunda maye aşkar edilmişdir. Tədqiqata daxil olan 8 Yuiinq sarkomalı xəstədə (11,76%) patoloji sınıq müəyyən edilmişdir.

Beləliklə, Yuiinq sarkomasının rentgenemiotikası çoxmüxtəlifliyi ilə xarakterizə edilmiş, şişin sümükdən lokalizasiyasından, sümüyün hansı hissəsində yerləşməsindən, yayılma dərəcəsiindən asılı olmuşdur. Klassik rentgenoloji mənzərə yalnız uzunborulu sümüklərdə yerləşən şişlər zamanı müşahidə edilmişdir. Bu xəstəlikdə müşahidə edilən sümüyün dağılması və reaktiv osteogenez simptomları patognomonik deyil və bir sıra digər sümük şişlərində və sümüyün qeyri-şiş xəstəliklərində də müşahidə edilə bilər. Yastı sümükdə yerləşən Yuiinq sarkoması zamanı da rentgenemiotika patognomonik olmamışdır.

## ƏDƏBİYYAT

1.Əmiraslanov Ə.Т., Qaziyev А.У. Сүмүк şişləri. Bakı: Təbib, Azərbaycan Ensiklopediyası NPB, 1997, 480s.; 2.Sümük şişləri /Əmiraslanov Ə.Т., Qaziyev А.У. Uşaq Onkologiyası. Bakı: Maarif, 2003, s.356-413; 3.Новик В.И, Красильникова Л.А, Колыгин Б.А. и др. - Архив паталогии, 2005, №2, с.22-25; 4.Семенова А.И. - Практическая онкология, 2005, т.6, №4, с.234-239; 5.Соловьев Ю.Н. – Вопр. онкологии, 1982, №5, с.52-57; 6.Трапезников Н.Н., Соловьев Ю.Н., Еремина Л.А. и др. Саркомы костей. Ташкент: Медицина, 1983; 7.Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т. и др. Опухоли костей, М.: Медицина, 1986; 8.Azouz T. - J. Radiol. Electol, 1983, v.64, №6-7, p.391-395; 9.Horowitz M., Malawer M., Woo S. et al. - /Pizzo P., Poplack D. eds. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p.831; 10.Millr R. /Contrasting epidemiology of childhood osteosarcoma, Ewing' s tumor, and rhabdomyosarcoma, Nat. Cancer Inst., 1981, v.56, p.9-14.

## S u m m a r y

### CLINICAL AND ROENTGENOLOGIC CHARACTERISTICS OF YUING SARCOMA

*A.Amiraslanov, A.Gaziyev, A.Amiraslanov, E.Akhundov*

The clinic signs of the Yuing sarcoma were characterized with its non specific symptoms and multi varieties. The characteristic symptoms of the disease were ache (86,76% was observed in the patients), tumour (69,12% was observed in the patients) and the shattering of the extremity function (66,18% was observed in the patients). Roentgen semiotics of the Yuing sarcoma was characterized with the multi variety and was depend on the localization of the tumour in the bone, locating of the tumour in which part of the bone and its extension level. Classical roentgenologic view was observed only during the tumours located in the long cortical bones. The collapsing of the bone and reactive osteogenesis symptoms which observed during this disease are not pathognomonic and may be observed in the several bone tumours and nonneoplastic diseases of the bone. Roentgen semiotics was not pathognomonic while Yuing sarcoma located in the flat bones.

\* \* \*

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОГИСТИОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

*А.Т.Амирасланов, Э.Э.Ибрагимов, С.В.Абдыева*  
*Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

По определению научного комитета ВОЗ, под термином «мягкие ткани» подразумеваются все внескелетные неэпителиальные ткани организма, за исключением ретикулоэндотелиальной системы и опорной ткани внутренних органов. Несмотря на то, что мягкие ткани составляют 50% массы тела, занимая значительный объем, удельный вес возникающих из них опухолей весьма невелик. Опухоли мягких тканей составляют 2-5% всех новообразований взрослых людей, у детей они более значительны и составляют 15-24,5%. Опухоли различной морфологической структуры имеют характерные особенности роста и распространения, которые необходимо учитывать в процессе диагностики и лечения. При диагностике и классификации фиброгистиоцитарных опухолей возникают значительные трудности. Это связано со сравнительно редкой встречаемостью этих новообразований, но более важно обилие вариантов их строения, как злокачественных, так и доброкачественных; морфологическое сходство различных по происхож-

дению новообразований друг с другом; наличие довольно большой группы опухолеподобных и так называемых псевдосаркоматозных процессов. Актуальность данной темы обусловлена тенденцией увеличения частоты фиброгистиоцитарных опухолей мягких тканей во многих странах, значительным увеличением частоты заболеваемости и смертности, а также многообразием факторов риска развития данного онкологического заболевания. В настоящее время иммуноморфологический метод нашёл применение при изучении эпителиальных, миогенных и нейрогенных опухолей, т.е. опухолей любой тканевой принадлежности. В этом ряду огромное значение имеет фактор некроза опухоли и интерлейкины-цитокины, продуцируемые различными иммунокомпетентными клетками. Центральное место в иммуноморфологическом изучении цитокинов занимает выяснение тканевой принадлежности опухоли и степени её дифференцировки. Помимо теоретической значимости, воздействие цитокинов на опухолевый процесс имеет большое практическое значение для определения прогноза и выбора адекватного лечения.

Будущий прогресс в диагностике и излечении этих сложных и трудных опухолей представляется связанным с совершенствованием технических возможностей, прежде всего в области иммуногистохимии и клеточно-мембранных маркеров с более широким применением ультраструктурных исследований и их комплексным сочетанием. В настоящее время васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) представляет собой ключевую мишень при лечении опухолевых заболеваний. Хотя в опухолевом ангиогенезе участвует много ростовых факторов, установлено, что васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) является самым мощным и доминирующим медиатором этого процесса. Секреция опухолью VEGF приводит к стимуляции роста эндотелиальных клеток и увеличению проницаемости капилляров и, наконец, к образованию новых кровеносных сосудов (ангиогенез), который играет основную роль в росте опухоли и последующим процессе метастазирования. Новые сосуды снабжают опухоль кислородом и питательными веществами, позволяя ей расти, поражать соседние ткани и метастазировать. Васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) выполняет свои функции через тирозинкиназовые рецепторы, расположенные в мембране эндотелиальных клеток. VEGF является одним из самых важных стимуляторов ангиогенеза в разнообразных по характеристикам тканях. Антиангиогенная терапия - принципиально новый подход к лечению онкологических заболеваний. Он позволяет остановить процесс формирования кровеносных сосудов в опухоли, лишить её возможности дальнейшей жизнедеятельности и предотвратить развитие метастазов. Кроме того, антиангиогенная терапия дополнила бы современные методы лечения, в частности химиотерапию и противоопухольевую биотерапию, увеличив проникновение препаратов в опухолевые клетки благодаря обратному развитию аномального сосудистого русла опухоли и снижению внутриопухолевого давления. Противоопухольевый препарат, Avastin (Бевацизумаб) - это рекомбинантное гуманизированное, моноклиальное антитело к васкулярному эндотелиальному фактору роста, который является ключевым регулятором ангиогенеза опухоли. Avastin ингибирует связывание (VEGF) васкулярного эндотелиального фактора роста с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

В ряду диагностических методов имеют значение анамнестические сведения, т.е. упоминание о предшествующей травме или инъекции лекарственного вещества. Первым этапом диагностики является сбор жалоб и анамнеза. Наиболее часто больные, обращаются за врачебной помощью, обнаружив у себя безболезненную опухоль. У 3/2 больных опухоль является первым и единственным симптомом заболевания. Иногда к этому присоединяется неврологическая симптоматика, если опухоль сдавливает или прорастает магистральные нервы, сосудистые расстройства при сдавлении магистральных сосудов. При поражении надкостницы и кортикального слоя появляются боли, характерные для костной патологии. При вовлечении в опухолевый процесс капсулы сустава, нарушается его функция. Из-за видимой безобидности опухоли при её обнаружении, как со стороны больного, так и врачей общей лечебной сети часто допускаются диагностические ошибки. Довольно обычно при фиброгистиоцитарных опухолях диагнозом звучит как киста, липома, ушиб, миозит, гематома и т.д. Если, есть болевой синдром, нередко больных длительное время лечат по поводу «неврита», «плексита», неполное обследование, отсутствие онкологической настороженности и ошибочный диагноз ведут к неправильной лечеб-

ной тактике, т.е. применению физиотерапевтических процедур, нерадикальных оперативных вмешательств, рассечению опухоли в связи с предполагаемым абсцессом или гематомы.

Инструментальные методы обследования. Рентгенологическое исследование. Обзорные снимки, рентгенограммы органов грудной клетки, рентгенография. Обычная рентгенограмма позволяет обнаружить тень опухоли, выявить изменения в костях.

Ультразвуковое исследование опухолей мягких тканей. Это высокоинформативный метод диагностики как первичного, так и поражения регионарных зон. Он позволяет получить объёмное представление о распространенности опухолевого процесса, т.е. определить границы опухоли, глубину её залегания, связь с костью и сосудисто-нервным пучком, структуру опухоли, характер опухоли.

Компьютерная томография даёт возможность получения довольно четкого изображения тканей, на которых дифференцируются границы опухоли, её взаимоотношение с подлежащими и окружающими тканями. Для уточнения степени распространения злокачественной фиброгистиоцитомы и доброкачественной фиброгистиоцитомы важную информацию несут эхография и рентгенологические исследования.

Магнитно-резонансная томография. Является перспективным методом диагностики, которая даёт наиболее полную информацию о соотношении опухоли и смежных тканей. При злокачественных опухолях мягких тканей основным является морфологическая верификация диагноза (пункционная биопсия для цитологического исследования, ножевая биопсия). Получение материала для морфологической диагностики осуществляется путем пункционной биопсии (аспирационной). К преимуществам метода аспирационной биопсии следует отнести малую травматичность и простоту получения материалов, а также отсутствие необходимости в сложных инструментах. В 95% случаев цитологически устанавливается диагноз злокачественной природы опухоли, в 88% можно говорить о степени дифференцировки опухоли и в 75% - о гистологическом подтипе опухоли.

При изучении диагностики фиброгистиоцитарных опухолей мягких тканей следует особо обратить внимание на необходимость тесного контакта морфологов с клиницистами, от которых зависит полнота и адекватность взятия биопсии, полноценность клинического исследования.

Гистологические методы в настоящее время являются наиболее достоверными для постановки точного диагноза и для предсказания клинического течения, не устраняют необходимость сбора клинической информации. Клиническое течение фиброгистиоцитарных опухолей мягких тканей характеризуется определенной вариабельностью. В одних случаях опухоль после хирургического удаления упорно рецидивирует в течении многих лет, у других наоборот вскоре после удаления опухоли через некоторое время выявляется рецидив, для третьих характерно длительное безрецидивное течение заболевания послехирургического или комбинированного лечения.

Основные трудности в дифференциальной диагностике фиброгистиоцитарных опухолей мягких тканей возникают при отличии их от других злокачественных новообразований. К сожалению, указать определенные клинко-диагностические ориентиры, позволяющие надёжно дифференцировать злокачественной и доброкачественной фиброгистиоцитомы от других опухолей мягких тканей, в настоящее время не представляется возможным. Только интеграция всех морфологических и клинических данных, полученных при тесном сотрудничестве клинициста и патологоанатома, служит гарантией установления точного диагноза и обеспечения лечения больных. Окончательное распознавание патологического характера опухолевого процесса остаются за морфологическим исследованием. Многие вопросы, связанные с лечением больных с фиброгистиоцитарной опухолью до сих пор не решены, что объясняет актуальность проблемы. Комплекс лечебных мероприятий зависит в первую очередь от гистологического типа опухоли, размера опухоли, степени злокачественности, глубины инвазии, которые являются основными параметрами, характеризующими течение опухолевого процесса. В лечебную программу злокачественной фиброзной гистиоцитомы мягких тканей обязательно должно входить оперативное лечение (по возможности радикальное), локальная лучевая терапия и химиотерапия. При доброкачественной фиброзной гистиоцитомы мягких тканей в лечебную программу входит оперативное лечение, а в дальнейшем динамическое наблюдение.

Проблема лечения фиброгистиоцитарных опухолей мягких тканей заключается в том, что фиброгистиоцитарные опухоли обнаруживают высокую склонность к рецидивированию. Точный объём удаляемых нормальных тканей вокруг опухоли для предупреждения рецидива не известен. Высокая частота рецидивирования в значительной мере обусловлена тем, что иногда хирурги, удаляя первичную опухоль, не всегда учитывают описанные выше особенности роста и распространения новообразований мягких тканей. Даже в случаях, достигнутых для визуального и пальпаторного обследования, до 80% больных поступают в специализированные лечебные учреждения с рецидивами или продолженным ростом после нерадикального лечения. Даже в случаях, доступных для визуального и пальпаторного обследования, до 80% больных поступают в специализированные лечебные учреждения с рецидивами или продолженным ростом после нерадикального лечения. В результате, имеет место пересечение тяжёлой опухолевой инфильтрации, теряющихся в окружающих тканях или имплантация опухолевых клеток в ране, приводящая к возникновению множественных рецидивных узлов. Таким образом, рецидивы обычно представляют собою не удалённые при эксцизии остатки опухоли. Наряду с этим, часть поздних рецидивов, по мнению Н.Н.Петрова являются «по существу не возвратом старого, а возникновением нового заболевания на той же почве, где когда-то возникла первичная злокачественная опухоль». Большой частью, рецидивные узлы не достигают значительной величины, так как больные, понимая опасность заболевания, не медлят с обращением к врачу. Несомненно, что способность к образованию рецидивов тесно связано с гистологической структурой и характером роста опухоли. И поэтому при лечении фиброгистиоцитарных опухолей мягких тканей следует ориентироваться на следующие основные правила.

1. Лечение больных с фиброгистиоцитарной опухолью мягких тканей должно осуществляться только в специализированном онкологическом учреждении, которое располагает всеми видами диагностики и лечения.

2. При планировании оперативного вмешательства, необходимо учитывать анатомические особенности распространения опухолевого процесса, придерживаясь принципа трёхмерного удаления с сохранением целостности «капсулы опухоли» (радикальное удаление опухоли с отсутствием гистологических данных за наличие опухоли по краям резекции).

Выбор метода лечения больных фиброгистиоцитарными опухолями мягких тканей определяется локализацией опухолевого процесса, его распространённостью и общим состоянием больного.

При фиброгистиоцитарных опухолях мягких тканей используются 2 типа операций - органосохраняющие и калечащие. Органосохраняющие операции являются более распространённым видом хирургического вмешательства, чем калечащие. В последнее время повысился интерес к выполнению сберегательных операций при локализации опухоли на конечности как первичной, так и рецидивной. При простом удалении опухолевого узла рецидивы возникают в 60-90% случаев. Радикальная резекция с достаточным запасом тканей вокруг опухоли позволяет снизить процент рецидивов до 25-30%. После ампутации и экзартикуляции рецидивы возникают в 8-10% случаев. Широкое иссечение опухоли является основным методом лечения фиброгистиоцитарных опухолей. Эффективность комбинированной химиотерапии (в частности, сочетание доксорубицина, цисплатин, винкристина, циклофосфана) может достигать 40%. Практически во всех режимах лечения химиотерапия сочетается с хирургическим этапом. Лучевая терапия в комбинации с хирургическим лечением позволяет снизить процент рецидивирования до 3,3-19%. Лучевая терапия в комбинации с хирургическим удалением опухоли применяется в пред- и послеоперационном периоде.

Задачами предоперационного облучения являются:

1. Снижение злокачественного потенциала опухоли за счёт гибели анаплазированных, хорошо оксигенированных, наиболее радиочувствительных клеток и изменения биологических свойств клеток, сохранивших жизнеспособность после суб- и потенциально летальных повреждений.

2. Тотальное повреждение субклинических очагов опухоли.

3. Уменьшения объёма, отграничение, купирование параканкрозного воспаления.

Интервал между предоперационной лучевой терапией и операцией составляет не более 2,5-3 недель.

Задачами послеоперационной лучевой терапии являются разрушение гипотетических диссеминированных в ране опухолевых клеток для предупреждения развития рецидивов и метастазов, а при нерадикальных операциях - разрушение оставленных порций опухоли. Послеоперационную лучевую терапию проводят через 2-3 недели при наличии окрепшего послеоперационного рубца.

Среди ведущих причин запоздалого лечения злокачественных опухолей мягких тканей, основными являются поздняя обращаемость больных и недостаточная онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети, что приводит к значительному числу диагностических ошибок (около 45%).

Для своевременного выявления рецидива целесообразно динамическое наблюдение, включающее систематический осмотр больного и ультразвуковое исследование.

Таким образом, можно прийти к такому выводу, что ранняя диагностика и правильная тактика лечения уменьшает число калечащих операций и улучшает показатели отдаленных результатов, позволяет увеличить число органосберегательных операций и повысить качество жизни у этой категории больных.

## **S u m m a r y**

### **MODERN PROBLEM OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FIBROGISTIOSITAR TUMOR OF SOFT TISSUE**

*A.Amiraslanov, E.Ibragimov, S.Abdiyeva*

Among diagnostically methods, the leading place in initial observation of patients with soft tissue tumor assign a part to aspiration biopsy, the information of which reach 95%. The main role for the definition of degree of spreading of tumor plays the methods of radial irradiation (USI, KT, MRT). The problem of treatment of fibrogistiositar tumor of soft tissue is in that they reveal high susceptibility to relapse. High frequency to relapse in a considerable extent conditioned by that sometimes surgeons, ablating initial tumor not always take into account described above peculiarity of grows. Among leading reasons of lade treatment of fibrogistiositar tumor of soft tissue is taking medical advice lade and insufficient oncologist carelessness of doctors of common medical system that bring to a considerable number of diagnostically mistakes.

\* \* \*

### **ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВТОРИЧНОМ ГЕМОСИДЕРОЗЕ**

*Д.А.Байтаева*

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

Перегрузка организма железом значительно ухудшает клиническое течение таких тяжелых заболеваний, как  $\beta$ -талассемия, серповидно-клеточная анемия, миелодисплазии и другие наследственно-обусловленные стойкие анемические синдромы. Во всех случаях регулярных трансфузий эритроцитарной массы избыток железа (Ж) накапливается в органах и тканях представляя серьезную угрозу для жизни больного. На помощь приходит хелаторная терапия, которая способствует снижению концентрации Ж. в организме до уровня, когда его индуцированная токсичность не развивается [2,9,10,11,12]. Установлено, что это так называемое «свободное» Ж., обладающее каталитическим свойством и легко образующее комплексы с хелаторами. Достижение безопасного тканевого уровня Ж. занимает много месяцев или лет при использовании современных режимов хелации [3,5,18]. Сердечная недостаточность на сегодня является наиболее частой причиной смерти при трансфузионной перегрузке Ж. И мало, что известно о взаимоотношениях между уровнем Ж. в миокарде и прогнозом. Большую прогностическую информацию несет определение корреляции запасов Ж. в печени. Уровень Ж. более 15 мг/г сух. вещества ассоциировано с высоким риском поражения миокарда [12]. Компьютерная томография пе-

чени была предложена как неинвазивный метод измерения запасов Ж. в тканях. Количество Ж. в печени определяемое с помощью ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) коррелирует с данными полученными путем измерения количества Ж. в биоптатах печени. Для достижения отрицательного баланса Ж. (0,4–0,5 мг/кг ежедневной экскреции Ж. у трансфузионно-зависимых пациентов) два ключевых пула Ж. нуждаются в воздействии хелаторов: 1) внутриклеточный лабильный пул Ж., который при перегрузке Ж. является производным лизосомального катаболизма ферритина. Гепатоциты являются главными клетками отложения Ж. [10,11]. Следовательно, печень служит ключевым органом-мишенью для хелаторной терапии. Согласно исследованиям M.Pippard [15] экскреция Ж. с калом при введении комплексона развивается в результате хелации печеночно-клеточного Ж. из лабильного внутриклеточного пула. 2) большой пул хелатируемого Ж.–метаболизм эритроцитов в макрофагах [2,3]. У здоровых людей 20 мг. Ж. отдается макрофагам печени, селезенки и костного мозга, каждый день. Это количество увеличивается при неэффективном эритропоэзе, но снижается в результате проведения гипертрансфузионных режимов при талассемических синдромах [5]. Поэтому следует считать, что клинические проявления β-талассемии зависят от тяжести анемии и степени перегрузки Ж. Вместе с тем у трансфузионно-независимых пациентов анемии плохо коррелирует с тяжестью отложения Ж. из-за избыточной желудочно-кишечной абсорбции элемента. Из всех хелаторов только десферал (Дф) имеет широкое применение в клинике. Дф-сидерофор, природного происхождения переносчик Ж., продуцируемый микроорганизмом *Streptomyces pilosus*. Одна молекула Дф присоединяет 1 атом Ж. Следовательно, 1 гр. Дф может связать почти 93мг Ж. [6,14,16]. Целью настоящего исследования явилось определение степени зависимости проводимой хелаторной терапии от функционального состояния печени.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** На протяжении многих лет (1986–2007 г.) проводилось изучение влияния ДФ на запасы Ж. в организме 660 больных большой и промежуточной формами β-талассемии (табл.1). Явления вторичного гемохроматоза подтверждались данными биопсии печени и МРТ. Значительные запасы Ж. в организме больных подтверждались высоким уровнем сывороточного железа (СЖ), коэффициента насыщения белка трансферрина железом (КНТ), сывороточного ферритина (СФ). Они коррелировали с нарушенными АлТ, АсТ, щелочной фосфатазой (ЩФ) и тимоловой пробой, характеризующими функциональное состояние печени.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Из-за короткого периода полувыведения Дф применяли в виде продолжительной инфузии как подкожно, так и внутривенно с целью достижения значительной экскреции Ж. и поддержания отрицательного баланса элемента при продолжающихся трансфузионных отложениях Ж. Ночные п/к инфузии Дф. по крайней мере 5 ночей в неделю способствовали значительной экскреции Ж. с мочой даже у маленьких детей для поддержания низкого общего количества Ж. в организме. Для этих пациентов этот факт имел большое значение из-за опасности развития фиброза печени. Поэтому п/к инфузии в дозе 40 мг/кг за 8–12 ч. стали у наших больных стандартной схемой. Объяснение происходящему может быть следующим: Дф является сам по себе гидрофильным, и это свойство вместе с большим молекулярным весом означает, что поступление в клетки и внутриклеточные органеллы обычно медленное и занимает несколько часов для достижения равновесия. Но поступление в гепатоциты быстрое, вероятно в связи с облегченным процессом, делая доступ к внутрипеченочному Ж. относительно эффективным. Нами в процессе работы были определены показания для в/в назначения Дф. больным β-талассемией: А. Абсолютные: 1. тяжелая перегрузка Ж. когда СФ постоянно превышает 2500 нг/мл, а Ж. в печени >15 мг/г сух. вещества. 2. Существенное поражение сердца (данные Эхо КГ): аритмия, либо сердечная недостаточность. Б. Дополнительные: сложности с проведением регулярных подкожных инфузий; период беременности; активный вирусный гепатит и планируемая трансплантация костного мозга. При в/в введении доза Дф. составляла 50 мг/кг/сут. в теч. 7 дней в нед., непрерывно. После начала п/к терапии Дф, выделение Ж. с мочой заметно подало сразу после трансфузий эритроцитарной массы в обследуемой группе пациентов с β-талассемией. Результаты наводят на мысль, что мобилизация отложенного Ж. для удовлетворения потребностей в нем при стимуляции эритропоэза может повышать доступность Ж. для хелации с мочой. Следовательно, адаптация времени хелаторной терапии к трансфузионному циклу не является необходимой. Параллельно больным β-талассемией назначали с лечебной целью витамин С, увеличивающий почечную экскрецию Ж., индуцированную Дф.



**Таблица 1. Влияние приема различных доз Дф на основные биохимические показатели крови**

| Показатели   |                 | Большая форма β-талассемии (n=30) | Промежуточ.форма β-талассемии (n=30) |
|--|-----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Сывороточн.железо, (СЖ) мкмоль/л                     | до Дф           | 45-62; 54,5±2,9                   | 30-50<br>40,8±1,7                    |
|  | после Дф        | 39-51; 43±3,2                     | 27-44<br>38±0,17                     |
| Общая железо связ. способ. Сыв-ки (ОЖСС), мкмоль/л   | до Дф           | 39-49; 39±2,1                     | 54-64<br>56,2±1,1                    |
|  | после Дф        | 39-44<br>40 ± 0,26                | 63-68<br>65 ± 0,1                    |
| Коэффициент насыщения тра-нсферрина железом (КНТ), % | до Дф           | 90-125<br>112 ± 24,3              | 61-82<br>67,3 ± 0,21                 |
|  | после Дф        | 83-106<br>91 ± 21,1               | 54-79<br>59 ± 0,2                    |
| Сывороточный ферритин (СФ), мкг/л                    | до Дф           | 360-2500<br>1210 ± 191            | 320-2300<br>1090 ± 164               |
|  | после Дф        | 290-1350<br>998 ± 189             | 250-998<br>397 ± 10,6                |
| Исходная сидерурия, мг/24 час                        | до Дф           | от полного отсутствия до 0,11     | 0,14 – 0,18                          |
| Десфераловый тест, мг/24 час                         | на 1000мг до Дф | 3,53-5,47<br>3,88 ± 0,01          | 3,67-4,45<br>3,91 ± 0,02             |
| АлТ(н моль(с.л))                                     | до Дф           | 263-575; 277 ± 0,5                | 199-432; 215 ± 0,5                   |
|  | после Дф        | 217-292; 224 ± 0,5                | 191 ±351; 206 ± 0,5                  |
| АсТ (н моль(с.л))                                    | до Дф           | 130-261; 141 ± 0,05               | 118-193<br>122 ± 0,04                |
|  | после Дф        | 120-193<br>137 ± 0,05             | 108-176<br>119 ± 0,02                |
| Щелочная фосфатаза (ед)                              | до Дф           | 210-336<br>237 ± 0,2              | 185-274<br>199 ± 0,09                |
|  | после Дф        | 190-259<br>212 ± 0,15             | 110-180<br>162 ± 0,07                |
| Тимоловая проба (ед)                                 | до Дф           | 35-76<br>48 ± 0,18                | 14-65<br>33 ± 0,09                   |
|  | после Дф        | 28-42<br>35 ± 0,15                | 9-50<br>12 ± 0,05                    |

Оптимальным является его назначение после проведения одного предварительного цикла хелаторной терапии. При этом необходимо учитывать возрастание токсичности Дф при использовании больших доз аскорбиновой кислоты. Мы рекомендуем применять дозу аскорбиновой кислоты 2-5 мг/кг, что составляет 50 мг для детей в возрасте до 10 лет и 100 мг – старше 10 лет, и это является невысокой дозой. Препарат целесообразно назначать только в дни лечения Дф, через 2 часа после начала инфузии Дф при подкожном введении. Аскорбиновая кислота эффективна лишь при регулярной терапии Дф. При умеренном увеличении содержания в организме Ж: мы наблюдали токсические проявления Дф в основном на сердечно-сосудистой системе и функциональном состоянии печени. Результаты исследования токсичности Дф у больных β-талассемией мы представили в таблице 2 и которые носили в большинстве необратимый характер.

**Таблица 2. Частота токсичных проявлений при терапии Дф у больных  $\beta$ -талассемией (n=60)**

| Проявления                  | Дф (75 мг/кг/сут) |
|-----------------------------|-------------------|
| Нарушение зрения            | 4–6%              |
| Нарушение слуха             | 10–15%            |
| Артропатия                  | 4–7%              |
| Агранулоцитоз и нейтропения | Отсут.            |
| Диспептические расстройства | Отсут.            |
| Нарушение роста             | 27 случ.          |
| Дефицит цинка               | 1–15%             |

Поражение суставов при терапии Дф не связано непосредственно с действием лекарственного препарата, а обусловлено самой перегрузкой Ж. Наше мнение совпадает с результатами исследований ряда ученых считающих, что хелаторы забирая Ж. из других тканей, могут перемещать его в синовиальную оболочку пораженных суставов, где оно катализирует свободно-радикальные механизмы повреждения тканей [7,14,15].

В таблице 3 мы отразили мониторинг больных большой и промежуточной формой  $\beta$ -талассемии, получающих терапию десфералом.

Наблюдение за больными  $\beta$ -талассемией получавших Дф в течение многих лет позволило определить режим проведения хелаторной терапии и предложить схему назначения десферала в указанной группе больных (табл.4).

**Таблица 3. Мониторинг пациентов большой и промежуточной форм  $\beta$ -талассемии на фоне проводимой хелаторной терапии (n=60)**

| Эффекты                        | Мониторинг  | Частота   |
|--------------------------------|---|---|
| Перегрузка Ж.                  | Ферритин сыворотки<br>Железо печени                                 | Каждые 3 мес. с расчетом терапев. индекса. Ежегодно или по клинич. показаниям |
| Сердечно-сосудистые осложнения | ЭКГ<br>ЭХО-КГ   | Ежегодно и или по клин. показаниям  |
| Задержка роста                 | Измерение роста<br>Стоя и сидя                                      | Каждые 3 месяца   |
| Нарушение полового развития    | ФСГ, ЛГ   | Каждые 6 месяцев  |
| Диабет                         | Глюкоза в моче  | Каждый визит  |
| Поражение печени               | Печеночные функциональные пробы. Серолог. пробы на вирусный гепатит | Каждые 3 месяца ежегодно  |
| Гипотиреозидизм                | ТТГ, Т <sub>4</sub>   | Каждые 6 месяцев  |
| Гипопаратиреозидизм            | Са, Р   | Каждые 3 месяца   |
| Поражение костей               | Костный возраст (рентген кистей рук)                                | В начале лечения и каждые 2 года в отсут. наруш. роста                        |
| Ототоксичность                 | Аудиометрия   | Ежегодно при отсутствии симптоматики  |
| Поражение сетчатки глаз        | Электроретинография   | Ежегодно при отсутствии симптоматики  |
| Иерсиниозная инфекция          | Серологические исследования   | По клиническим показаниям   |

Если Дф терапия начинается одновременно с началом гемотрансфузий, то есть раньше 2-летнего возраста, то происходит задержка роста костей. Поэтому целесообразно назначать терапию Дф в возрасте старше 3 лет, либо после 15-20 гемотрансфузий, когда уровень ферритина превысит 1000 нг/мл. Также по предложенному режиму проведения

десфералотерапии пре-парат рекомендуется вводить подкожно медленно, в течение 8-10 часов, не менее 5-6 дней в не-делю, с использованием электронного насоса-инъектора.

Поэтому каждому пациенту необходимо иметь индивидуальный насос и применять его во время ночного сна, что существенно повышает качество жизни больного. Доза Дф зависит от уровня Ж. в организме и составляет в среднем 25-30 мг/кг/ день. Но оптимальной лучше считать 40 мг/кг/день. Интенсивная терапия высокими дозами должна проводиться осторожно и только в особых случаях. Однако, она не должна превышать 125 мг/кг/день. Дф необходимо хранить в темном помещении при t 8-15<sup>0</sup>С выше нуля, и перед употреблением разводить из расчета 500мг на 2мл бидистиллированной воды. В условиях отсутствия индивидуальных перфузоров у преобладающего большинства наших пациентов β-талассемией вы проводили хелаторную терапию при повышении значения сывороточного ферритина более 1000 мг/л курсами Дф по 15 дней в дозе 50 мг/кг/день. со сменой мест подкожного введения (квадраты живота, плече-

**Таблица 4. Схема назначения десферала**

| Состояние   | Действие  |
|---|---|
| Уровень ферритина >1000нг/мл или Ж.печени >3,2 мг/г сух. в-ва, или возраст ≥3 лет (регулярные трансфузии с 6–12 мес.) | Начать введение десферала 25-30 мг/кг, 5 ночей в неделю   |
| Уровень ферритина снижается >1000 нг/мл или Ж. печени 3,2-7 мг/г сух. в-ва  | Продолжить десферал. Контролировать уровень терапевтического индекса  |
| Ж. печени снижается <3,2 мг/г сух. Вещества   | Прервать хелаторную терапию на 6 месяцев  |
| Повышение уровня ферритина >2000 нг/мл или Ж. печени 7-15 мг/г сух. В-ва  | Повышение дозы и / или частоты введения десферала<br>1) сохранить терапевтический индекс <0,25.<br>2) для детей до 5 лет доза Дф до 35 мг/кг<br>3) до окончания роста доза Дф до 40 мг/кг |
| Уровень ферритина >2500 нг/мл, или Ж. печени > 15 мг/г. сух. в-ва или сердечно-сосудистые осложнения                  | 24 часовая в/в инфузия Дф. Максимальная доза Дф 60 мг/кг/день   |

вой области). Для оценки эффективности хелаторной терапии целесообразно применять терапевтический индекс Портера, где средняя ежедневная доза вычисляется путем умножения ежедневно получаемой дозы Дф на количество доз в неделю.

Пациентам с большой формой β-талассемии получающих регулярные трансфузии компонентной крови, помимо стандартной схемы терапии Дф, мы рекомендуем дополнительное применение капельного введения препарата с каждой трансфузией эритроцитарной массы из расчета 500 мг-2г на 1 дозу переливаемой эритроцитарной массы. Препарат разводится в 100 мл физиологического раствора. Интенсивность лечения Дф определяется индивидуально, с учетом возраста, степени накопления Ж. и нарушения функционального состояния органов и систем. Рекомендуется диета с ограничением продуктов, содержащих Ж. и включением в рацион пищи богатой танином (свежесваренный чай, какао). Исходя из того, что время циркуляции 1 дозы Дф в организме больных независимо от формы заболевания и перегрузки Ж составляет всего 70 минут, в настоящее время продолжают поиски более эффективного метода выведения Ж. Безусловным достижением в сфере разработок лекарственных средств с аналогичным механизмом действия является полученный впервые в мировой практике в 90-х гг. XX столетия хелатор Ж., оказывающий при пероральном применении аналогичную Дф терапевтическую эффективность - препарат деферипрон (ДФП). Синонимы - келфер, L1, феррипрокс. При пероральном применении ДФП в капсулах отрицательный баланс Ж. формируется в ответ на введение препарата в дозе 50-120 мг/кг в сутки. Все токсические побочные эффекты ДФП исследователи считают обратимыми, контролируруемыми, управляемыми [6,7,14,16]. Они могут быть менее выраженными за счет использования ДФП в более низких дозах или путем его комбинации с Дф. По мнению иных ученых [2], лечение больных β-талассемией сочетанием ДФП с Дф приводят к значитель-

ному (в несколько раз) снижению уровня сывороточного ферритина, а также того избыточного количества Ж. депонирование которого было выявлено в клетках печени и сердца.

Таким образом, используемые в клинической практике препараты Дф и ДФП продолжают широко изучаться в экспериментах как при патологических состояниях, характеризующихся перегрузкой Ж. так и при других заболеваниях, что может существенно расширить область их применения, включая заболевания со злокачественными перерождением тканей [17,18].

Многие публикации, посвященные результатам исследований различных хелаторов Ж. свидетельствуют, что наряду с клиническими препаратами Дф и ДФП [6,8] изучаются и другие хелаторы-представители различных классов органических соединений. Для лечения хронической перегрузки и острого отравления Ж. предклинические испытания проходят НВВД и ICL-670 А. Они в 2 раза эффективнее Дф в выведении Ж. из организма больных и в большей степени с калом, чем мочой.

В Гематологическом научном центре РАМН (г.Москва) впервые получены высокомолекулярные хелаторы Ж. - полигидроксамоновые кислоты (ПГК) которые также обладают способностью выводить избыток Ж. из организма [13]. На их основе в России создано потенциальное лекарственное средство с исходным названием «Хелафер». Препарат способен уменьшить количество свободного Ж. в печени и железосвязывающего белка-ферритина в печени и интраклеточного лейкоцитарного ферритина периферической крови. Кроме того, хелафер способствует восстановлению окислительно-восстановительной системы, функционирование которой при гемосидерозе существенно нарушается [1,4,17].

Таким образом, благодаря многолетним исследованиям удалось выявить новые, перспективные хелаторы Ж. которые уже в скором времени могут успешно применяться в клинической практике. В ближайшие годы могут быть созданы хелаторы Ж. пролонгированного действия, которые позволят значительно улучшить прогноз выживаемости тяжелой группы больных с наследственными трансфузионно-зависимыми анемиями, при которых одной из причин ухудшающих клиническое течение является гиперсидероз высокой степени. Учитывая большую потребность клинической медицины в лекарственных препаратах, аналогичных Дф и ДФП для лечения многих тяжелых заболеваний, при которых коррекция гиперсидероза жизненно необходима, значение получения в России первого отечественного препарата «Хелафер», обладающего свойствами хелатора переоценить трудно.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1.Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н. Анемии у детей. М., 2000, с.111-113;
- 2.Alymara V. et al. – Hematol. J, 2004, №6, p.475-479;
- 3.Brittenham G. et al. – N. Engl. J Med., 1994, p.567-573;
- 4.Brittenham G. – Alcohol, 2003, №2, p.151-158;
- 5.Breuer W. et al. – Blood, 2001, №9, p.792-798;
- 6.Esposito B. et al. – Blood, 2003, №7, p.2670-2677;
- 7.Franchini M. et al. – Blood, 2004, №2, p.747;
- 8.Hoffbrand V., Wonke B. – Adv. Exp. Med. Biol., 2002, p.127-135;
- 9.Kontghiorhes G. - The 2-nd Int. Symp. Рязань, 1995, p.77-78;
- 10.Kontghiorhes G. et al. - Transfus. Sci., 2000, №3, p.211-223;
- 11.Lesic B. et al. – Antimicrob. Agents Chemother., 2002, №6, p.1741-1745;
- 12.Maggio A. et al. – Blood, Cells Mol.Dis., 2002, №2, p.196-208;
- 13.Nick H. et al. - Curr. Med. Chem., 2003, №12, p.1065-1076;
- 14.Olivieri N. - Acta Haematol., 1996, v.95, p.37-48;
- 15.Pipard M. - In: Iron metabolism in health and disease, London, 1994, p.272-310;
- 16.Ren X. et al. - J. Appl. Physiol., 2000, №2, p.680-686;
- 17.Richardson D. - Cuit. Rev. Oncol. Hematol., 2002, №3, p.267-281;
- 18.Tam T. et al. - Curr. Med. Chem., 2003, №12, p.983-985.

## S u m m a r y

### STUDY OF EFFICACY OF CHELATOR THERAPY

*D.Baytayeva*

The aim of this investigation is to study of dependence of chelator therapy from the functional status of liver. 660 patients with beta thalassemia treated with desferal were investigated. Secondary hemochromatosis were diagnosed by liver biopsy, nuclear magnetic resonance, serum iron level, transferrin saturation coefficient – all these data were correlated with abnormalities of liver function indices. Toxic influence of desferal to liver functions was established. Individual schemes of treatment with desferal, hepatoprotectors and vitamin C were developed. There are also data about new chelator preparations. It is advisably to use of Porter index for evaluation of efficacy of use of chelator therapy.

## СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И ПОРФИРИНОВ У БОЛЬНЫХ СИДЕРОБЛАСТНОЙ АНЕМИЕЙ

*Д.А.Байтаева*

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

Сидеробластные анемии (СБА) это гетерогенная группа анемий, при которых наблюдаются нарушение синтеза гема, микроцитарная гипохромная арегенераторная анемия, признаки дизэритропоэза с наличием в костном мозге сидеробластов (Сб) с синим перинуклеарным валиком (обусловлен насыщением митохондрий неорганическим железом), гиперсидеремия. Различают врожденные и приобретенные СБА. Приобретенные формы могут быть связаны с интоксикацией, нарушающей синтез гема (алкоголь, свинец, прием инозиазида, левомецетина, пеницилламинов, прогестерона и др.), с опухолевыми заболеваниями (лейкозы, лимфомы, солидные опухоли и др.), воспалительными заболеваниями различной этиологии, лечением алкилирующими препаратами и другими причинами. [4,5]. Несколько в стороне стоит рефрактерная анемия с сидеробластами, относящаяся к миелодиспластическому синдрому (МДС), при котором в патологический процесс нередко вовлечены другие ростки кроветворения (миелоидный и мегакариоцитарный). Часто при этой форме заболевания удается выявить клональный характер болезни, нередко с поражением хромосом 5-й и 7-й пар. Различают первичный МДС, *de novo* и вторичный после использования алкилирующих препаратов [6,7]. Мы остановились только на одной форме – рефрактерной анемии с увеличенным содержанием кольцевидных СБ (РАС), так как эта форма заболевания может напоминать по клинико-гематологическим параметрам наследственную СБА.

Исходя из вышеизложенного, становится очевидным, что СБА может быть обусловлена различными этиологическими факторами с различным патогенезом, наблюдаться при различных состояниях с различным подходом к лечению и исходом, поэтому на наш взгляд, вероятнее ее правильно называть не СБА, а сидеробластным синдромом [4,11]. Патологией затронута гемовая структурная единица гемоглобина (Hb), касаясь как обмена железа, так и порфиринов с нарушением активности отдельных ферментов, витамина В<sub>6</sub>, участвующих на определенном этапе в синтезе порфиринового кольца [1,8,10]. В результате нарушается введение железа в гемовую молекулу, где в норме элемент в присутствии феррохелатазы соединяется с протопорфирином IX (ПП).

Первые описания СБА под названием семейной гипохромной анемии, наследственная анемия (возможно связанная с полом), были опубликованы Т.В.Cooley (1945). В 1956 г. S.Vjokman ввел термин «СБА» для больных со сходной клинико-гематологической картиной болезни, но не семейного характера. И до сих пор среди СБА выделяют две группы: врожденные и приобретенные [2,3,9].

И если на сегодня в Республике обмен железа при СБА в какой то степени можно считать изученным, то исследование показателей порфиринового обмена в развитие анемии и активность его ферментов мало изученная проблема, что делает ее актуальной.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находилось 105 больных СБА врожденной и приобретенной формой, и 50 больных с МДС, в возрасте от 8 до 53 лет, лечившихся в гематологическом отделении РКБ им. Мир-Касимова и в клиническом гематологическом отделении АзНИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.А.Эйвазова.

Для определения состояния обмена железа использовались следующие тесты: 1) сывороточное железо (СЖ); 2) общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС); 3) ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки крови (НЖСС); 4) насыщение белка трансферрина железом (НТЖ); 5) содержание сывороточного ферритина (СФ) измерялось иммуно-ферментным методом с использованием коммерческих наборов производства «DRG» (США); 6) цинкпротопорфирин в эритроцитах определялся методом гематофлюоресценции с использованием коммерческого набора фирмы «Helea» (Франция); 7) исследование растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием 2 различных моноклональных антител (АТ), специфичных для р-ТФР. Метод новый, современный и необходим для изучения обмена железа (Ж), потому приводим его краткое описание. В лунки микропластины предварительно покрытые моноклонами, помещали образцы или стандарты. После промывания и удаления несвязанного белка добавляли вторые анти-р-ТФР-АТ, конъюгированные со щелочной фосфатазой. После смывания не связанных конъюгирован-

ных АТ, количество конъюгата оставшегося в лунке, было пропорционально количеству первоначально связанных р-ТФР. Анализ значений р-ТФР проводился с учетом нормативных величин, представленных фирмой «ORION Diagnostica» и подтвержденных стандартными сыворотками; 8) определялась суточная экскреция железа мочой в сочетании с проведением десфераловой пробы; 9) в миелограмме подсчитывалось число сидеробластов (Сб) и сидероцитов (Сц). О состоянии обмена порфиринов судили исследуя количество свободных эритроцитарных порфиринов: уро-, копро- и протопорфирины (УП, КП и ПП соответственно). Также определялась величина синтеза АЛК и ПБГ в организме больных и экскреция КП с мочой.

На каждом этапе всем пациентам исследовали гематологические и биохимические показатели крови. Анализ периферической крови проводили ручным методом и на автоматическом гематологическом анализаторе, в режиме автоматической аспирации, с определением 18 параметров, включая расчетные показатели красной крови и тромбоцитов, а также дифференцировку лейкоцитов по 5-ти параметрам, с определением общего количества лейкоцитов (WBC), тромбоцитов (PLT), Hb, количества эритроцитов (RBC), эритроцитарных индексов: MCV- средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание Hb в эритроците, MCHC – средняя концентрация Hb в эритроците, RDW – ширина распределения эритроцитов по объему, отражающей степень анизоцитоза.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Анемия обнаружена во всех 3 группах больных. По степени тяжести анемия I степени (Hb-98-90 г/л) была выявлена у 49 человек, анемия II степени (Hb 88-70 г/л) у 40 больных, анемия III степени (Hb 68-50 г/л) у 16 пациентов (табл.).

**Таблица. Характеристика эритроидного роста по показателям общего анализа крови у пациентов СБА и здоровых лиц**

| Показатель             | СБА врожд. форма (n=25) | СБА приоб. форма (n=80) | СБА при МДС (n=50) | Контрольная группа (n=30) |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------------|
| RBC $\times 10^{12}/л$ | $2,51 \pm 0,14$         | $2,86 \pm 0,15$         | $3,2 \pm 0,2$      | $4,52 \pm 0,6$            |
| Hb, г/л                | $74 \pm 1,5$            | $80 \pm 2,2$            | $58 \pm 0,9$       | $122 \pm 5$               |
| Ht, %                  | $28 \pm 1,1$            | $26 \pm 1,2$            | $24 \pm 1,4$       | $37,1 \pm 2$              |
| MCV, фл                | $69,5 \pm 2,1$          | $72,1 \pm 2,5$          | $76 \pm 2,8$       | $82,2 \pm 2,3$            |
| MCH, пг                | $26 \pm 2,3$            | $27 \pm 2,1$            | $23 \pm 1,9$       | $29,1 \pm 2,3$            |
| MCHC, г/л              | $322,9 \pm 3,9$         | $327,3 \pm 4,5$         | $300 \pm 3,1$      | $348 \pm 6$               |
| RDW, %                 | $30,1 \pm 0,9$          | $27,3 \pm 1,4$          | $19 \pm 0,90$      | $14,1 \pm 0,3$            |

У пациентов СБА врожденного характера анемия была средней тяжести, то есть II степени и количество ретикулоцитов не увеличено. На гистограмме определялись две популяции эритроцитов (микро- и макроцитарные). Число лейкоцитов и тромбоцитов резко было снижено сочетаясь с гепатоспленомегалией, реже в пределах нижней границы нормы ( $3,5 - 5,9 \cdot 10^9/л$ ;  $165 - 180 \cdot 10^9/л$  соответственно). На мазках выявлялись мишеневидные эритроциты, базофильная пунктация, пойкилоцитоз. Общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АлТ) и аспартатаминотрансфераза повышены. Определялись высокими лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и щелочная фосфатаза (ЩФ). Нарушенные биохимические тесты, по всей вероятности, были связаны с развитием функциональной недостаточности печени из-за развития гемосидероза, возможно и вторичного гемохроматоза. В костном мозге у 15 пациентов отмечалась нормобластная эритроидная гиперплазия с переходом в мегалобластный тип кроветворения. У всех больных в костном мозге определялись Сб и Сц. Патогномичным признаком являлось отложение зерен ферритина в митохондриях, что выглядело как кольцевое расположение гранул гемосидерина в 25–45% нормобластов («кольцевые сидеробласты»).

В периферической крови содержание СЖ увеличивалось с возрастом, в пределах 39,5–78,2 мкмоль/л; и параллельно уменьшалась ОЖСС до 44 мкмоль/л. Определялись увеличенными СФ, рТФР и десфераловый тест. ЦПП был ниже нормы. В 15 случаях при биопсии печени выявлены высокие показатели железа 8-12 мг/г. сух. вещества. В чем же причина нарушения утилизации железа при этом заболевании? Наиболее обоснованным, на наш взгляд объяснение, которое связывает повышенное отложение элемента с нарушением функций ферментов, участвующих в синтезе гема Hb. Чаще всего в группе с наследственной формой СБА, как до, так и после лечения отмечалось снижение содержания ПП в эритроцитах. При этом, количество КП, а у 12 больных и УП было повышенным.

Таким образом, основным местом поражения гемобразования в группе обследуемых являлась ферментная система, участвующая в образовании ПП из копропорфириногена. В качестве примера приводим историю болезни пациента Ф.А.Г., 32 лет, поступившего из г. Сумгаита 23/VI 03, который с детства страдал анемией. Содержание Hb всегда колебалось в пределах 7-8 г/л. Лечился препаратами железа, витамином B<sub>12</sub>, фолиевой кислотой, но без всякого эффекта. Обращало на себя внимание увеличение размеров печени и селезенки. Имела место выраженная гипохромия эритроцитов. Цветной показатель – 0,4. В препарате единичные мишеневидные эритроциты. Со стороны лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков изменений нет. Содержание ретикулоцитов 1,2%. Костный мозг – нормо-эритробластическая реакция. Соотношение лейко: эритр. - 0,7 : 1, 0. В костном мозге большое количество Сб. Гранулы железа расположены вокруг ядра. Электорофорез Hb без отклонений от нормы. Содержание СЖ 29,2 мкмоль/л, ОЖСС 26 мкмоль/л, НТЖ - 95%. У больного имело место некоторое повышение уровня АЛК мочи, связанное с небольшим нарушением функции печени. В эритроцитах выявлено значительное количество КП (в 6 раз больше по сравнению с нормой), при резком снижении ПП. Для уточнения локализации дефекта был исследован биосинтез порфиринов эритроцитами больного из АЛК. Установлено, что биосинтез УП и КП проходил нормально, а ПП был угнетен. Таким образом, у больного выявлена СБА с высоким содержанием СЖ, активным костным мозгом со значительным количеством Сб, нарушением биосинтеза порфиринов на этапе перехода от КП к ПП. Имея ввиду значительное участие витамина B<sub>6</sub> в формировании молекул Hb и при этом учитывая литературные данные, больному было начато лечение большими дозами витамина B<sub>6</sub> по 5 мл 5% раствора в сутки. На 7-й день после начала лечения содержание ретикулоцитов повысилось до 15%. Содержание Hb поднялось в дальнейшем до 11,6 г/л. Уровень СЖ снизился. У данного пациента под влиянием лечения витамином B<sub>6</sub> полного эффекта не было получено, но содержание Hb повысилось до такого уровня, которого раньше не удавалось достигнуть. Исходя из продемонстрированного случая нами было показано, что для гемолитических анемий, независимо от их природы характерно повышение биосинтеза порфиринов вообще, а ПП в частности. Этот дефект гемоглобинообразования, сравнительно нерезко выраженный и не дал бы заметной анемии без повышенного гемолиза. А повышенное разрушение эритроцитов требует значительной активации процессов синтеза Hb, следовательно синтеза ПП, а генетически обусловленная недостаточность ферментов на определенном этапе тормозит этот синтез. Как и при всякой гемолитической анемии, усилена мобилизация железа, но оно остается неиспользованным в связи с недостаточной выработкой ПП. Это в свою очередь приводит к гипохромии, увеличению содержания СЖ и отложению элемента в органах.

Интересным в данном наблюдении был несомненным эффект от применения больших доз витамина B<sub>6</sub>. Повысилось содержание Hb, улучшились показатели порфиринового обмена. Однако эффект не был полным. Анемия все же оставалась. Полной нормализации биосинтеза порфиринов эритроцитами у больного не наблюдалось. Витамин B<sub>6</sub> оказывает лечебный эффект примерно у половины всех больных с наследственной формой СБА. Можно ли говорить об истинном дефиците витамина B<sub>6</sub> у больных наследственной СБА? Такому представлению противоречит отсутствие в этих случаях нарушения всасывания пиридоксина. У таких больных нет клинических признаков недостаточности витамина B<sub>6</sub>. Отсутствуют дерматит, глоссит, нет поражения центральной нервной системы. Нельзя приравнивать эффект, полученный от витамина B<sub>6</sub> при СБА к эффекту, полученному от применения витамина B<sub>12</sub> при анемии Аддисона-Бирмера. В последнем случае речь идет об истинном дефиците витамина вследствие нарушения его всасывания. Не исключается участие витамина B<sub>6</sub> в освобождении железа из митохондрий. Возможно, что при наличии ферментативного дефекта в синтезе порфиринов обычные дозы пиридоксина становятся недостаточными. Для получения желаемого эффекта требуются избыточные дозы препарата. По всей вероятности, речь идет не об одном ферментативном дефекте. Можно думать, что в одних случаях нарушено образование порфиринов, а в других нарушен синтез гема из-за недостаточного поступления железа из митохондрий. В третьих случаях, возможно имеет место нарушение образования пиридоксаль-фосфата из пиридоксина.

С точки зрения всего изложенного легко понять патогенез СБА у 26 больных, принимавших противотуберкулезные препараты. Это прежде всего препараты группы изоникотиновой кислоты. На фоне лечения развивалась гипохромная анемия с высоким содержанием СЖ, под-

дававшаяся лечению витамином В<sub>6</sub>. Скорее всего анемия развивается у тех лиц, у которых уже имеются нарушения обмена или использования витамина В<sub>6</sub>. Установлено влияние пиридоксина на синтез АЛК. Высказанную концепцию подтверждает неполная нормализация порфиринового обмена под влиянием проводимой симптоматической терапии. Хотя содержание Hb и эритроцитов становится нормальным, морфологически выявляется значительное количество гипохромных эритроцитов, имеется анизо- и пойкилоцитоз. Скорее всего у этих больных имелась латентная форма СБА, которая проявилась лишь после воздействия лекарства, совершенно нетоксичного для здоровых лиц. У больных в мазках костного мозга выявлены скопления Сб и Сц (42-50% и 10-16%, соответственно). Появление железосодержащих клеток было связано по видимому с тем, что ряд лекарственных препаратов способствуют отложению железа в митохондриях, и этот микроэлемент вызывает специфическое повреждение генома ДНС, уменьшая синтез ферритина и витамина В<sub>6</sub>. Таким образом, приобретенные формы СБА появляются в результате воздействия веществ, ингибирующих ферментные системы синтеза ПП, вследствие воздействия токсического лекарственного агента. К группе приобретенной СБА относится рефрактерная анемия с избытком кольцевых Сб (РАС). Это заболевание является одной из форм МДС. Последний представляет собою клональное заболевание с поражением всех трех ростков кроветворения на уровне ГСК (гемопоэтических стволовых клеток).

Хотя в прошлом МДС называли предлейкозом, но многие больные живут в течение многих лет без признаков лейкоза. МДС характеризуется экспансией аномального клона с развитием признаков гемопоэтической дисплазии, неэффективного гемопоэза, апоптозом клеток CD34<sup>+</sup>, аномальной морфологией и функцией клеток-предшественниц гемопоэза. У больных определялись глубокие нарушения в обмене железа и порфиринов. В костном мозге присутствовали нормобласты с большими скоплениями гранул железа, а в периферической крови железосодержащие эритроциты.

ЦПП определялся ниже нормы. СЖ колебалось в пределах 36-53 мкмоль/л, ОЖСС равнялась 56-67 мкмоль/л. Экскреция железа с мочой полностью отсутствовала. Биосинтез порфиринов был ускорен, о чем свидетельствовали высокие данные АЛК и ПБГ. Содержание КП в моче коррелировало с показателями АлТ, ЩФ, ЛДГ, тимоловой пробой, свидетельствуя о нарушении функциональной способности печени.

Проведенная терапия незначительно уменьшила измененные тесты, улучшилось общее состояние больных.

Дифференциальный диагноз наследственной СБА необходимо проводить с первичным Гемохроматозом, при котором также наблюдается повышение содержания СЖ, СФ и отложение железа в органах, в частности в печени. Если при СБА главную роль в развитии гемосидероза играет недостаточное использование железа, то при первичном гемохроматозе основная причина процесса – это повышенное всасывание железа в желудочно-кишечном тракте вследствие нарушения генетических механизмов, контролирующих нормальное ограничение всасывания элемента. Отсутствие анемии, нормальный порфириновый обмен, нормальное количество Сб в костном мозге дают нам право исключить недостаточное использование железа и считать, что речь идет о первичном гемохроматозе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение /Под ред. Финогеновой Н.А., 2 изд. М.: МАКС-пресс, 2004, с.67-145;
2. Берлинер Г.Б., Хейфец А.М. - Клиническая медицина, 1996, №2, с.60-62;
3. Бокова Е.В., Карамян Н.А., Казанец Е.Г. и др. – Вопр. соврем. педиатрии, 2004, т.3, прил.1, с.63-64;
4. Вуд М. - В кн.: Секреты гематологии и онкологии. М.: Бино, 1997, с.31-38;
5. Румянцев А.Г., Маломуж О.Н., Кузнецова Ю.В. – Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2003, т.2, с.18-25;
6. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы). М. Медпрактика, 2004, с.136-139;
7. Сучков А.В., Митирев Ю.И. - Клиническая медицина, 1997, №7, с.71-75;
7. Björkman S. - 1959. Цит. по Heilmeyer., 1964 (Acta Haemat., 1964, v.31, p.137);
8. Cooley T. - At. J. med. Sci., 1945, v.209, p.561;
9. Galor A., O'Brien T. - Int J. Hematol., 2003, v.78, №4, p.335-336;
10. Kauppinen R., Mustajoki S., Pihlaja H. et al. - Hum. Mol. Genet., 1995, v.27, p.215-222;
11. Wiczyramasinghe S. - Br. J. Haematol., 1997, v.98, p.785-797.



## Summary

### CONDITION OF IRON AND PORPHYRIN EXCHANGE AT PATIENTS SUFFERED WITH SIDEROBLASTIC ANEMIA

*D.Baytayeva*

With the view of research of pathogenesis there has been examined a group consisted of 105 patients suffered with sideroblastic anemia (SBA) at the age of 8-53 and 50 patients with refractory anemia relating to the myelo-dysontogenetic syndrome (MDS). There had been complexly researched indicates of iron and porphyrin exchange at them. Even so, along with generally accepted tests, there were used modern methods of research of (zinc-protoporphyrin, soluble transferrin receptors and porphobilinogen-desaminase). There had been determined direct dependence of biosynthesis of porphyrins on iron stocks in the patients' organisms. The medical effect in the result of application of vitamin B6 in great dosages is determined. There was found conclusive evidences for the benefit of that, that researching of iron exchange in complex with porphyrin exchange, can help in any concrete case to determine right diagnosis, accurately localize basic disorder of hemoglobin formation.

\* \* \*

### AZƏRBAYCANDA 2000-2006-cı illərdə UŞAQ ƏHALİSİ ARASINDA RETİNOBLASTOMANIN YAYILMASI XÜSUSİYYƏTLƏRİ

*Ə.T.Əmiraslanov, F.A.İsmayılova, A.Y.Qazıyev*  
*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Retinoblastoma görmə orqanının bədxassəli şişi olub, ən çox erkən uşaq yaşlarında təsadüf edilir və uşaqlarda rast gəlinən bütün bədxassəli şişlərin 2,5-4,5% təşkil edir. Görmə orqanının bədxassəli şişləri uşaq yaşlarında az təsadüf edir və əsasən tor qişadan inkişaf edir. Məhz reti-noblastoma uşaqlarda görmə orqanının ən çox rast gəlinən birincili şişidir. Böyüklərdə isə görmə orqanının şişləri əsasən uveal hissədə inkişaf edir və histoloji quruluşuna görə melanomadan ibarət olur. Uşaq yaşlarında rast gəlinən görmə orqanının bədxassəli şişlərinin digər bir xüsusiyyəti də onların birincili olmasıdır. Uşaqlarda göz almasına metastazlar çox nadir hallarda müşahidə edilir və yalnız hemoblastozlarla məhdudlaşır [1,2,3].

**Tədqiqatın məqsədi.** Hazırkı tədqiqatın məqsədi Azərbaycanın müxtəlif fiziki-coğrafi vilayətlərində uşaq əhalisi arasında retinoblastomanın yayılması xüsusiyyətlərini öyrənməkdən ibarət olmuşdur.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin İnformatika və Statistika İdarəsindən, Dövlət Statistika Komitəsindən, Milli onkologiya mərkəzindən, şəhər və rayonlararası onkoloji dispanserlərdən və poliklinikaların onkoloji kabinetlərindən 2000-2006-cı illərdə həyatında ilk dəfə retinoblastoma diaqnozu qoyulan uşaqlar barədə toplanmış müvafiq tibbi sənədlərin təhlili və statistiki analizi aparılmışdır. Materiallar əsasında məlumatların kompüter bazası yaradılmışdır. Fiziki-coğrafi rayonlaşdırma xəritəsindən istifadə edərək respublikanın ayrı-ayrı fiziki-coğrafi vilayətlərində uşaq əhalisi arasında retinoblastomanın yayılması xüsusiyyətləri öyrənilmişdir. Uşaq əhalisinin hər 1 mln. nəfəri-nə xəstələnmənin intensivlik və standartlaşdırılmış göstəriciləri hesablanmışdır.

2000-2006-cı illərdə Azərbaycanda retinoblastoma diaqnozu ilə 8 xəstə qeydə alınmışdır. Onlardan 6 (75,0%) oğlan, 2 (25,0%) - qız olmuşdur. Göründüyü kimi, retinoblastoma ilə xəstələnmə hadisələrinin sayı oğlanlar arasında qızlara nisbətən 3 dəfə çox olmuşdur.

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Uşaqlarda bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin ümumi strukturunda retinoblastoma oğlanlarda 1,4% limfoqranulematoz, leykozlar, qeyri-xoçkin limfomaları, sümük sarkomaları, MSS və böyrəklərin bədxassəli şişləri, neyroblastoma və yumşaq toxumaların sarkomalarından sonra 9, qızlarda 0,77% leykozlar, limfoqranulematoz, sümük sarkomaları, qeyri-xoçkin limfomaları, MSS bədxassəli şişləri, böyrəklərin bədxassəli şişləri, neyroblastoma, yumurtalıq şişləri və yumşaq toxumaların sarkomalarından sonra 10, hər iki cins üzrə 1,19% limfoqranulematoz, leykozlar, sümük sarkomaları, qeyri-xoçkin limfomaları, MSS və böyrəklərin bədxassəli şişləri, neyroblastoma və yumşaq toxumaların sarkomalarından sonra 9 yeri tutmuşdur.

Retinoblastoma ən çox birtərəfli olur. Şişin ikitərəfli forması əsasən anadangəlmə xarakterdə olub, xəstələrin 20-30% müşahidə edilir [1]. Tədqiqata daxil olan 8 xəstədən 2 (25,0%) şiş ikitərəfli olmuşdur. 6 xəstədə isə birtərəfli zədələnmə müşahidə edilmişdir. Ədəbiyyat məlu-matlarına görə, retinoblastoma ilə sağ və sol gözü zədələnmə tezliyi təxminən eynidir [1]. Bi-zim tədqiqata daxil olan, birtərəfli retinoblastomalı uşağın 3 (50,0%) sağ, 3 (50,0%) isə - sol göz zədələnməmişdir.

89% hallda retinoblastoma 3 yaşa qədər, 98% hallarda isə 5 yaşa qədər aşkar edilir. Maksimal diaqnostika tezliyi 2 yaşa təsadüf edir. Xəstəliyə oğlanlar və qızlar arasında eyni dərəcədə rast gəlinir. Şişin ikitərəfli inkişafı 20-30% hallarda müşahidə edilir. Retinoblastomalı uşaqlar-da bir sıra yanaşı anadangəlmə qüsurlar – ürək-damar sisteminin inkişaf qüsurları, kortikal hiperostoz, dişlərin qeyri-düzgün inkişafı, yumşaq damağın defekti və s. qeyd edilir [1,2,3,5].

Ayrı-ayrı yaş qrupları üzrə xəstələnmə göstəriciləri (hər 1 mln. uşaq əhalisinə) aşağıdakı qaydada olmuşdur: 0-4 yaş – oğlanlarda  $0,91 \pm 0,65$  (cəmi 2 xəstə), hər iki cins üzrə  $0,49 \pm 0,35$  (qızlar arasında xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmamışdır), 5-9 yaş – qızlarda  $0,40 \pm 0,40$  (cəmi 1 xəstə), hər iki cins üzrə  $0,19 \pm 0,19$  (oğlanlar arasında xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmamışdır), 10-14 yaş – oğlanlarda  $1,22 \pm 0,61$ , qızlarda  $0,32 \pm 0,32$ , hər iki cins üzrə  $0,78 \pm 0,35$ . Göründüyü kimi, ən yüksək xəstələnmə göstəricisi oğlanlar arasında 10-14 yaş qrupunda, qızlar arasında 5-9 yaş qrupunda, hər iki cins üzrə 10-14 yaş qrupunda qeydə alınmışdır. Ən aşağı xəstələnmə səviyyəsi hər iki cins üzrə 5-9 yaş qrupunda qeydə alınmışdır. Tədqiqat dövründə oğlanlar arasın-da 5-9, qızlar arasında 0-4 yaş qrupunda xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmamışdır.

Son illərdə inkişaf etmiş ölkələrdə diaqnostika imkanlarının artması sayəsində retinoblastomanın erkən mərhələsində diaqnoz qoyulan uşaqların sayı artmışdır. Belə hallarda xəstənin sağalması üçün krioterapiya, fotokoaqulyasiya və şüa müalicəsi kifayət edə bilər [3,4,5].

Tədqiqata daxil olan retinoblastomalı xəstələrin xəstəliyin mərhələlərinə görə paylanması cədvəl 1 təqdim edilmişdir.

**Cədvəl 1. Retinoblastomalı xəstələrin xəstəliyin mərhələsinə görə paylanması**

| Klinik mərhələ | Xəstələrin sayı | %    |
|----------------|-----------------|------|
| I              | 0               | 0    |
| IIA            | 1               | 12,5 |
| IIB            | 1               | 12,5 |
| IIIA           | 3               | 37,5 |
| IIIB           | 2               | 25,0 |
| IV             | 1               | 12,5 |
| Cəmi           | 8               | 100  |

Cədvəldən göründüyü kimi, I mərhələdə xəstə qeydə alınmamışdır. IIA və IIB mərhələlərinin hər birində cəmi 1 xəstə qeydə alınmışdır ki, bu da birlikdə bütün xəstələrin 25,0% (2 xəstə) təşkil etmişdir. IIIA mərhələsində 3 (37,5%), IIIB mərhələsində 2 (25,0%), IV mərhələdə isə cəmi 1 xəstə (12,5%) qeydə alınmışdır. Beləliklə, ixtisaslaşdırılmış onkoloji müalicə müəssisələrinə daxil olarkən, xəstələrin əksər hissəsinə (6 xəstə – 75,0%) diaqnoz xəstəliyin IIIA, IIIB və IV mərhələsində qoyulmuşdur. Bu vəziyyətin təhlili göstərmişdir ki, bu xəstələrə ixtisaslaşdırılmış onkoloji müəssisələrə daxil olana qədər müraciət etdikləri ümumi profilli tibb müəssisələrində, o cümlədən pediatrik müalicə müəssisələrində hipodiyagnostika hallarına yol verilmişdir ki, bu vəziyyət də həmin tibb müəssisələrində işləyən tibb işçilərinin onkoloji sayıqlığının və biliklərinin lazımı səviyyədə olmaması ilə izah oluna bilər.

2-ci cədvəldə Azərbaycanın müxtəlif fiziki-coğrafi vilayətlərində uşaq əhalisinin retinoblastoma ilə xəstələnməsi göstərilmişdir.

Böyük Qafqazın cənub-şərq hissəsində 2000-2006-cı illərdə retinoblastoma diaqnozu ilə 6 xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmışdır. Xəstələrin 4 (66,67%) oğlan, 2 (33,33%) - qız olmuşdur. Bu regionda bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin ümumi strukturunda retinoblastoma oğlanlarda 1,62% limfoqranulematoz, leykozlar, qeyri-Xoskin limfomaları, sümük sarkomaları, MSS bədxassəli şişləri, böyrəklərin bədxassəli şişləri, neyroblastoma və yumşaq toxumaların sarkomalarından sonra 9, qızlarda 1,12% leykozlar, limfoqranulematoz, qeyri-xoskin limfomaları, sümük sarkomaları, MSS və böyrəklərin bədxassəli şişləri, neyroblastoma və yumşaq toxumaların sar-

**Cədvəl 2. 2000-2006-cı illərdə Azərbaycanın müxtəlif fiziki-coğrafi**

**vilayətlərində uşaq əhalisinin retinoblastoma ilə xəstələnməsi**

| Fiziki-coğrafi vilayətlər         | Oğlan      |  | Qızlar     |  | Hər 2 cins |  |
|-----------------------------------|------------|--|------------|--|------------|--|
|                                   | Mütləq say | Xəstələnmə göstəricisi (hər 1 mln. uşaq əhalis.) | Mütləq say | Xəstələnmə göstəricisi (hər 1 mln. uşaq əhalis.) | Mütləq say | Xəstələnmə göstəricisi (hər 1 mln. uşaq əhalis.) |
| Böyük Qafqazın cənub-şərq hissəsi | 4          | 1,16±0,58  | 2          | 0,63±0,45  | 6          | 0,91±0,37  |
| Kiçik Qafqaz                      | 1          | 0,73±0,73  | -          | -  | 1          | 0,38±0,38  |
| Kür-Dağarası çökəkliyi            | -          | -  | -          | -  | -          | -  |
| Lənkəran vilayəti                 | -          | -  | -          | -  | -          | -  |
| Orqa Araz vilayəti                | 1          | 2,74±2,74  | -          | -  | 1          | 1,43±1,43  |
| Respublika üzrə cəmi              | 6          | 0,73±0,30  | 2          | 0,27±0,19  | 8          | 0,51±0,18  |

komalarından sonra 9, hər iki cins üzrə 1, 41% limfoqranulematoz, leykozlar, qeyri-xoçkin limfomaları, sümük sarkomaları, MSS və böyrəklərin bədxassəli şişləri, neyroblastoma və yumşaq toxumaların sarkomalarından sonra 9 yeri tutmuşdur.

Böyük-Qafqaz cənub-şərgində hər 1 mln. uşaq əhalisinə xəstələnmənin intensivlik göstəricisi oğlanlarda 1,16±0,58, qızlarda 0,63±0,45, hər iki cins üzrə 0,91±0,37-yə bərabər olmuş, xəstələnmə səviyyəsi oğlanlarda qızlara nisbətən 1,84 dəfə yüksək olmuşdur (cədv.2); ayrı-ayrı yaş qrupları üzrə xəstələnmə göstəriciləri aşağıdakı kimi olmuşdur: 0-4 yaş – oğlanlarda 1,08±1,08, hər iki cins üzrə 0,58±0,58 (qızlar arasında xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmamışdır); 5-9 yaş – qızlarda 0,95±0,95, hər iki cins üzrə 0,47±0,47 (oğlanlar arasında xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmamışdır); 10-14 yaş – oğlanlarda 2,17±1,25, qızlarda 0,76±0,76, hər iki cins üzrə 1,48±0,74.

Regionda uşaq əhalisinin retinoblastoma ilə xəstələnməsinin standartlaşdırılmış göstəricisi hər 1 mln. uşaq əhalisinə oğlanlarda 1,16, qızlarda 0,63 bərabər olmuşdur. Standartlaşdırılmış xəstələnmə göstəricisi 0-4 yaş qrupunda – oğlanlarda 0,28 (qızlar arasında xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmamışdır), 5-9 yaş qrupunda – qızlarda 0,32 (oğlanlar arasında xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmamışdır), 10-14 yaş qrupunda – oğlanlarda 0,88, qızlarda 0,31 təşkil etmişdir.

2000-2006-cı illərdə Kiçik Qafqazda retinoblastoma diaqnozu ilə 1 xəstə (oğlan, 4 yaşında) qeydə alınmışdır. Bu regionda retinoblastoma uşaqlarda bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin ümumi strukturunda oğlanlarda 1,82% leykozlar, limfoqranulematoz, sümük sarkomaları, qeyri-xoçkin limfomaları, böyrəklərin və MSS bədxassəli şişləri və neyroblastomadan sonra yumşaq toxumaların sarkomaları ilə 8-9 yerləri bölüşdürmüş, hər iki cins üzrə 1,22% leykozlar, sümük sarkomaları, limfoqranulematoz, qeyri-xoçkin limfomaları, böyrəklərin və MSS bədxassəli şişləri, neyroblastoma və yumurtalıqların şişlərindən sonra yumşaq toxuma sarkomaları ilə 9-10 yerləri bölüşdürmüşdür (cədv.2). Hər 1 mln. uşaq əhalisinə xəstələnmənin intensivlik göstəricisi oğlanlarda 0,73±0,73, hər iki cins üzrə 0,38±0,38 bərabər olmuşdur (qızlar arasında xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmamışdır).

Kiçik Qafqazda uşaq əhalisinin retinoblastoma ilə xəstələnməsinin standartlaşdırılmış göstəricisi oğlanlarda 0,71 bərabər olmuşdur.

Cədvəl 2 göründüyü kimi, 2000-2006-cı illərdə Kür-Dağarası çökəkliyində və Lənkəran vilayətində uşaqlar arasında retinoblastoma ilə xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmamışdır.

Tədqiqat illərində Orta Araz vilayətində retinoblastoma diaqnozu ilə 1 xəstə (oğlan, 10-14 yaş qrupunda) qeydə alınmışdır. Hər 1 mln. uşaq əhalisinə xəstələnmənin intensivlik göstəricisi oğlanlarda 2,74±2,74, hər iki cins üzrə 1,43±1,43 təşkil etmişdir. Orta Arazda bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin ümumi strukturunda retinoblastoma oğlanlar arasında 5,56% limfoqranulematoz, MSS bədxassəli şişləri, leykozlar və sümük sarkomalarından sonra neyroblastoma, yumşaq toxumaların sarkomaları və qeyri-xoçkin limfomaları ilə 5-8 yerləri bölüşdürmüş, hər iki cins üzrə 4,00% limfoqranulematoz, MSS bədxassəli şişləri, leykozlar və sümük sarkomalarından sonra qeyri-

xockin limfomaları, neyroblastoma, böyrəklərin bədxassəli şişləri, yumurtalıqların şişləri və yumşaq toxumaların sarkomaları ilə 5-10 yerləri bölüşdürmüşdür.

Orta Arazda uşaq əhalisinin retinoblastoma ilə xəstələnməsinin standartlaşdırılmış göstəricisi oğlanlarda 2,78 olmuşdur. Qızlar arasında xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmamışdır.

Beləliklə, 2000-2006-cı illərdə Respublikada uşaq əhalisinin retinoblastoma ilə xəstələnmə sayının oğlanlarda qızlara nisbətən 3 dəfə çox olması müəyyən edilmişdir. Uşaqlarda bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin ümumi strukturunda retinoblastoma limfoqranulematoz, leykozlar, sü-mük sarkomaları, qeyri-xockin limfomaları, MSS bədxassəli şişləri, böyrəklərin bədxassəli şiş-ləri, neyroblastoma və yumşaq toxumaların sarkomalarından sonra 9 yeri tutmuşdur.

Respublikada uşaqlar arasında retinoblastoma ilə xəstələnmə səviyyəsi nisbətən aşağı olmuşdur. Ən yüksək xəstələnmə göstəricisi oğlanlar arasında 10-14 yaş qrupunda, qızlar arasın-da 5-9 yaş qrupunda, hər iki cins üzrə 10-14 yaş qrupunda qeydə alınmışdır. Ən aşağı xəstələnmə səviyyəsi hər iki cins üzrə 5-9 yaş qrupunda qeydə alınmışdır. Oğlanlar arasında 5-9, qızlar arasında 0-4 yaş qrupunda xəstələnmə hadisəsi qeydə alınmamışdır.

Respublikada uşaq əhalisi arasında 2000-2006-cı illərdə digər fiziki-coğrafi vilayətlərlə mü-qayisədə retinoblastoma ilə ən yüksək xəstələnmə göstəricisi Orta Araz vilayətində (hər iki cins üzrə xəstələnmə göstəricisi: 1,43) qeydə alınmışdır. Bununla yanaşı, qeyd etmək lazımdır ki, mü-şahidə dövründə xəstələnmə hadisələri sayının az olması bu fərqi statistik dürüstlüklə təsdiqlə-məyə imkan verməmişdir. 2000-2006-cı illərdə Kür-Dağarası çökəkliyində və Lənkəran fiziki-coğrafi vilayətində uşaqlar arasında retinoblastoma ilə xəstələnmə qeydə alınmamışdır.

## ƏDƏBİYYAT

1.Əmiraslanov Ə.T., Qaziyev A.Y. Uşaq onkologiyası. Bakı: Maarif, 2003, 648s.; 2.Поляков В.Г. - Энциклопедия клин. онкологии. М., 2004, с.767-771; 3.Цикл лекций по детской онкологии – Росс. биомед. ж. СПб., 2001, т.2, с.159-205; 4.Hungerford J., Toma N., Plowman P. et al. - Brit J. Ophthalmol., 1995, v.79, p.109-111; 5.Ushakova T., Poliakov V., Mentkevich G. – Pediatric. Blood & Cancer. Oslo, Norway, 2004, p.441-442.

## S u m m a r y

### THE FEATURES OF RETINOBLASTOMAS SPREADING AMONG CHILD POPULATION IN AZERBAIJAN IN 2000-2006 YEARS

*A.Amiraslanov, F.Ismayilova, A.Gaziyev*

The purpose persisting studi”es was a particularitiesI of the spreading retinoblastoma amongst child populations in different physical-geographic region in Azerbaijan. In 2000-2006 years in Azerbaijan republic number of down indicators from child population with retinoblastoma is defined number of boy population is 3 more than girls. Retinoblastoma is gain IX place after Hodgkin’s lymphoma, leucosis, bone sarcomas, non-Hodgkin lymphoma, central neurosis system sarcomas, nefroblastomas, soft-tissue sarcomas in general structure of child malignant down. In Azerbaijan standard of down by retinoblastoma among children was relatively lower. The most down indicator register among boys with 10-14 age groups, among girl’s 5-9 age groups and both ma-les with 10-14 age groups. In 5-9 age’s groups among girls and 0-4 age groups among boys event of down is not register. In 2000-2006 years in republic among child population comparison other physical-geographic low down indicators with retinoblastoma register in Medium-Araz region (according both males down indicator-1,43). According to this in observe period low quantity event of down was not opportunity to approve this difference with statistic approve. In 2000-2006 years in cavity of Kur-Between mountain region and Lenkoran region in general event of down with retinoblastoma was not register.

## АНТИОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ И АНТИКОАГУЛЯНТНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТА ШАФРАНА ПОСЕВНОГО ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ СЕРДЦА

Высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и, более того, резкий процесс их омоложения является негативным спутником человеческой цивилизации. Это и объясняет актуальность введения поиска новых эффективных лекарственных средств из растительных ресурсов по профилактике и лечению ишемической болезни сердца. В последнее десятилетие внимание исследователей, занимающихся поиском средств лечения больных ишемической болезнью сердца, привлекают антигипоксанты – препараты, увеличивающие устойчивость тканей, в том числе и сердечной, к гипоксии. Их фармакологическое действие обуславливается способностью связывать свободные радикалы и уменьшать интенсивность окислительных процессов. Сегодня стало очевидным, что нарушение регуляции перекисного окисления рассматривается в качестве патогенетического маркера целого ряда повреждений клетки, включая такие, как повреждения, возникающие при атерогенезе, после ишемии, отравлений гербицидами и четыреххлористым углеродом, воздействий ионизирующего излучения, радиоактивных повреждений, при канцерогенезе, старении, воспалениях, нарушениях репродуктивной функции, нервно-психических, аутоиммунных заболеваниях [1,12].

С этой позиции изучению биологической роли биоантиоксидантов, как факторов, способных регулировать интенсивность перекисидации липидов, проявляющегося в качестве неспецифического ответа организма на болезнь, уделяется важное внимание. Использование природных соединений особенно перспективно, поскольку они, являясь биотиками, легко и органично вступают в метаболические процессы в организме и практически не дают побочных эффектов, присущих синтетическим препаратам [13].

Шафран - один из драгоценнейших ингредиентов народной медицины, о целительных свойствах, которого известно из знаменитого «Канона» врача, ученого-энциклопедиста Ибн-Сина. Лучшим видом в мире считают хоросанский шафран, который широко культивируется в Азербайджане.

Уникальный химический состав шафрана посевного, богатый каротиноидами, флавоноидами, многими витаминами, целым рядом аминокислот (в том числе незаменимых), микроэлементами и другими, обеспечивает широкий спектр его биологического действия, в том числе и антиокислительную, направленные на различные структурные, метаболические и регуляторные системы организма [4,14]. В предотвращении образования и детоксикации избыточно образующихся в клетках свободных радикалов первостепенное значение имеет эндогенная антиоксидантная защитная система организма, а в случае её недостаточности терапевтическую роль играет введение антиоксидантов извне. В организации антиоксидантной системы выделяется два звена. К основным антиоксидантам относятся ферменты группы супероксидных дисмутаз, функция которых заключается в каталитическом превращении перекисного аниона в перекись водорода и молекулярный кислород. Поскольку супероксидные дисмутазы встречаются повсеместно, правомерно предположить, что супероксидный анион является одним из основных побочных продуктов всех процессов окисления. Каталазы и пероксидазы превращают образующую в процессе дисмутации перекись водорода в воду. Единство строения и функции биологических мембран теснейшим образом связано с процессами перекисного окисления липидов, составляющих их основу. Низкомолекулярное звено, дополняющее и завершающее действие ферментного, представлено обширной группой жирно- и водорастворимых соединений, которые включают практически все витамины, многочисленные растительные фенолы и полифенолы, биофлавоноиды, катехины, антоцианидины, каротиноиды и другие.

Согласно нашим ранним исследованиям экстракт рыльцев шафрана посевного (*Stocus sativus* L.) в дозах 150 и 250 мг/кг массы кролика и крысы, введенный per os за час до питуитринового спазма, оказывает противоишемическое действие, нивелируя отклонения в показателях ЭКГ с преобладанием лишь минимальных изменений.

В данной работе с целью оценки механизма лечебного действия экстракта шафрана мы изучали его влияние на интенсивность перекисного окисления липидов, состояние антиоксидантной системы самого организма и систему свертывания крови у крыс при экспериментальной ишемии сердца.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Эксперименты выполнены на 54 белых крысах самцах линии Вистар, разделенных на три группы: I группа – контроль; II группа – животные с питуитриновым коронароспазмом; III группа- животные, подвергающиеся питуитриновому коронароспазму на фоне введения исследуемого экстракта.

Моделью сердечной патологии служил питуитриновый коронароспазм. Ишемия миокарда на фоне внутривенного введения в хвостовую вену питуитрина в дозах 2,5 ЕД/кг крысам вызывает выраженную электрическую нестабильность миокарда. При данной методике обеспечивается достаточно стабильная экспериментальная модель стенокардии [11]. Декапитацию животных проводили через 15 минут после введения питуитрина (в период максимальных морфо-функциональных изменений миокарда) и через 2 часа (в период нормализации процессов в мышце сердца). О процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию в тканях сердца и в крови молекулярных продуктов ПОЛ - гидроперекисей липидов (ГП) и малонового диальдегида (МДА) [2,3,16]. Концентрацию различных типов тиоловых групп- легко доступных SH-групп (ЛД-SH), структурно-замаскированных белковых SH-групп (СЗ-SH), восста-новленного глутатиона–определяли по модифицированной методике Lindsey-Sedlak [20]. Активность ка-талазы определяли спектрофотометрически, белок- по методу Лоури. Для суждения о состоянии свертывающей системы крови определяли следующие показатели: общесвертывающую активность цельной крови, время рекальцификации плазмы (по Бергергофу), протромбиновый индекс (метод Квика), концен-трацию фибриногена, талерантность плазмы к гепарину (метод Сига) Противосвертывающий механизм отражала фибринолитическая активность. Полученные данные обработаны методом вариационной стати-стики.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Проводимые исследования показали, что при моделировании спазма коронарных сосудов наряду с нарушениями в сократительной способности миокарда происходила значительная интенсификация скорости процессов ПОЛ. В ткани сердца и в крови наблюдается значительное повышение концентрации ГП и конечного продукта ПОЛ-МДА (табл.1). Через два часа постишемического периода содержание продуктов ПОЛ практически не отличалась от таковых у интактных животных. Этот факт кажется нам закономерным, так как к этому времени острые морфологические и функциональные изменения в миокарде уже проходят.

**Таблица 1. Влияние экстракта из шафрана посевного на интенсивность липоперекисления в сердце и крови крыс при экспериментальном коронароспазме (M±m)**

| Условия эксперимента / Исследуемые Показатели | Контроль   | Коронароспазм (15 мин) | Шафран+ коронароспазм (15 мин) | Коронароспазм (120 мин) | Шафран+ коронароспазм (120 мин) |
|---|------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| ГП (относ. единица) в сердце                  | 6,1±0,5    | 12,4±0,52              | 9,1±0,4**                      | 8,9±0,35*               | 7,11±0,4**                      |
| ГП (относ. единица) в крови                   | 0,79±0,088 | 1,12±0,08              | 1,0±0,04*                      | 0,98±0,068              | 0,9±0,05*                       |
| МДА (н моль/мг белка) в сердце                | 4,61±0,2   | 7,52±0,4               | 5,6±0,3**                      | 6,0±0,5*                | 4,92±0,3**                      |
| МДА (н моль/мг белка) в крови                 | 0,73±0,06  | 1,2±0,08               | 0,87±0,04*                     | 0,88±0,1*               | 0,76±0,07**                     |

Примечание: достоверное различие: \*\*  $p < 0,001$ , \*  $p < 0,05$  по сравнению с серией коронароспазм

В основе внутриклеточных повреждений миокарда при ишемии лежит кардиотоксический эффект инициированных свободных радикалов, приводящих к структурно-функциональным нарушениям в клеточных биомембранах кардиомиоцитов и усугублению перегрузки клеток миокарда ионами  $Ca^{2+}$ . Кроме того, активация процессов перекисного окисления липидов угнета-

ет синтез одного из мощных вазодепрессорных факторов- простациклина, активирует синтез тромбосана и приводит к гиперкоагуляции [6,8,19].

Обращает на себя внимание отсутствие положительной коррелятивной связи между выраженностью активации ПОЛ и реакцией антиоксидантной системы. Так, полученные результаты свидетельствуют, что в ответ на нарастание продуктов ПОЛ в сердечной мышце и в крови снижаются уровни всех сульфгидрильных групп, представляющих собой неферментные составляющие антиоксидантной защиты. Одновременно наблюдается падение активности фермента антиоксидантной защиты - каталазы. (табл.2).

**Таблица 2. Влияние экстракта из шафрана посевного на содержание тиоловых групп (нмоль/мг белка) и активность фермента каталазы (УЕ /мг белка) в сердце и крови крыс при экспериментальном коронароспазме (M±m)**

| Условия эксперимента                   | Исследуемые показатели | Тиоловые группы |            |            | Каталаза  |
|--|------------------------|-----------------|------------|------------|-----------|
|  |                        | ЛД-SH           | C3-SH      | G-SH       |           |
| Контроль (сердце)                      |                        | 42,2±1,0        | 24,7±0,9   | 17,4±0,4   | 282 ±4,3  |
| Контроль (кровь)                       |                        | 33,2±1,1        | 18,6±0,3   | 15,8±0,5   | 298±5,3   |
| Коронароспазм (15 мин. сердце)         |                        | 26,8±0,9**      | 18,5±0,1** | 12,8±0,3** | 196±3,1*  |
| Коронароспазм (15 мин. кровь)          |                        | 22,2±0,9*       | 13,5±0,37  | 12,3±0,1   | 214±4,2   |
| Шафран+ Коронароспазм (15 мин. сердце) |                        | 38,6±1,1**      | 21,6±0,9** | 15,5±0,5*  | 254±2,1** |
| Шафран+ Коронароспазм (15 мин. кровь)  |                        | 27,5±1,1**      | 15,3±0,5*  | 14,3±0,2** | 264±3,2*  |
| Коронароспазм (120 мин. Сердце)        |                        | 39,4±2,1*       | 21,3±1,2*  | 16,2±0,9   | 252±3,9   |
| Коронароспазм (120 мин. кровь)         |                        | 30,2±0,9        | 15,8±0,4*  | 13,1±0,2** | 241±5,6*  |
| Шафран+коронароспазм (120 мин. сердце) |                        | 40,7±2,6        | 24,1±1,3   | 17,0±0,7   | 275±3,8   |
| Шафран+коронароспазм (120 мин. кровь)  |                        | 33,2±1,2        | 17,2±0,4*  | 15,2±0,4   | 277±4,8   |

Примечание: достоверное различие: \*\*  $p < 0,001$ ; \*  $p < 0,05$  по сравнению с серией контроль

Результаты исследования свертывающей системы крови при экспериментальной ишемии крыс, леченных экстрактом шафрана представлены в таблице 3.

Как следует из экспериментальных данных, самой чувствительной к ишемии у них оказалась общая свертываемость цельной крови, время которой достоверно уменьшилось. Следствием ишемии к 15 минуте явились и некоторое увеличение количества фибриногена, снижение толерантности к гепарину и фибринолитической активности. Следовательно, при питуитриновом коронароспазме у крыс ишемия первична а уменьшение общей свертываемости крови вторично.

Как видно из представленной таблицы, в условиях восстановления экстрактом шафрана биоэлектрической стабильности миокарда уменьшается чрезмерная активация реакции липопероксидации. Так, в ткани сердца уровни гидроперекисей с 12,4±0,52 отн. ед достоверно падает до 9,1±0,6 отн. ед, а малонового диальдегида соответственно с 7,52±0,4 н моль/мг до 5,6±0,3 нмоль/мг (табл.1). Характер изменений содержания ГП и МДА в крови идентичен сдвигам в миокарде, но значительно слабее (табл. 1). При профилактическом введении животным экстрак-

**Таблица 3. Влияние экстракта шафрана на свертывающую систему крови крыс при экспериментальной ишемии сердца (M±m)**

| Исследуемые показатели<br>Условия Эксперим. | общая свертываемость крови, с |            | Рекальцификация, с | Протромбиновый индекс, % | Фибриноген, мг%,      | Толерант. плазмы к гепарину, с | Фибринолит. Актив, % |
|---|-------------------------------|------------|--------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------|
|   | Начало                        | Конец      |                    |                          |                       |                                |                      |
| Контроль                                    | 76,6±6,5                      | 281,7±43,5 | 100,5±8,9          | 95,8±9,6                 | 209±20,1              | 258,1±29,1                     | 23,2±2,1             |
| Ишемия (15 мин)                             | 52,1±4,5*                     | 286±59,9   | 109,2±5,9          | 110±10,0                 | 446,5±5,3*<br>296,5±3 | 187,4±24,5*                    | 9,4±3,9*             |
| Экстракт шафрана + ишемия (15 мин)          | 78,2±7,1                      | 286±68,5   | 104,9±5,8          | 112±11,2                 | 288,7±25,8*           | 201±32,3*                      | 10,9±4,2             |
| Ишемия (120 мин)                            | 71,5±6,9                      | 290±60,2   | 108,7±8,7          | 103,7±7,9                | 255±25,4*             | 252±42,1                       | 21,2±2,3             |
| Экстракт шафрана + ишемия (120 мин)         | 78,9±7,3                      | 285±59,6   | 112,3±15,4         | 100,9±9,7                | 245±22,1*             | 283±56,2                       | 25,3±3,5             |

Примечание: достоверное различие  $p < 0,05$ , по сравнению с контролем

та шафрана на фоне стабилизации процессов ПОЛ ингибируется окисление различных типов эндогенных сульфгидрильных групп и наблюдается падение активности каталазы (табл.2), предохраняя тем самым от ишемических повреждений белок-липидный состав мембран кардиомиоцитов. Профилактическое введение экстракта шафрана обеспечило положительный эффект и на систему свертывания крови: происходит стойкое замедление общей свертываемости цельной крови животных до  $78,2 \pm 7,1$  с против  $52,1 \pm 4,5$  с на 15 минуте ишемии, что свидетельствует об уменьшении ишемии, по-видимому, в значительной мере связанном с улучшением микроциркуляции миокарда. Многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями показано, что антиоксиданты являются высокоэффективным средством, предотвращающим возникновение и прогрессирование атеросклероза, так как препятствуют формированию тромбов и атеросклеротических бляшек на стенках сосудов. Обладая антитромбоцитарными свойствами и подавляя патологическое разрастание гладкомышечного слоя сосудов, антиоксиданты являются лучшими «чистильщиками» кровеносных сосудов. Убедительно доказано, что их использование приводит к снижению в несколько раз риска возникновения и успешному лечению таких заболеваний, как гипертония, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт и тромбафлебиты [5,7,9,10,17,18].

**Таблица 4. Химический состав шафрана посевного**

| Состав                                    | Сухой вес   |
|---|-------------|
| Вода                                      | 10,3-14,03  |
| Воск                                      | 18,6-20,1   |
| Летучие масла                             | 1,0-1,5     |
| Связанные масла                           | 2,0-2,8     |
| Сахар                                     | 40,3-41,2   |
| Каротиноиды:                              | 7,9-8,1     |
| Кроцин                                    | 3,49-3,52   |
| Пикокроцин                                | 3,69-3,72   |
| Кроцетин                                  | 0,31-0,33   |
| каротин ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ ) | 0,68-0,75   |
| Алкалоиды                                 | 0,08-0,1    |
| Аминокислоты                              | 12,93-13,24 |
| Витамин А, В, В <sub>1</sub> , С          | 1,20-1,52   |

В поиске фармакологически активных антиоксидантов особенно перспективно использование природных фенольных соединений из группы растительных флавоноидов. Последними, со-



гласно исследованиям, проведенным в нашей республике и зарубежом очень богат шафран посевной (табл.4). Рекордно высокая антиоксидантная активность растительных флавоноидов хорошо известна и в существенной степени определяет их выраженные антиаллергические антиканцерогенные, противовоспалительные и противовирусные свойства [15].

Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что экстракт шафрана тормозит при ишемии продукцию свободных радикалов, повышает активность антиоксидантных систем, предупреждая тем самым дестабилизацию субклеточных и клеточных мембран кардиомиоцитов, что и является одним из ведущих механизмов патогенеза ишемических поражений сердца. Одновременно шафран положительно влияет на систему свертывания крови, замедляя общую свертываемость цельной крови крыс с экспериментальной ишемией.

Таким образом, антиокислительные функции являются одним из важных слагаемых в реализации лечебного действия экстракта шафрана посевного при ишемических состояниях сердца, что прогнозирует возможность его применения в качестве эффективного лекарственного средства для профилактики и лечения ишемической болезни сердца.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1.Владимиров Ю.А., Парфенов Э.А., Епанчивцева О.М. и др. - Бюл. exper. БИМ., 1991, №10, с.358-360; 2.Гацур В.В. - Бюл. экс. Биол и Мед. М., 1993, №8, с.156-159; 3.Дадали В.А. - Новости нутрициологии. М., 2001, №1, с.1-4;
- 4.Касумов Ф.Ю., Несруллаева Г.М., Абдуллаева И.М. - Современные проблемы офтальмологии. Баку, 2002, с.95-98;
- 5.Кудрин А.Н., Коган А.Х., Королев В.В. - Кардиология, 1978, №2, с.115-118; 6.Курашвили В.А. - Новости нутрициологии. М., 2001, с.5-7; 7.Лазебник Л.Б., Фришберг А.И., Дроздов В.Н. - Кардиология, 1994, №2, с.121-126; 8.Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984, 268с.;
- 9.Михин В.П., Березнюк Я.П., Еремин П.А. и др. - Клини. и экспериментальная кардиология. Курск, 1994, с.45-49;
- 10.Симоненко В.Б. - Клини. медицина, 1998, №11, с.20-25; 11.Хаджай Я.И. - Фармакология и токсикология, 1961, т.24, №2, с.227-233; 12.Чазов Е.И. - Тер. архив, 1995, №9, с.3-9; 13.Шаповал Г.С., Громова В.Ф. - Укр. Биохим. ж., 2003, т.75, №2, с.5-13; 14.Abdullaev F. - Exp Bio. Med., 2002, v.247; p.20-25; 15.Andersen D., Markham H. - Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications, Boca Raton; CRC Press, 2005, 1200p.; 16.Asakawa T., Matsushita S. - Lipids, 1980, v.15, №3, p.137-140; 17.Axford Gately R., Wilson G. - Canad J. Cardiol., 1993, v.1, №9, p.94-98; 18.Birnbaum Y., Hale S., Kloner R. - Cardiovasc Res., 1996, №32, p.861-868; 19.Ishiharajima S., Aida T., Nakadawa R. et al. - Exp. and Mol. Pathol., 1986, v.44, №1, p.1-6; 20.Sedlak I., Lindcey R. - Analit. Biochem., 1968, v.25, p.192-205.

#### S u m m a r y

#### ANTIOXIDANT AND ANTICOAGULANT FEATURES OF EXTRACT FROM SAFFRAN INOCULUM UNDER EXPERIMENTAL HEART ISCHEMIA

*R.Sadig-zade*

According to EKQ analyses per oral injection into rabbits and white rats of saffron extract exerts antiischemic effect, disappear disturbances in contractive function of heart. During bioelectric stability hypoxia of myocard decreases as well. It stabilizes the processes of peroxidation of lipids and the content of the products of lipid peroxidation and as a result the thiol groups, catalase activity. Besides, saffron extract has a beneficial effect on the blood coagulation system. Thus, the obtained data testify that antioxidant function underlies in the base of biochemical mechanism of medical effect of Saffron inoculum.

\* \* \*

#### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

*Ш.Г.Шахбазов*

*Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Интенсивное изучение тромботических осложнений во время беременности в последние годы выявило, что их развитие неразрывно связано с некоторыми наследственными аномалиями [1,4]. У беременных с клиническими симптомами тромбоза частота встречаемости мутаций F-V-L, F-II-20210, MTHFR и других наследственных аномалий больше, чем у здоровых беремен-

ных [2,3,5,9]. Однако у носителей этих мутаций достаточно не изучены механизмы развития тромбозов и других осложнений беременности [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение различных аспектов наследственных тромбофлебических осложнений у беременных, учитывая регулируемую роль гемостаза этими генами в норме и повышение свертывающего потенциала крови при их разных аномалиях.

В начале исследования изучены частота встречаемости наследственных тромбогенных аномалий F-V-L, F-II-20210, MTHFR у здоровых женщин без и во время Беременности. Для выявления связи этих аномалий с тромбозами и другими осложнениями были проведены клинически исследования у беременных с тромбозами, а также у беременных женщин, которые имели тромбозы и повторные тромбозы в предыдущих беременностях.

Все беременные разделены на 4 группы: в I группу вошли 103 беременных, в анамнезе которых имелись признаки тромбоза, тромбофлебита, варикозное расширение вен нижних конечностей и т.д.; во II группу – 110 женщин, у которых имеется варикозное расширение вен нижних конечностей во время настоящей (данной) беременности; в III группу – 90 женщин, у которых имеется варикозное заболевание и IV группа (контрольная) - 76 беременные, у которых не обнаружены симптомы венозного тромбоза и острого тромбофлебита, а также варикозного расширения вен нижних конечностей.

С целью уточнения патологических изменений системы гемостаза и причин развития тромбозов нами в первую очередь, проведен клинико-анамнестический анализ наиболее важных факторов (возраст, наследственный анамнез, гинекологические и экстрагенитальные заболевания, особенности мензиса) в сравнительном порядке (табл.1).

У беременных с признаками тромбоза в 12,3-23,3% случаях обнаружены варикозные расширения вен нижних конечностей. Это заболевание в 2 раза чаще встречалось у тех беременных, которые в анамнезе отмечали перенесшие острые и повторные тромбозы. Среди сопутствующих заболеваний встречались различные хронические инфекции, артериальная гипертензия, а также ожирение различной степени. За исключением частоты встречаемости варикозной болезни в исследуемых группах особые различия по другим заболеваниям и патологическим состояниям не выявлены.

**Таблица 1. Частота встречаемости экстрагенитальных заболеваний и патологических состояний**

| Заболевания  | Исследуемые группы |            |            |            |
|--|--------------------|------------|------------|------------|
|  | I (n=103)          | II (n=110) | III (n=90) | IV (n=76)  |
|  | % (абс.)           | % (абс.)   | % (абс.)   | % (абс.)   |
| Варикозное заболевание вен нижних конечностей                          | 23,3% (24)         | 10,9% (12) | 12,2% (11) | -          |
| Хронические инфекции (пиелонефрит, тонзиллит, бронхит и др.)           | 12,6% (13)         | 17,3% (19) | 14,4% (13) | 13,2% (10) |
| Ожирение   | 8,7% (9)           | 11,8% (13) | 14,4% (13) | 15,8% (12) |
| Артериальная гипертензия   | 14,64% (15)        | 17,3% (19) | 13,3% (12) | 10,5% (8)  |
| Нейроциркуляторная дистония (типы: гипо-, гипертоническая и смешанная) | 19,4% (20)         | 7,3% (8)   | 30,0% (27) | 15,8% (12) |

Гинекологические заболевания и их частота встречаемости показаны в таблице 2. Наиболее часто встречались воспалительные заболевания гениталий. Миомы матки и дисфункция яичников часто встречались у беременных с тромбофлебическими осложнениями. Частота встречаемости других заболеваний почти одинакова. Как видно из таблицы, у 30 беременных выявлен вирус герпеса простой (тип II), у 31 – хламидиоз, у 31 – трихомониаз, у 32 - цитомегаловирус. У 3 женщин (III группа) обнаружено первичное, а у 2-х (II группа) вторичное бесплодие.

**Таблица 2. Частота встречаемости гинекологических**

**заболеваний и патологических состояний**

| Гинекологические заболевания и патологические состояния | Группы беременных |            |            |           |
|---|-------------------|------------|------------|-----------|
|   | I (n=103)         | II (n=110) | III (n=90) | IV (n=76) |
| Хронический сальпингоофорит                             | 18,4 (19)         | 21,8 (24)  | 24,4 (22)  | 18,4 (14) |
| Эрозии шейки матки                                      | 10,7 (11)         | 17,3 (19)  | 20,0 (18)  | 15,8 (12) |
| Миомы матки   | 5,8 (6)           | 5,4 (6)    | 6,7 (6)    | 2,6 (2)   |
| Хронический эндометрит                                  | 1,9 (2)           | 1,8 (2)    | 3,3 (3)    | 2,6 (2)   |
| Дисфункция яичников                                     | 14,6 (15)         | 10,0 (11)  | 11,1 (10)  | 7,9 (6)   |
| Вторичное бесплодие                                     | -                 | 1,8 (2)    | -          | -         |
| Вирус герпеса простой (Тип II)                          | 8,7 (9)           | 7,2 (8)    | 8,8 (8)    | 6,5 (5)   |
| Хламидиоз   | 9,7 (10)          | 8,2 (9)    | 10,0 (9)   | 3,9 (3)   |
| Цитомегаловирусная инфекция                             | 4,8 (5)           | 11,8 (13)  | 11,1 (10)  | 3,9 (3)   |
| Трихомониаз   | 5,8 (6)           | 13,6 (15)  | 8,8 (8)    | 2,6 (2)   |

При изучении состояния репродуктивной функции установлено, что тромбозы в 2 раза чаще встречаются при повторных беременностях (табл.3).

В группе больных с тромбозами при повторных беременностях спонтанные абортс встречались в 36,9-46,6% случаях. Искусственные абортс чаще (32,4-51,1%) обнаружены у больных с тромбозами по сравнению с контрольной группой (39,5%). Ранние роды при повторных Беременностях встречались у 24,5%, в контрольной группе - 3,9%.

**Таблица 3. Состояние репродуктивной функции у беременных**

| Показатели                   | Группы исследования |            |            |            |
|------------------------------|---------------------|------------|------------|------------|
|                              | I (n=81)            | II (n=58)  | III (n=90) | IV (n=76)  |
| Первая беременность          | 33,0% (34)          | 38,1% (42) | 34,4% (31) | 51,3% (39) |
| Неразвившаяся беременность   | 2,9% (3)            | 3,6% (4)   | 1,1% (1)   | 1,3% (1)   |
| Внематочная беременность     | -                   | -          | 1,1% (1)   | 1,3% (1)   |
| Роды (в том числе, больше 2) | 66,9% (69)          | 44,5% (49) | 65,5% (59) | 48,7% (37) |
| Спонтанный аборт             | 36,9% (38)          | 44,5% (49) | 46,6% (42) | -          |
| Абортс                       | 40,7% (42)          | 32,7% (36) | 51,1% (46) | 39,5% (30) |

Другие осложнения беременности представлены в таблице 4. Токсикозы умеренной степени и гестозы в анамнезе выявлены у 86 беременных. Анемии различного генеза установлены у 29,3%, угроза продолжения беременности – 27,0%, хроническая гипоксия плода – 22,5%, недоразвитие плода - 6,3%.

**Таблица 4. Осложнения беременности**

| Осложнения                          | Группы исследования |            |            |            |
|-------------------------------------|---------------------|------------|------------|------------|
|                                     | I n=103             | II n=110   | III n=90   | IV n=76    |
| Угроза прерывания беременности      | 18,4% (19)          | 29,0% (32) | 34,4% (31) | 2,6% (3)   |
| Анемия беременных                   | 9,7% (10)           | 10,9% (12) | 12,2% (11) | 6,6% (5)   |
| Железодефицитная анемия, талассемия | 14,5% (15)          | 20,0% (22) | 21,1% (19) | 13,2% (10) |
| Гестозы                             | 22,3% (23)          | 13,6% (15) | 18,8% (17) | 3,9% (3)   |
| Ранний токсикоз                     | 8,7% (9)            | 10,0% (11) | 11,1% (10) | 6,6% (5)   |
| Хронические инфекции плода          | 21,3% (22)          | 22,7% (25) | 24,4% (22) | -          |
| Недоразвитие плода                  | 9,7% (10)           | 6,1% (7)   | 2,2% (2)   | -          |
| Большое количество околоплодных вод | 4,8% (5)            | 3,6% (4)   | 6,7% (6)   | 5,3% (4)   |
| Многоплодие                         | -                   | -          | -          | 1,3% (1)   |

Практически у всех беременных с гестозами и ранними токсикозами обнаружены анемии различной степени и различного генеза. Так, анемии тяжелой и средней степени установлены в 63,4% (38 больных), легкой степени в 35,0% (21) случаях. Степень тяжести гестозов у здоровых и у беременных женщин с тромбозами изучена по бальной шкале Vittinger-Савельева.

В настоящее время многие авторы считают наличие в анамнезе тромбоза глубоких вен нижних конечностей и (или) тромбоэмболии легочной артерии важным фактором риска [8]. Установлено, что у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в течение 5 лет после лечения развивается рецидив заболевания в 21-40% случаев, а у больных с тромбоэмболией легочной артерии – 15% [6].

Признаки варикозной болезни, тромбоза глубоких вен и тромбоза флебита нижних конечностей обнаружены у 38,0% беременных I, 45,0% (26) - II, 61,0% (43) – III группы. Варикозное расширение вен нижних конечностей с их функциональной недостаточностью, и нарушением венозной гемодинамики нами расценено в качестве отдельного фактора риска.

Чаще всего варикозное расширение вен выявлено в системе поверхностных магистральных вен нижних конечностей. В первой группе данная локализация варикозной болезни установлена у 85 больных (82,5%), в III группе - у 67 (74,4%). Кроме того в единичных случаях наблюдались телеангиоэктазии. Тромбозы глубоких вен обнаружены у 79 больных (71,8%) II группы (табл.5).

**Таблица 5. Локализация тромбозов у беременных женщин**

| Локализация тромбозов                  | Группы больных |      |      |      |      |      |
|--|----------------|------|------|------|------|------|
|  | I              |      | II   |      | III  |      |
|  | абс.           | %    | абс. | %    | абс. | %    |
| Глубокие вены нижних конечностей:      |                |      |      |      |      |      |
| а) вены голени                         | -              | -    | 17   | 15,5 | 37   | 41,1 |
| б) подвздошно-бедренный сегмент        | -              | -    | 62   | 56,3 | -    | -    |
| Поверхностные вены нижних конечностей: |                |      |      |      |      |      |
| а) магистральные вены                  | 85             | 82,5 | 11   | 10   | 67   | 74,4 |
| б) коммуникантные вены                 | 17             | 16,5 | 8    | 7,3  | 9    | 10   |
| в) телеангиоэктазии                    | 1              | 0,97 | 1    | 0,9  | 1    | 1,1  |
| Легочные артерии                       | -              | -    | 2    | 1,8  | 3    | 3,3  |

Тромбозы глубоких вен часто локализовались в подколенном и бедренно-подвздошном сегментах. Во II группе в 56,3% случаев (62) данная патология установлена в илиофemorальном сегменте, а у 17 (15,5%) – в венах голени, особенно часто в венах икроножной мышцы, задней большеберцовой и малоберцовой венах. Обращает внимание высокая частота встречаемости тромбоза подвздошно-бедренного сегмента с локализацией в левой конечности. По мнению некоторых авторов такая локализация связана с анатомическими особенностями подвздошных сосудов, т.е. левая общая подвздошная артерия сдавливает одноименную вену [9]. Кроме того ретроперитонеально расположенные образования, объемные процессы, повышение коагуляционного потенциала венозной крови, а также наследственные тромбогенные аномалии могут способствовать тромбообразованию.

В III группе больных варикозное расширение вен в 74,4% случаев наблюдалось поверхностных, а в 41,1% случаев – в венах голени. У этих больных также установлены тромбозы в илиофemorальном сегменте (6 больных), поверхностных и глубоких бедренных венах (4 больных).

У беременных с венозными тромбозами и варикозной болезнью отмечаются интенсивные боли, гиперемия, цианоз и отек пораженной конечности. При этом данные симптомы выражены больше, чем у небеременных больных.

Таким образом, у беременных с тромботическими осложнениями наблюдались следующие характерные клиничко-анамнестические особенности:

а) перенесенные инфекционные заболевания (хронический тонзиллит, пиелонефрит, бронхит и др.) в детском возрасте и в период мэнархе (12,6-17,3%);

б) варикозная болезнь нижних конечностей (12,2-23,3%), артериальная гипертензия (13,3-17,3%), ожирение (8,7-14,4%), нейроциркуляторная дистония (7,3-30,0%); воспалительные заболевания половых органов (1,8-24,4%), миома матки и дисфункция яичников (4,8-13,6%);

в) спонтанные аборт (36,0-46,1%), угроза прерывания беременности (18,5-34,3%), гестозы (13,6-22,3%), хронические инфекции плода (21,3-24,4), анемии различного происхождения (14,5-21,1%), ранние токсикозы (8,6-11,1%), недоразвитие плода (2,2-9,7%) и большое количество околоплодных вод (3,6-6,7%).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кулакова В.И., Черная В.В. Тромбоопасные больные в акушерстве. Факторы риска в акушерстве. Таллин, 1981, с.63-64; 2. Akar N., Akar E., Dalgin S. et al. - Thromb. Haemost., 1997, v.78, p.1527-1528; 3. Antoniadis T., Hatzis T., Kroupis C. et al. - Am. J. Hemat., 1999, v.61, p.265-267; 4. Bonnar J. - Am. J. Obstet. Gynecol., 1999, v.180, p.784-791; 5. Corral J., Zuaro-Jausero J., Rivera R. et al. - Br. J. Haemat., 1999, v.105, p.560-563; 6. Daly E., Vessey M., Hawkins M. et al. - Lancet, 1996, v.348, p.977-980; 7. D'Angelo A., Coppola A., Modonna P. et al. - Thromb. Haemost., 2000, v.83, p.563-570; 8. Dahlback B. - Sem. Thromb. Haemost., 1999, v.25, p.273-280; 9. Fletcher O., Kessler A. - Hum. Genet., 1998, v.103, p.11-21.

#### Summary

### PECULIARITIES OF CLINICAL PRESENTATION OF PREGNANCY IN CONGENITAL THROMBOTIC DISORDERS

*Sh. Shahbazov*

Various aspects of congenital thrombotic disorders in pregnant and non-pregnant women, increase of coagulating potential of blood in gene anomalies as F-V-L, F-II-20210, MTHFR and others, and also peculiarities of clinical presentation of pregnancy in healthy women and women with venous insufficiency has been studied. In pregnant women with venous thromboses, thrombophlebitis and varicose disease of lower extremities severe pains, congestion, cyanosis and edema of the affected extremity have been presented more significantly than in non-pregnant women. Pregnant women with thrombotic complications presented with characteristic clinical-anamnestic peculiarities. These include infectious diseases in the childhood and menarche period, varicose disease of lower extremities, arterial hypertension, obesity, neurocirculatory dystonia, inflammatory, functional and organic diseases of genital organs, spontaneous abortions, risk of pregnancy failure, gestoses, chronic infections of fetus, anemia different genesis, early toxicoses, underdevelopment of fetus and too much waters.

\* \* \*

### PERİFERİK DAMARLARIN ZƏDƏLƏNMƏLƏPİNİN CƏRRAHİ MÜALİCƏSİNİN NƏTİCƏSİ

*N.Ə. Hacıyev*

*Mərkəzi hərbi klinik hospital, Bakı ş.*

Cərrahi müalicənin optimal nəticəsini biz zədələnmiş ətrafın və orqanın qan dövranının və funksiyasının tam həcmində bərpa olunmasını hesab edirik [1,6,8,10], lakin bəzi hallarda qan dövranının gec bərpa olunmasına görə biz buna nail ola bilməmişik. Müştərək zədələnmələr zamanı damarların tamlığının bərpa olunması ilə yanaşı, zədələnmiş sümüklərin, sinirlərin, vətər və əzələlərinin bərpa olunması son nəticəsi üçün vacibdir [2,5,7,11], lakin yaxın əməliyyat dövrü sinirin bərpa olunması nəticəsinin qiymətləndirilməsi mymkyn deyil. Bu hallarda biz yalnız ətrafın qan dövranının bərpa olunmasını qiymətləndiririk.

Cərrahi müalicənin nəticələrini biz üç parametrlərə görə qiymətləndiririk. Tam sağalması – müalicə nəticəsində işemiya simptomları ləvğ olunub, ətrafın və orqanın funksiyası bərpa olunub.

Yaxşılaşma – anatomik strukturların və maqistral qan dövranının tam bərpa olunması, lakin uzun müddətli işemiyanın, sinirlərin, sümüklərin zədələnməsinin qalıq əlamətlərinin saxlan-

ması ilə amputasiyalar – rekonstruktiv-bərpaedici əməliyyatlardan sonra ölüm halları olmadığına görə biz həmən parametri daxil etməmişik.

Cərrahi müalicəsinin yaxın nəticələri 236 xəstədə qiymətləndirilib. Müalicənin nəticələri 1 saylı şəkildə göstərib. Rekonstruktiv əməliyyatlardan sonra yalnız 2 xəstədə sonra amputasiya icra olunmuşdur.

Xəstə A., 26 yaşlı (x/t 4298) 26 fevral 1993-cü il tarixdə mina partlayış nəticəsində sol budundan yaralanmışdır. Budun yuxarı 1/3 ki geniş sahəli yaralardan qanaxmaya görə arterial sıxqac qoyulmuşdur. İlk həkim yardımı 2 saatdan sonra sıxqacın açılması yaranın tamponadası, ətrafın immobilizasiyası, şok ələhinə tədbirlər həcmində aparılmışdır. İlk həkim yardımı göstərdikdən 5 saat sonra xəstə MNKN daxil olmuşdur. Daxil olarkən xəstənin vəziyyəti orta ağırdır. Dəri örtüyü və göynən selikli qişaları avazılmışdır. Ətrafın rəngi avavzılmışdır, aktiv hərəkət yoxdur, hissiyatı pozulmuşdur. Şokələhinə, o cümlədən qanəvəzedici məhlulların köçürülməsi tədbirləri başlanılıb. Rentqenoqrammada bud sümüyünün yuxarı 1\3-nin qəlpəli sınığı qeyd olunur. Sınığ nahiyəsində rentgenokontrast yad cism var. Xəstə təcili qaydada əməliyyata götürülüb. Əməliyyat zamanı immoqilizasiya götürülüb, yaradan tamponlar xaric olunub. Qanaxma əvvəlcə barmağın sıxılması, sonra damar sıxıcı aləti ilə dayandırılıb. Yara 5+7 ölçüdədir, qıraqları nahamardır. Yara nahiyəsində əzələlər dağılıb, yaradan proksimal hissədə toxumalarda dəyişiklik yoxdur, lakin distal hissədə toxumaların mühüm dərəcəli ödem qeyd olunur.

Buna baxmayaraq ətrafın saxlanması cəhdi qararı qəbul olunmuşdur. Yaranın təftişi zamanı 3+4+1sm ölçüdə metallik qəlpə xaric olunub. Əməliyyat neyroçərrah və travmatoloqla birlikdə aparılıb. Səthi bud arteriyada 3sm uzunluğunda autovenoz protezləşdirməsi, bud venasının bizim oriqinal metodika ilə bərpa olunması, oturaq sinirinin tikişi, sərbəst sümük qəlpələrinin xaric olunması, İlizarov aparatla bud sümüyünün fiksasiyası icra edilmişdir. Əməliyyat zamanı qan dövrənin bərpa olunmasından sonra hemosorbsiya aparılıb.

Əməliyyatdan sonrakı dövrdə ətrafın ödeminin artması, intoksikasiya, kəskin böyrək çatmazlığı əlamətləri qeyd olunmuşdur. Əməliyyatdan sonrakı 2-ci gün həyatı göstərişlə budun yuxarı 1/3 səviyəsində amputasiya icra edilmişdir. Güdülün yarası iincili sağalmışdır.

Əks olunmuş nümunədə ətrafın vəziyyəti düzgün qiymətləndirilməmişdi və bərpaedici əməliyyatın aparılması məqsədə uyğun deyildi.

Qanaxmanın düzgün dayandırılmaması, təxliyyə zamanının uzadılması toxumalarda geridönməz dəyişikliklərinin əmələ gəlməsinə səbəb olmuşdur və ona görə ətrafda bərpaedici əməliyyatın aparılması kəskin böyrək çatmamazlığının inkişaf olunmasına gətirdi, o da xəstənin ölümü ilə nəticələnə bilərdi.

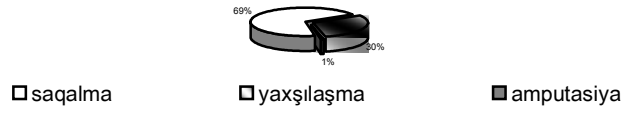
Hər üçüncü xəstədə (30,1%) damarlarda rekonstruktiv bərpaedici əməliyyatdan sonra tam sağalmaya nail olmamışıq. Bu həm əməliyyatdan əvvəlki uzun müddətli işemiya, həm də müştərək zədələnmə ilə əlaqəlidir.

Müştərək zədələnmələrlə xəstələrin cərrahi müalicənin nəticələri 2-saylı şəkildə əks etdirilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, sinirlərin tam zədələnməsi hallarda ağır dərəcəli reqionar nevroloji pozulmalar inkişaf edir, o da gələcəkdə ağır dərəcəli əlilliyə səbəb olmuşdur. Sümüklərin zədələnməsi ilə xəstələrdə gələcəkdə tam reabilitasiyaya nail olmuşuq.

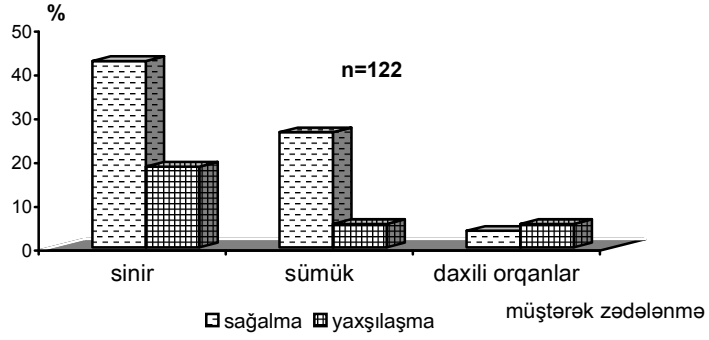
Yaralanmanın lokalizasiyaya görə müalicənin nəticələri 3 saylı şəkildə əks etdirilmişdir. Sağalmanın yüksək faizi aşağı ətrafların və braxiosefal lokalizasiyalı yaralanmalarda olmuşdur. Bu nəticə çanaq nahiyəsinin və yuxarı ətrafların yaralanmalarından sonrakı nəticələrindən yüksəkdir.

Travmanın növündən aslı olaraq yaralıların müalicəsinin nəticələrinin xarakteristikası 4 saylı şəkildə əks olunub.

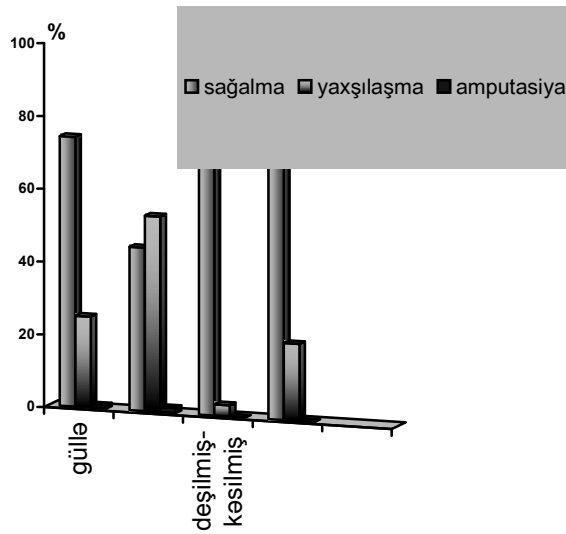
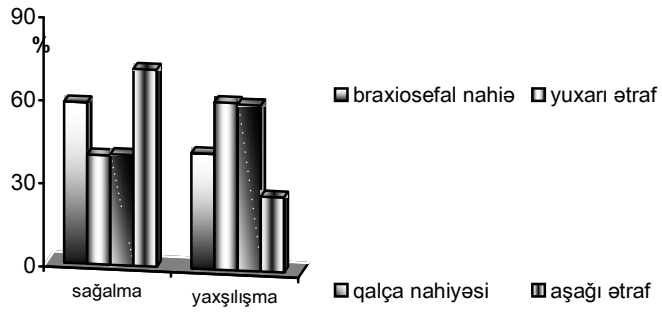
Beləliklə qəlpə yaralanmalarından sonra müalicənin nəticələri ən pis olmuşdur.



Şək.1. Cərrahi müalicənin nəticələri



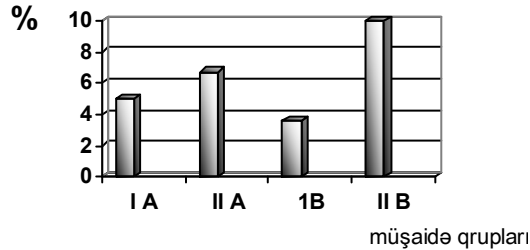
Şək.2. Müştərək zədələnmələr zamanı damarlarda rekonstruktiv əməliyyatdan sonra qalıq əlamətlərin rastqəlmə tezliyi



Şək.3. Yaralanmanın lokalizasiyaya görə müalicənin nəticələri

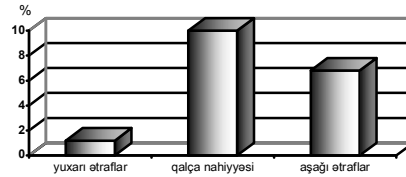
Maqistral damarların yaranlanması ilə xəstələrin cərrahi müalicəsinin, yaranın lokalizasiyasının nəzərə alaraq yaxın nəticələrinin xarakteristikası.

Damarların rekonstruktiv-bərpaedici əməliyyatlarından sonra 22 xəstədə (9,4%) yaraların irinləməsi baş vermişdir. Bu nəm yaranın çöl şəraitində çirklənməsi həm də müasir silahlarla yaralanmalarda geniş sahədə toxumaların dağılması ilə əlaqəlidir [4,9,13]. Damarların zədələnməsindən sonra inkişaf olunan işemiya yaralarda infeksiyanın inkişafı üçün əlavə şərait yaradır. Onlardan 14 (63,6%) yaranın irinləməsi 7-9-cu sutkalarda damar tikikəsi sahəsindən arroviz qanaxma ilə nəticələnmişdir.



**Şək.4. Damar zədələnmələr zamanı yaranın növündən aslı olaraq cərrahi müalicənin yaxın nəticələri**

Damarın zədələnməsinin növündən aslı olaraq irinləmələrin rast gəlməsinin tezliyinin xarakteristikası 5 sayılı şəkildə əks olunub.

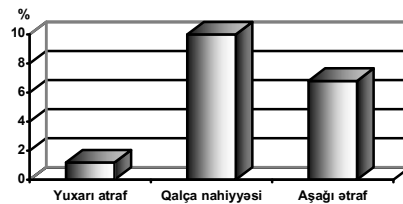


**Şək.5. Damarın zədələnməsinin növündən aslı olaraq irinləmələrin rast gəlməsinin tezliyinin xarakteristikası**

Yaraların irinləməsi və aroviz qanaxmanın inkişaf olunması ən çox aşağı ətrafların və qalça nahiyəsinin damarlarının zədələnməsi hallarda olmuşdur. Yuxarı ətraflarının zədələnməsi zamanı bu göstərici xeyli az olmuşdur ( $p < 0,05$ ).

Braxisefal və çiyin nahiyəsinin maqistral damarlarının zədələnməsi zamanı əməliyyatdan sonrakı yaraların irinləmə halları olmamışdır.

Əməliyyatdan sonrakı yaraların irinləməsinin lokalizasiyadan aslı olması 6 sayılı şəkildə göstərilib.



**Şək.6. Əməliyyatdan sonrakı yaraların lokalizasiyadan aslı olaraq irinləməsi**

Əməliyyatdan sonrakı yaraların irinləməsinin profilaktika və müalicəsinə biz ciddi diqqət yetirmişik. Əməliyyatdan əvvəlki və sonrakı dövrdə intensiv antibakterial terapiyanın aparılması yaraların irinləmə hallarının ciddi azalmasına səbəb olmuşdur, lakin yaraların düzgün birinci cərrahi



rahi işlənməsi, həyat faliyyətini itirmiş bütün toxumaların xaric olunması, ciddi hemostaz, həm arterial həm də venoz qan dövranının bərpa olunması, damarın rekonstruksiya sahəsinin və bilavasitə yaranın ayrı drenə olunması da çox vacibdir. Bundan əlavə toxumaların böyük sahədə dağılmaları hallarında (qəlpə və güllə yaralanmaları, küt zədələnmələr) yaraların ilkin sağalması problematik olduğuna görə biz yaraları daima antiseptik məhlullarla yuyurduq və vena və əzələ daxili geniş spektrli antibakterial preparatlardan istifadə edirdik.

Yaraların irinləməsinin profilaktikasında düzgün cərrahi taktikanın seçilməsi də çox vacibdir. İmkan olan hallarda biz yaradan ekstraanatomik üsulla damarın şuntlanması metodunu istifadə etmişik və bu da öz müsbət nəticəsini vermişdir.

Hal-hazırda maqistral damarların zədələnməsi zamanı sintetik plastik materialların istifadəsi diskussiya məsələsi kimi qalır. Bizim fikrimizlə yalnız autovena və autoarteriyanın istifadə olması mümkün olmadıqda sintetik materiallar ətrafın amputasiyadan xilas etmək üçün istifadə oluna bilər. Bu hallarda yaranın irinləməsi, protezin infeksiyalaşması və arroviz qanaxmanın təhlükəsinə baxmayaraq, protezin fəaliyyət göstərən zamanı kollateral qan dövranının inkişaf olunması və ətrafın qan dövranının kompensasiyası müəyən vaxt udulur. Arroviz qanaxma hallarında cərrahi taktika damarların bağlanması və əlavə ekstraanatomik şuntlanmasından ibarətdir.

Rekonstruksiya olunmuş damarın kəskin trombozu 16 (6,8%) xəstədə olmuşdur. Bəzi hallarda bu fəsadın diaqnostikası çətinlik yaradır, çünki tromboz işemiya və postişemik ödem fonunda inkişaf edir, bu da patoloji dəyişikliyin təyin edilməsində müəyən çətinliklər yaradır [2,3,8,12]. Belə hallarda işemik əlamətlərin azalmaması və ya artması instrumental metodların (reovazografiya, ultrasəs doplerografiya) istifadəsi zəruridir. Bunlardan ultrasəs doplerografiya böyük dəqiqliklə diaqnozun təyin olunmasında yardım ola bilər [6,8,10].

Bütün rekonstruksiya olunmuş damarlarda tromboz inkişaf etdiyi hallarda təkrar cərrahi əməliyyatlar icra olunub və adekvat maqistral qan dövranı bərpa edilib. Bu xəstələr təkrar əməliyyatdan sonra yaxşılaşma və qan dövranının bərpa olunması ilə yazılıb.

Beləliklə, maqistral damarları zədələnmiş xəstələrin ümumi vəziyyətinin və zədələnmiş toxumaların həyat qabiliyyətinin düzgün qiymətləndirilməsi, cərrahi taktikanın düzgün seçilməsi və onun yüksək səviyyədə icra olunması cərrahi müalicənin nəticələrinin müsbət olunmasına (99,2% xəstələrdə sağalma və ya yaxşılaşma, 0,8% amputasiyalar) imkan vermişdir.

## ƏDƏBİYYAT

1. Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии (с атласом оперативной техники). М., 2000, 448с.; 2. Брюсов П.Г. - В сб. Акт. вопросы ангиологии и оказания специализированной помощи лечебными учреждениями МО СССР. М., 1990, с.23-25; 3. Брюсов П.Г. – Мат-лы 6-ой междунар. конф., М., 1997, с.119-120; 4. Брюсов П.Г., Нечаев Э.А. Военно-полевая хирургия. М., 1996, с.145-152; 5. Волколаков Я.В., Скуинь М.А. - Хирургия, 1974, №7, с.48-50; 6. Гаджиев Н.А., Абдуллаев Ч.Р., Велиев Э.А. – Мат-лы научн.-практ. конф. ЦВКГ, посв. итогам 2003 года. Баку, 2004, с.44-47; 7. Гаджиев Н.А., Абдуллаев Ч.Р., Велиев Э.А. - ат-лы научн.-практ. конф. ЦВКГ, посв. итогам 2003 года. Баку, 2004, с.47-54; 8. Гаджиев Н.А., Абдуллаев Ч.Р., Велиев Э.А. - Мат-лы научн.-практ. конф. ЦВКГ, посв. итогам 2003 года. Баку, 2004, с.55-59; 9. Кукуруз Я.С. – Мат-лы юбил. научн.-практ. конф., посв. 240-летию основания Киевского военного госпиталя. Киев, 1995, с.175-176; 10. Baratov A. - Cardiovasc. Surg. J., 2003, p.206; 11. Deriu G., Ballotta E. et al. – Europ. J. Vasc. Surg., 1999, v.3, №3, p.253-260; 12. Malikov M. - Cardiovasc. Surg. J., 2003, p.207-208; 13. Meyer J. - Surg. Ann., 1989, №21, p.1-25.

## S u m m a r y

### IMMEDIATE RESULTS OF PATIENT TREATMENT WITH TRAUMATIC INJURIES OF MAGISTRAL VESSELS

*N. Gagjiyev*

Author have vaulted results of surgical treatment 236 wounded, have been operated with traumatic injuries of magistral vessels. The most part (69%) have recovered, (30%) wounded have had improvement of their condition after reconstruction operation on vessels. This is connected with consequent of acute ischaemic infringements in tissues, also with combinative injuries of other structures (nerves, bones and hollow organs). Two patients (1%) were amputated. Suppuration of wounds were not rear complication after reconstruction operation and 22 (9,4%) patients had this kind of complication.

## РУБЦОВЫЕ СТЕНОЗЫ ТРАХЕИ У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

*Р.Х.Маггеррамов, П.В.Светицкий*

*Национальный центр онкологии, г.Баку; ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий, г.Ростов-на-дону*

Рубцовые стенозы трахеи (РСТ) имеют различную этиологию. В данной публикации рассматриваются РСТ как осложнения, возникшие после трахеотомии. Показания к этой операции в последние годы расширились.

Трахеотомия вышла из узкой сферы ургентной ларингологии и заняла прочное место в медицинской практике при лечении самых разнообразных заболеваний (рак гортани, рак щитовидной железы), травм, интоксикаций и т. д., сопровождающихся нарушением дыхания. Она является одним из стандартных мероприятий, применяемых в отделениях интенсивной терапии для нормализации дыхательной функции у больных при проведении пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

РСТ имеют ятрогенную причину, обусловленную широким внедрением в плановую хирургическую и реаниматологическую практику методов «некачественных» трахеотомии и длительной ИВЛ через интубационную или трахеотомическую трубки [1].

Данные обстоятельства способствуют возникновению РСТ до 19% среди больных с вышеуказанной патологией [7].

У прооперированных больных с опухолями головы и шеи имеющих сформированные стойкие трахеостомы, РСТ возникают при сочетании двух нежелательных моментов. Это узкая трахеостома требующая обязательного ношения канюли и механическое раздражение слизистой грудного отдела трахеи концом трахеотомической трубки.

Большинство хирургов во время удаления гортани стремятся создавать трахеостому, при которой больной в последующем мог бы свободно дышать без трахеотомической трубки.

Существуют многочисленные способы формирования стойкой нестенозирующей трахеостомы после экстирпации гортани. Ряд авторов предлагают увеличить диаметр просвета трахеи за счет косоугольного разреза [3], создания натяжения стенок трахеи [5], использования временных протезов из тефлона или поливинилхлорида, к которым подшивают края трахеи [8], рассечения стенки трахеи и вшивания в произведенный разрез кожных лоскутов [4]. Однако, предложенные методики не лишены ряда недостатков, вызывающих стенозирование.

Стенозы трахеостомы возникшие после экстирпации гортани колеблются в пределах 12-41% [6]. Причиной этого являются заведомо узко созданная трахеостома, инфицирование раны вокруг трахеостомы, краевой некроз колец трахеи и кожи, несостоятельность швов, что, в свою очередь, приводит к заживлению вторичным натяжением с последующим образованием рубцов, суживающих просвет трахеостомы.

Длительное канюленошение причиняет больному массу неудобств и тяжело отражается на психике больных.

Трахеотомическая трубка, несоответствующая диаметру трахеостомы и трахеи, раздражает слизистую оболочку, вызывает кашель. Острый край трахеотомической трубки, упираясь в переднюю стенку трахеи, способствует её травматизации. Сопровождающийся кашель расширяет зону травмирования слизистой трахеи концом баллотирующей трахеотрубки. Возникает изъязвление с развитием грануляционной и некротической ткани, что в дальнейшем приводит к разрушению хрящевых колец с нарушением их каркасной функции, появлению участков трахеомалации с последующим рубцеванием и стенозом просвета трахеи в грудном её отделе.

Диагноз РСТ базируются на клинических (одышка, цианоз кожных покровов в покое и физической нагрузке), рентгенологических (томография и контрастная трахеография в прямых и боковых проекциях) и эндоскопических (фибротрахеобронхоскопия) симптомах. Они позволя-

ют установить уровень, протяженность и степень стеноза, а также уточнить состояние слизистой оболочки трахеи.

Известны различные способы устранения РСТ и трахеостомы. Лечение их в основном хирургическое, длительное по времени и не всегда, к сожалению, успешное. Трудность лечения связана со склонностью к рецидивированию рубцовой ткани. Около 15-25% больных, из-за развития обширных рубцов, хондромализий и фиброза тканей, даже после проведенного хирургического лечения, остаются хроническими канюлярами [2].

Появление современных методов эндоскопической хирургии: криодеструкции, лазерной эвапорации, электрокоагуляции позволило повысить эффективность лечения и уменьшить риск осложнения. Однако, результаты таких операций носят порой временный характер в связи с быстрым рецидивом стеноза. С целью предотвращения рецидива после восстановления просвета трахеи, используют различные трахеостенты. Однако, использование эндотрахеальных стентов также не исключает рецидива стеноза.

Для наиболее радикального устранения стеноза трахеи применяется резекция суженного участка трахеи с наложением анастомоза «конец в конец». Однако, эти операции далеко не всегда возможны из-за обширности изменений в трахее, т. е. когда стенозированный участок по своей протяженности настолько велик, что не представляется возможным после резекции трахеи наложить анастомоз. При этом всегда требуется применять методы стентирования трахеи. После удаления рубцовой ткани путем электроиссечения, лазерного и механического воздействия, так же требуется осуществление дилатации просвета трахеи с помощью специальных стентов. На наш взгляд, наиболее доступным и легко выполнимым является метод электроиссечения. Сама операция в техническом исполнении проще чем лазерная деструкция. После электроиссечения рубцов кровоточащие участки самокоагулируются, а воспаление в зоне воздействия бывает, как правило, незначительным.

Усовершенствование и разработка новых вариантов устранения РСТ после экстирпации гортани являются важным моментом, обращающим на себя внимание врачей, работающих в этой сфере деятельности.

Все вышеизложенное определило цель наших исследований направленных на усовершенствование методов лечения РСТ.

В отделении «Опухолей головы и шеи» ФГУ РНИОИ Росмедтехнологий разработан и внедрен в практику способ устранения стеноза трахеи и формирования стойкой нестенозирующей трахеостомы, обеспечивающий длительный положительный функциональный эффект (решение патентной экспертизы о выдаче патента РФ от 17 мая 2007 г. по заявке на изобретение «Способ операции на трахее» №2006115869/14 (017228)).

С 2003 по 2006 гг. проведено лечение 30 больных с РСТ: 28 мужчин и 2 женщин. Все больные перенесли операцию - экстирпацию гортани по поводу рака гортани III стадии. В момент повторного поступления у всех больных из-за рубцового сужения трахеостомы было затрудненное дыхание и соответствовало 2-3 степени стеноза. Одновременно, при эндоскопическом осмотре выявлялась рубцовая ткань в грудном отделе трахеи на уровне дистального конца трахеотомической трубки. Протяженность стенозированного участка трахеи была от 5 до 20 мм.

Применяемый способ осуществляют следующим образом: под местной анестезией 10% раствора лидокаина, путем его распыления и одновременным паратрахеальным введением 2% раствора лидокаина, через трахеостому проводят электроиссечение рубцовой ткани. После операции в трахею вставляют трахеостент, представляющий из себя компоновку видоизмененных интубационных трубок, в манжетку наружной трубки которой, установленной на уровне раневой поверхности, вводятся антибиотики, кортикостероиды и муколитики.

В последующем, через 7-10 дней выполняют пластику трахеостомы по разработанной методике: вокруг трахеостомы, отступя от её края на 5,0-7,0 мм производят фигурный разрез кожи с формированием 4 треугольных кожных лоскутов обращенных основанием кнаружи, а вершиной - к рассеченным краям трахеи. Трахею освобождают от окружающих тканей и рубцов, вытягивают и обнажают 3 хрящевых кольца. Из боковых стенок трахеи, на уровне 3 и 9 часов условного циферблата, выкраивают треугольные лоскуты на глубину 2-3 хрящевых колец с основанием в 8-10 мм. Выкраенные хрящевые треугольные лоскуты, прокалывая их на всю толщину иглой с капроном №4, подшивают к медиальным ножкам кивательных мышц. Нижний и

верхний края трахеостомы сшивают с краями кожной раны, после чего углообразные дефекты в боковых стенках трахеи несколько увеличиваются. Эти дефекты закрывают, выкроенными на шее по бокам трахеостомы, кожными лоскутами. Лоскуты подшивают так, чтобы кожная их поверхность была обращена в просвет трахеи. На 9-10 сутки больные деканюлируются.

В результате проведенного лечения у всех больных был достигнут хороший лечебный эффект. Дыхание восстановилось. Осложнений, связанных со способом оперативного вмешательства, не отмечено. В последующем, рецидивов рубцевания трахеи и трахеостомы ни у одного больного не зарегистрирован. Срок наблюдения за больными составляет от 6 мес. до 2 лет. Рецидива болезни не отмечено. Исследования по данной проблеме продолжаются.

#### ЛИТЕРАТУРА

1.Зенгер В.Г., Наседкин А.Н. Повреждения гортани и трахеи. М.: Медицина, 1991, 220с.; 2.Кирасирова Е.А., Дорманов В.В. Актуальные проблемы фониатрии и клинической сурдологии. М., 1998, с.38-40; 3.Козлова А.В., Калина В.О., Гамбург Ю.Л. Опухоли ЛОР-органов. М., 1979, 352с.; 4.Молчанова К.А. Пластика зияющих дефектов глотки, шейного отдела пищевода и рубцово суженной трахеостомы. М.: Медицина, 1970, с.149-161; 5.Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000, с.367-369; 6.Погосов В.С. Атлас оперативной оториноларингологии. М.: Медицина, 1993, 348с.; 7.Фоломеев В.Н., Сотников В.Н. - Эндоскопическая хирургия, 2001, №5, с.42-45; 8.Чиж Г.И. - Вестник оториноларингологии, 2005, №5, с.47-49.

#### S u m m a r y

### SCARRING STENOSIS OF TRACHEA IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK TUMOURS

*R.Magerramov, P.Svetitsky*

The main cause of scarring stenosis of trachea in patients undergone larynx extirpation is the formed narrow tracheostoma that requires permanent tracheotomy tube the end of which traumatizes mucosa of thoracic part of trachea. The authors have developed methods of electric dissection of scarring tissue with subsequent tracheostenting and formation of wide tracheostoma. The method has been applied in 30 patients. In all cases prolonged positive effect has been achieved.

\* \* \*

### AĞCIYƏR XƏRCƏNGİNİN ŞÜA MÜALİCƏSİ ZAMANI İLTİHABİ DƏYİŞİKLİKLƏRİ

*V.T.Məmmədov, E.Q.Quliyev, Ə.R.Hacıyev, V.A.Əli-zadə*  
*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının statistik göstəricilərinə əsasən ağciyər xərçəngi yüksək sürətlə artaraq dünya əhalisinin böyük hissəsini əhatə edir. Belə ki, hər il 1,2 mln. insanda ağciyər xərçəngi aşkar edilir.

Son illər tibbi texnologiyanın inkişafına, cərrahi müdaxilənin təkmilləşməsinə baxmayaraq, ağciyər xərçənginin cərrahi yolla müalicəsi çox məhdud olub, təqribən 30% təşkil edir. Belə ki, ağciyər xərçəngi ilə xəstələrin böyük əksəriyyətinin alternativ müalicə metodları ilə - xüsusən də şüa müalicəsi ilə müalicəsi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Lakin, ağciyər xərçəngində şüa müalicəsini cətinləşdirən əsas faktorlardan biri də ağır klinik gedişlə müşahidə olunan perifokal iltihabi proseslərdir.

Hal-hazırda ağciyər şişi ətrafındakı toxumalarda iltihabi proseslərin inkişaf tezliyi haqqında ümumi fikir söyləmək çox cətinidir. Şüa müalicəsi zamanı şiş toxumaları ətrafında yaranan iltihabi proseslərin əmələ gəlmə səbəbləri, sistematikas, prosesin gedişi, profilaktikas və müalicəsi tam şəkildə öyrənilməmişdir [1]. Bu məqsədlə Milli onkologiya mərkəzində bronxların və ağciyərin xərçəngi diaqnozu ilə müayinə və müalicə olunan 123 xəstədə perifokal infeksiyaların müalicəsi və onun qarşısını almaq üçün profilaktik tədbirlər öyrənilmişdir. Tədqiqatın gedişində anamnestik göstəricilər, klinik-rentgenoloji nəticələrə əsasən statistik analizlər aparılmışdır. Cərrahi müdaxilə edilmiş və cərrahi müdaxilədən əvvəl şüa müalicəsi qəbul etmiş 15 xəstədən götürülmüş biopatlarda bakterioloji və morfoloji müayinələr aparılmışdır. Şüa müalicəsi qəbul edən 102 xəstədə perifokal iltihabi proseslərin tezliyi klinik-rentgenoloji metodla öyrənilmişdir. Ağciyər xərçəngi ilə şüa müalicəsi qəbul edən 43 xəstədə

mikroflora və həmcinin onlardan 25 paralel olaraq immunoloji reaktivlik tədqiq edilmişdir. Mikrofloranı təyin etmək üçün cərrahi müdaxilədən dərhal sonra bronxlardan və ağciyərdən götürülmüş biomaterial xüsusi qaydada hazırlanaraq paralel qaydada 5% qanlı aqara, suslo-aqara və şəkərli-plazmalı aqara əkilmişdir [2]. Ağciyər toxumasından alınmış mikroflora identifikasiya edilmiş və antibiotiklərə həssaslıq təyin edilmişdir. Mikroorqanizmlərin patogenliyi digər mikroblara nisbətən daha çox təsadüf edilmiş stafilokokklar üzərində üç test əsasında – plazmanın kəpəklənməsi, dermonekrotik sınaq və hemoliz reaksiyasına əsasən təyin edilmişdir. Cərrahi müdaxilə ilə çıxarılmış ağciyər toxumalarında mikrofloranın təyini ilə yanaşı morfoloji müayinələr də aparılmışdır. İltihabi prosesləri daha ətraflı tədqiq etmək üçün götürülmüş biopsiyalar histoproqram üçün hemotoksilin – eozinlə, mikroflora üçün Qram-Veygert metodları ilə rənglənmə üsullarından istifadə etməklə tədqiq edilmişdir. Tənəffüs yollarında mikrofloranı tədqiq etmək üçün bronxoskopik metodla müalicədən əvvəlki və sonrakı mərhələlərdə bronxial maye götürülərək bakterioskopik tədqiqatlar aparılmışdır. Orqanizmin antibakterial reaktivliyini təyin etmək üçün komplementin birləşmə reaksiyası öyrənilmişdir. Ağciyər xərçəngi diaqnozu ilə 123 onkoloji xəstədə şüa və cərrahi müalicədən öncə aparılmış klinik-rentgenoloji tədqiqatlar zamanı müəyyən edilmişdir ki, şiş toxumaları ətrafında iltihabi proseslər xəstələrin ümumi sayının 86% təşkil edir. Morfoloji müayinələr nəticəsində müayinə edilən biomateriallərin şiş toxumalarına aid olan sahələrində 90% iltihabi proseslər müəyyən edilmişdir. İltihabi proseslərin törədiciləri əsasən stafilokokklar (62%) və streptokokklardan (14%) ibarət olmuşdur. Digər mikroorqanizmlər (inflüensiya çöpləri, Fridlender bakteriyaları, vulqar protey, kataral mikrokokklar və mayayabənzər göbələklərdən Candida) stafilokokklar və streptokokklarla assosiasiya təşkil etmişdir. Cərrahi müdaxilə ilə ağciyəri çıxarılmış xəstələrdə, adətən, cərrahi müdaxiləyə qədər iltihabi proseslərlə əlaqədar, xəstəlik, hərəkətin yüksəlməsi, leykositoz, eritrositlərin çökmə sürəti və leykoqrammlarda göstəricilərin aşağı düşməsi ilə müşayiət olunur. Bu göstəricilər hər bir hal üçün müxtəlif olmuşdur. Cərrahi müdaxilədən öncə ağciyər şişinin toxumalarında iltihabi proseslər yalnız 21% xəstədə aşkar edilmişdir. Cərrahi müdaxilədən əvvəl şüa müalicəsi qəbul etmiş xəstələrin ağciyərində aparılmış histoloji müayinələrlə 87% xəstədə iltihabi prosesin olduğu müəyyən edilmişdir. Morfoloji olaraq şüa müalicəsi qəbul etməyən xəstələrin ağciyər alveollarından götürülmüş eksudatlarda aleykositarlıq və ya leykopenik xarakterli yeni iltihab mənsəli sklerozlara daha çox təsadüf edilir. Klinik olaraq cərrahi əməliyyatdan öncə şüa müalicəsi qəbul edən xəstələrdə perifokal iltihabi proseslər özünü o qədər də kəskin şəkildə biruzə vermir. Klinik müşahidələrlə müəyyən edilmişdir ki, şüa müalicəsi qəbul edən xəstələrin 41% şişin lokalizasiyasına müvafiq olaraq iltihabi proseslərin kəskinləşməsi qeyd olunur. Bu isə 42 xəstədən 15 şüa müalicəsinin dayandırılmasına səbəb olub. İltihabi prosesin kəskinləşməsi, bir qayda olaraq şüa müalicəsinin ilkin mərhələsindən başlayır və bu zaman xəstənin səhətində halsızlıq və ümumi vəziyyətin pisləşməsi ilə müşayiət edilir. Xəstələrdən götürülmüş bronxial mayələrin bakterioloji müayinəsi zamanı kəskinləşməyə səbəb olan patogen mənsəli (stafilokokklar, A qrupu streptokokklar, pnevmokokklar) və şərti-patogen mənsəli (göy-yaşıl irin çöpləri, protey) bakteriyalar aşkar edilmişdir. Ağciyər xərçəngi ilə xəstələrdə iltihabi proseslərin kəskinləşməsi, adətən, şüa müalicəsi qəbul edən 18 xəstədən 13 müalicənin müxtəlif mərhələlərində patogen stafilokokklar perifokal iltihabi proseslərin kəskinləşməsinə səbəb olmuşdur. Beləliklə, müəyyən edilmişdir ki, bu tip kəskinləşmələr ağciyərdə olan mikroorqanizmlərin patogenliyindən asılıdır. Şüa müalicəsi qəbul edən xəstələrdə mikroflora və onun xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi zamanı xəstələrin 1/3 eyni növdən olan mikroblarda antibiotiklərə həssaslıqda dəyişikliklər olduğu müəyyən edilmişdir. Belə ki, ən çox həssaslıq sefospərinlər və florxinonlar (70-76%), ən az həssaslıq isə penisillin qruplarına daxil olan antibiotiklərdə (57-61%) aşkar edilmişdir. Mikroorqanizmlərin digər antibiotiklərə həssaslıqlarında kifayət qədər geniş intervallarda dəyişikliklər müşahidə edilmişdir.

Antibiotiklərə həssaslıqların öyrənilməsi göstərmişdir ki, terapevtik dozalarda xəstələrin dös qəfəzlərinin şüalanması bütün hallarda iltihabi proseslərə qarşı müqaviməti artıran komplementin birləşdirici antigenlərinin əmələ gəlməsinin qarşısını alır. Əgər şüalanmaya qədər müayinə olunan biomateriallərdə bu antitellərin titri 1/276 nisbətində olurdusa, şüalanmadan sonra onların titri 1/34 nisbətində qədər azalması müşahidə edilmişdir.

Beləliklə, ağciyər xərçəngi diaqnozu ilə şüa müalicəsi qəbul edən xəstələrdə aparılmış histo-bakterioloji müayinələr zamanı əksər xəstələrin ağciyər toxumalarında fokal infeksiya proseslərinin olduğu aşkar edilmişdir. Müayinə edilmiş xəstələrin 85% - streptokokklar, 76% - streptokokklar aşkar edilmiş-

dir. Şüa müalicəsi zamanı bir sıra hallarda mikroflora və onların antibiotiklərə həssaslıqları dəyişdiyi üçün xəstələrin dinqamikada nəzarət altında saxlanması məqsədə uyğundur.

## ƏDƏBİYYAT

1.Несенюк Т.А. – Труды ЦНИИРРИ «Вопросы радиобиологии и клинической радиологии». СПб., 1995, т.5, с.283-286; 2.Несенюк Т.А. – Вопросы онкологии, 1997, №1, с.106.

## S u m m a r y

### İNFLAMMATORY PROCESS AFTER RADIOTHERAPY FOR LUNG CANCER

*V.Mamedov, E.Quliyev, A.Hajiyev, V.Ali-zade*

Peritumoral inflammation occurrence rate, etiological factors and process course in lung cancer patients were studied. Prevention of possible complications after radiotherapy, carrying out of appropriate prophylactic measures, control of posttreatment microflora and changing of it's sensitivity to antibiotics is reasonable.

\* \* \*

### РЕЦИДИВЫ РАКА ПИЩЕВОДА В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ (БОЛЕЕ 10 ЛЕТ) ПОСЛЕ ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММАТЕРАПИИ

*Н.М.Аскеров, Ш.М.Бейбутов, Н.Г.Кулиева, Р.Р.Казиева*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Вопрос о рецидивах рака пищевода после лучевой терапии освещен в литературе весьма скудно.

Ещё в 1957 г. А.Н.Рудерман причиной смерти больных раком пищевода после лучевой терапии считал у 30-40% случаев рецидивы опухоли. До настоящего времени это решение не опровергнуто.

По данным Г.В. Голдобенко, причиной смерти после радикального курса лучевой терапии в основном являются неизлеченность первичного очага и продолженный рост опухоли. По этой же причине, по данным ВОЗ, умирает 58,7% больных.

По нашим наблюдениям, рецидивы и продолженный рост опухоли после лучевой терапии возникли у 81,2% из общего числа 322 прослеженных больных раком пищевода со средней продолжительностью жизни, равным 18 мес.

Обычно рецидивы опухоли возникают в первые и последующие месяцы и годы в убывающей прогрессии на протяжении первых лет после окончания лечения.

О возможности появления рецидивов рака пищевода после лучевой терапии в отдельные сроки (10-16 и более лет) после окончания лучевого воздействия мы указаний в литературе не нашли.

Вопрос этот, вместе с тем, представляет большой интерес, так как длительность жизни при условии полного отсутствия клинических и диагностических признаков заболевания, подтверждает истину о том, что дистанционная гамматерапия может быть причислена к одному из Радикальных методов лечения рака пищевода.

Мы наблюдали рецидивы опухоли у длительно проживающих и сохранявших работоспособность больных раком пищевода в результате дистанционной гамматерапии спустя 10–22 года после окончания лечения диагноз рецидива был подтвержден клиникой, КТ, рентгенографией, эзофагофлюроскопией и биопсией.

Рецидивы опухоли появились у 4 – через 11-14 лет

3 – через 15-16 лет

1 – через 22 лет.

Лучевая терапия проводилась на аппаратах Луч-1, Агат-Р, Рокус М при статическом режиме по традиционному фракционированию в СОД-60-65 Гр. Вызывает интерес тот факт, что у больных раком пищевода несмотря на высокие дозы излучения на протяжении длительного

времени (5, 10, 20 лет) не возникает нарушения анатомической целостности органа и сохраняется его физиологическая функция до появления рецидива опухоли.

Такая картина наблюдалась из наших больных через 10, 11, 13, 16 и 22 года, что было подтверждено на основании клинических данных, рентгенологического и цитогистологического исследований.

Генез и характер рецидива остаются не выясненными.

При поздних рецидивах гистологическая картина опухоли первичной и рецидивной локализация процесса по протяженности пищевода остаются как правило, идентичными, как по форме роста, так и гистологической форме.

Различить характер вновь возникшей опухоли представляется нам весьма затруднительным – это рецидивы или индуцированный радиационным воздействием рак? Если это истинный рецидив, то это лишнее свидетельство о том, что злокачественные опухоли являются не местным, а общим заболеванием организма.

С другой стороны о возможности появления опухоли спустя десятилетия после радиационного воздействия в частности указывает широко распространенные наблюдения поражения кожи головы базалиомой и раком после проведенной в детстве рентген эпиляции у больных паршой волосистой части головы и редкие сообщения о случаях так называемого «наведенного рака».

Для иллюстрации сказанного приведём одно наблюдение. В январе 1980 г. больная М.Б., 56 лет, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> обратилась в Национальный центр онкологии Минздрава Азербайджанской Республики с жалобами на дисфагию, боли за грудиной при прохождении пищи, слабость и похудание. Болеет около трёх месяцев. Медикаментозное лечение эффекта не дает и дисфагия все больше усиливается.

В настоящее время питается лишь жидкой и кашцеобразной пищей.

При рентгеноскопии у больной выявилось сужение в средне-грудном отделе пищевода на протяжении 5 см с неровными краями и наличием супрастенатического расширения, где задерживается бариевая смесь и дальше проходит с трудом.

При фиброэзофагоскопии установлено сужение пищевода на указанном участке, экзофитная опухоль, контактное кровотечение при биопсии.

Морфологический диагноз – плоскоклеточный рак.

Больной проведена дистанционная статическая гамматерапия в РОД – 2,0 Гр, СОД – 64 Гр по традиционному фракционированию на аппарате ЛУЧ – 1.

К концу лечения состояние больной улучшилось, проходимость пищевода восстановилась, прибавила в весе. Больная через 1, 3, 6 месяцев была повторно обследована и никаких признаков рецидива и метастазов обнаружено не было.

В январе 1996 г. (через 16 лет после окончания лучевого лечения) обратилась в НЦО с жалобой на наличие опухоли в области кожи лба, возникшей три месяца назад.

При осмотре в указанной области выявлено экзофитное округлой формы образование, выступающее на 3 мм на уровне кожи, диаметром 2 см.

Биопсия опухоли показала наличие плоскоклеточного рака. Была проведена близкофокусная рентгенотерапия в СОД 60 Гр, после чего опухоль исчезла и на месте её осталось депигментированное пятно.

Спустя девять месяцев больная вновь обратилась в клинику с жалобами на дисфагию и боли за грудиной, появившиеся 3 месяца назад. Общее состояние больной удовлетворительное, в состоянии принимать кашцеобразную пищу.

При рентгенологическом исследовании установлен рецидив опухоли пищевода на прежнем участке протяженностью около 4 см. при эзофоскопии обнаружено сужение средне-грудного отдела пищевода. Биопсия подтвердила наличие плоскоклеточного рака.

Больной проведена повторная дистанционная гамматерапия в СОД – 50 Гр, полученный эффект был расценен как паллиатив.

Характерным является то, что качество жизни длительно живущих после лучевой терапии больных раком пищевода до появления рецидива остается высоким, похудания и дискомфорта в функции желудочно-кишечного тракта не наблюдается. Больные сохраняют свою трудоспособность.

Проведенные материалы свидетельствуют о том, что при соответствующих условиях лучевое лечение является не только эффективным паллиативным методом, но и радикальным способом лечения больных раком пищевода. нами Полувековые наблюдения 5220 больных показали, что при ранней стадии заболевания пять, и больше лет после лучевой терапии могут прожить до 50% пациентов с сохранением нормального качества жизни.

\* \* \*

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБРЮШИННЫМИ НЕОРГАНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

*А.Х.Керимов, Ф.А.Зейналов, А.А.Керимли  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Забрюшинные неорганные опухоли (ЗНО) составляют 0,03-0,3% всех новообразований человека и встречаются редко [1,2,3]. Основным радикальным методом лечения ЗНО является хирургический, так как подавляющее большинство таких опухолей мало чувствительны к лучевому или химиотерапевтическому лечению [1,2].

Операции по поводу ЗНО относятся к числу технически сложных оперативных вмешательств. Эти сложности обусловлены, с одной стороны, анатомическими особенностями данной зоны (глубокое залегание опухоли, близость жизненно важных органов, артериальных и венозных сосудов), с другой – высокой частотой распространения опухолевого процесса на соседние органы. В связи с тем в большинстве наблюдений необходимо выполнение комбинированных операций.

Так, по данным К.В.Даниель-Бека и И.И.Шафира [1], из всех радикально оперированных больных с ЗНО у 37% операции носили комбинированный характер.

В последние годы отмечается дальнейшая тенденция к расширению объема оперативных вмешательств при ЗНО.

Подобные стремления диктуются и довольно низкой операбельностью при ЗНО и относительной редкостью отдаленных метастазов при этих новообразованиях.

В связи с изложенным, мы сочли целесообразным поделиться своим опытом проведения комбинированных операций у больных с ЗНО.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** За последние 5 лет в отделении абдоминальной онкологии Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики находилось на лечении 34 больных с ЗНО. Мужчин было 18, женщин – 16. Возраст больных колебался от 21-68 лет. Самому молодому больному было 20 лет, самому старому – 68 лет.

Все больные обследованы общеклинически и с применением УЗИ, КТ и МРТ.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Из 34 больных с первичными ЗНО оперативному лечению подверглось 26 больных. В оперативном лечении отказано 8 больным в связи с распространением опухолевого процесса, либо из-за тяжести общего состояния.

Из 26 больных с ЗНО у 11 (32,3%) операции закончились радикальным удалением опухоли. Среди радикально оперированных комбинированные операции выполнены у 9 больных. У 7 больных из-за распространенности процесса производились пробные лапаротомии с биопсией. Паллиативные операции произведены у 8 больных, у которых опухоль была удалена частично.

По морфологической структуре чаще встречалась липосаркома – у 8 больных.

Комбинированные операции, в основном, выполнялись в связи с распространением опухолевого процесса на соседние органы или питающие их сосуды.

При комбинированных операциях по поводу ЗНО использовали различные операционные доступы в зависимости от локализации опухоли и ее размеров. В большинстве случаев (7 операций) мы отдавали предпочтение чрезбрюшному доступу, так как он позволяет провести детальную ревизию, выявить резектабельность опухоли и возможность соседних органов. При локализации опухоли в проекции надпочечника в 2 наблюдениях был использован комбинированный торако-абдоминальный доступ.

Из 9 комбинированных операций по поводу ЗНО удаление или резекция одного органа производились в 4, двух органов – в 3, трех – в 2.



Почка и почечная ножка были вовлечены в опухолевый процесс у 3 больных, сигмовидная кишка и ее брыжейка – у 1, хвост поджелудочной железы – 1, придатки матки – 1, надпочечники – 1, тонкая кишка и ее брыжейка – 1, мочевого пузыря – 1.

Чаще всего при комбинированных операциях по поводу ЗНО приходится производить нефрэктомиию. Гистологическое изучение удаленных препаратов показало, что истинное прорастание злокачественной опухоли в соответствующую почку наблюдалось значительно чаще, чем предполагалось при осмотре во время операции.

По нашим данным, весьма часто комбинированные операции по поводу ЗНО включают резекцию участка тонкой или толстой кишки.

При опухолях, локализующихся преимущественно в левой половине забрюшинного пространства, комбинированные операции производились в связи с распространением опухолевого процесса на хвост поджелудочной железы, реже – вследствие вовлечения в процесс селезенки. Осложнений, связанных с дополнительной резекцией в ходе операции хвоста поджелудочной железы или спленэктомией, мы не наблюдали.

При ЗНО тазовой локализации одним из нередких вариантов комбинированных операций было удаление опухоли с маткой или соответствующим придатком.

К сложным комбинированным операциям у больных с ЗНО тазовой локализации следует отнести вмешательства, связанные с резекцией мочевого пузыря, имевшие место у 1 больного.

Операции по поводу ЗНО нередко являются травматичным, технически сложным вмешательством с высокой степенью операционного риска вследствие топографо-анатомических особенностей данной зоны (взаимоотношение растущей опухоли с соседними органами, крупными артериальными и венозными сосудами, тазовыми венозными сплетениями и др.).

Среди осложнений в ходе радикальных операций по поводу ЗНО особое место занимает кровотечение.

Кровопотеря во время операций, по нашим данным, составляла, в среднем,  $1500,0 \pm 300,0$  л). Из 9 комбинированных операций по поводу ЗНО в 4 случаях кровотечение носило угрожающий жизни больного характер, остановка которого потребовала дополнительных манипуляций (наложение сосудистого шва, применение тугий тампонады).

При продолжающемся интенсивном кровотечении из ложа удаленной опухоли (3 наблюдения) наиболее эффективным мероприятием для остановки кровотечения было использование гемостатической фибриновой губки с последующей тугой тампонадой.

Благодаря использованию приведенных выше методик эффективной борьбы с кровотечением в ходе комбинированных операций по поводу ЗНО нами достигнуты значительные успехи в снижении летальности, обусловленной кровотечением.

Лишь у 1 больного, несмотря на применение всех доступных нам мер по борьбе с кровотечением, не удалось избежать летального исхода.

Послеоперационные осложнения имели место у 4 больных после комбинированных операций по поводу ЗНО: нагноительный процесс в забрюшинном пространстве у 1, инфаркт миокарда – 1, тромбоэмболия ветвей легочной артерии – 1, явление длительного пареза кишечника – 1 больного.

На основании проведенного анализа нами намечены пути снижения летальности после комбинированных операций у больных с ЗНО. Во-первых, подобные операции должны производиться в условиях специализированных лечебных учреждений, хорошо оснащенных различными гемостатическими средствами местного и общего действия. Во-вторых, выполнять подобные операции должны хирурги, владеющие техникой оперативных вмешательств на органах брюшной полости, забрюшинного пространства и сосудах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Даниель-Бек К.В., Шафер И.И. Забрюшинные опухоли. М., 1976; 2. Наврузов С.Н., Юсупбеков А.А., Джураев М.Д. – Росс. онкологич. ж., 2006, №2, с.38-41; 3. Черный В.А., Титов В.П., Щепотин Н.Б. - Хирургия, 1989, №12, с.36-38.

## Summary

### KOMBINED OPERATIVE INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH RETROPERITONEAL NONORGANIC TUMORS

*A.Kerimov, F.Zeynalov, A.Kerimli*

Among all radikal operations performed for retroperitoneal nonorganic tumors, 9 patients were combined operative interventions which had to be underfak because of the peculiarities of the spread tumor process to the adjacent organs and to the wessels supplying them.

\* \* \*

### ДООПЕРАЦИОННЫЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

*Ф.И.Искендеров*

*Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Злокачественные опухоли надпочечников отличаются своеобразием клинического течения, особым биологическим свойством, что обуславливает трудности, а следовательно, и высокий процент диагностических ошибок [1,3,6,7].

Современная диагностика злокачественных опухолей надпочечников основывается на инвазивных и неинвазивных методах исследования, которые позволяют поставить топический диагноз и судить о взаимоотношениях опухоли с соседними анатомическими структурами [2,5].

Многие исследователи указывают на то, что только морфологическое исследование может установить точный диагноз, способствовать выбору рациональной тактики лечения и, возможно, предотвратить ненужное хирургическое вмешательство [4,8].

Несмотря на большое количество работ, посвященных диагностике злокачественных опухолей надпочечников, установить морфологический диагноз на дооперационном этапе представляется трудной задачей.

Сегодня практически ни один из методов клинического и инструментального обследования не может ответить исчерпывающе на эти вопросы, поэтому необходим оптимальный комплекс методов исследования, позволяющий определить лечебную тактику.

Патоморфологической верификации диагноза при злокачественных опухолях надпочечников придается большое значение, так как от этого зависит выбор метода лечения.

Наиболее простым методом, позволяющим получить материал для морфологического исследования является метод чрескожной пункционной биопсии опухолей надпочечников под контролем ультразвуковой или рентгеновской компьютерной томографии [4,8,9]. Значение этого метода в диагностике злокачественных опухолей различных органов общепризнано, но до настоящего времени роль исследования при опухолях надпочечников недостаточно изучена.

Целью настоящей работы является изучить роль пункционной биопсии в дооперационным периоде диагностики опухолей надпочечников.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Под нашим наблюдением находилось 120 пациентов с клиническим подозрением на злокачественные опухоли надпочечников. У 16 (13,3%) больных имелась опухоль мозгового слоя, а у 104 (86,7%) пациентов – коркового слоя надпочечников. Среди них 70 (58,3%) женщин, и 50 (41,7%) мужчин, средний возраст обследованных больных составил  $48,3 \pm 7,2$  лет. Объем клинического обследования больных включает: сбор анамнеза, лабораторные методы, проведение УЗИ, РКТ, ангиографию и чрескожной биопсии опухоли под контролем УЗИ и РКТ.

Всем пациентам с подозрением на злокачественные опухоли надпочечников на первом этапе выполнялось ультразвуковое исследование, позволяющее выявить объемное образование, что являлось основным критерием включения пациентов в работу. При проведении исследования определяются следующие ультразвуковые признаки: размеры объемного образования, его формы, эхогенность, контуры, структуры, наличие капсулы, состояние регионарных лимфатических узлов, распространение образования на близлежащие органы, сосуды и забрюшинную клетчатку.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) выполнялась в нескольких режимах. Исследовались поперечные срезы, дающие объективную информацию о состоянии ткани надпочечников.

Для дооперационной морфологической верификации диагноза 32 (26,6%) больным выполнена чрескожная прицельная пункционная биопсия.

Основой для выполнения пункционной биопсии под контролем ультразвуковой и рентгеновской компьютерной томографии является высокая точность и чувствительность этих диагностических методов у больных с различной патологией надпочечников.

При выполнении прицельной пункционной биопсии под контролем УЗИ аппараты использовались в режиме реального времени. В результате имелась возможность непрерывного визуального контроля за ходом пункционной иглы.

При пункционной биопсии под контролем РКТ, на серии предворительных томограмм выбрали уровень пункции. Контрольный маркер в виде трех металлических игл на липкой ленте длиной 5-8 см использовали при выборе точки пункции. После разметки поле манипуляции обработали раствором йода, производили пункцию и приступали к забору материала для морфологического исследования.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** По вышеуказанной методике прицельная пункционная биопсия произведена у 32 (15 – произведена под контролем РКТ и 17 – под контролем УЗИ) больных с подозрением на злокачественные опухоли надпочечников. У 20 больных пункция выполнена через переднюю и у 12 больных через боковую стенку живота.

Морфологическое подтверждение наличия опухоли получено у 28 (87,5%) из 32 больных. У остальных 4 (12,5%) больных полученный материал не был достаточен для морфологического исследования.

В 3 из 28 наблюдений пункционная биопсия позволила исключить диагноз злокачественной опухоли надпочечника. Среди этих трех наблюдений на основании пункционной биопсии под контролем УЗИ или РКТ в одном случае диагностирована киста надпочечника, в другом – рак правой почки и в третьем случае – забрюшинная липосаркома.

В 7 из 25 наблюдений на основании результатов морфологического изучения материала можно было высказаться лишь о злокачественности опухоли, но в комплексе с другими методами исследования поставлен диагноз злокачественная опухоль коркового слоя надпочечников.

В других 18 наблюдениях дифференциальная диагностика представляла определенные трудности даже после комплексного обследования (УЗИ, РКТ и АГ), диагноз дифференцировался между неорганической забрюшинной опухолью, опухолью печени, почки и надпочечника, а после проведенной пункции установлен надпочечниковый генез опухоли (рак коры надпочечников и феохромоцитомы). Приводим одно из этих наблюдений:

Больной С., 51 г. рожд., поступил в клинику с жалобами на наличие опухолевидного образования в левом подреберье, похудание, боли в поясничной области, слабость и быструю утомляемость. При обследовании по месту жительства выявлена забрюшинная опухоль. При пальпации в левом подреберье определялось плотное, малоподвижное, болезненное опухолевидное образование размерами 20x20 см. При УЗИ выявлена опухоль забрюшинного пространства, РКТ – вероятнее всего имеется забрюшинная опухоль. При ангиографии – нельзя исключить опухоль левого надпочечника. Для уточнения диагноза произведена прицельная биопсия опухоли под контролем УЗИ и получен материал для морфологического исследования. При цитологическом исследовании выявлен рак коры надпочечника. Больному произведена верхнесрединная лапаротомия и удалена опухоль левого надпочечника с нефрэктомией. При гистологическом исследовании удаленного препарата выявлен рак коры надпочечников.

Приведенное наблюдение подтверждает оправданность пункционной биопсии, как заключительного этапа в сложных случаях дифференциальной диагностики различных патологических состояний забрюшинного пространства, когда другие методы исследования не позволяют с уверенностью высказаться о характере и исходной локализации опухолевого прогресса.

Однако, чрескожная прицельная пункционная биопсия опухолей надпочечников под контролем УЗИ или РКТ сопряжена с определенным риском, связанным с возможным ранением органов и сосудов. При опухолях надпочечников, которые сопровождаются подъемами артериального давления чрескожная пункционная биопсия не желательна из-за провокации гипертонии. Риск диссеминации феохромоцитомы при пункции повышается.

В ходе проведения прицельной пункционной биопсии под контролем УЗИ или РКТ, каких-либо осложнений, требовавших специального вмешательства, мы не наблюдали.

Таким образом, наш опыт по применения прицельной пункционной биопсии под контролем УЗТ или РКТ позволяет считать данный метод весьма перспективным и необходимым элементом дифференциальной диагностики злокачественных новообразований надпочечников.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айдогдыев К. А. - Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1990; 2. Бухман А.И., Свириденко Н.Ю. - Тер. архив, 1988, т.60, №9, с.123-124; 3. Искендеров Ф.И. - Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1994; 4. Искендеров Ф.И. - Вестник Кабардино-Балкарского Государственного Университета. 1994, вып.1, с.90-91; 5. Колесникова Е.К. - Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996; 6. Майстренко Н.А., Егиев В.И. Новообразования надпочечников. М., 2002; 7. Хирургия надпочечников /Под ред. А.П.Калинина, Н.А.Майстренко. М., 2000, 214с.; 8. Giron J., Herct O. – Radiologie, 1992, v.7, №4, p.225-232; 9. Petronio R., Sussi P. - 31 Congr. of Int. Society of Surgery. Paris, 1985, p.416.

#### S u m m a r y

### MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF THE TUMORS OF ADRENAL GLAND BEFORE THE OPERATION

*F.Isgenderov*

The great importance is attached to the patamorphological verification of the diagnosis of the malignant tumor of adrenal gland and the selection of treatment method depends on it. 120 patients with malignant tumor of adrenal gland were under our supervision. The tumor of bark substance of adrenal gland was observed at 88,7% patients and tumor of brain substance was observed at 13,3% patients. According to the morphological verification of the diagnosis before operation, the needle biopsy was carried via passing the aimed skin to 26,6% patients. Ultrasonic scanner was used during application of needle biopsy. The level of needle was selected in the next tomogram series during needle biopsy under the control of RKT. The pointed needle biopsy was carried at the patients who were doubted by having the malignant tumor of adrenal gland (15 of them under the control of RKT and 17 of them under the control of Ultrasonic scanning). The unavailability of tumor was affirmed at 28 of 32 patients under the control. The taken material from the rest 12,5% patients was not sufficient for morphological research. 3 of needle biopsy of 28 under control contributed to deny the diagnosis of malignant tumor of adrenal gland. It was possible to make opinion on malignancy of the tumor on the ground of morphological investigation of the materials in 7 of 25 observations. But the diagnosis of malignant tumor of bark substance of adrenal gland was determined in the complexes of the other examination methods. The needle biopsy under the control of Ultrasonic tomography and RKT is a perspective method and it is the essential element in the differential diagnosis of this disease.

\* \* \*

### CA-125 ONKOMARKERİ, USM, KT VƏ MRT MÜAYİNƏ METODLARININ YUMURTALIQ XƏRÇƏNGİNDƏ PROQNOSTİK ƏHƏMİYYƏTİ

*Ə.X.Kərimov, G.A.Əliyeva*

*Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Son illər onkoloji yardım təşkilatının diqqəti qadınlarla yumurtalıq xərçənginin erkən diaqnostikası və müalicəsinə yönəlmişdir. Qadınlarda bədxassəli şişlər arasında yumurtalıqların xərçəngi 4-6% təşkil edir. Bu onunla izah olunur ki, hər il dünyada 165000 yumurtalıq xərçəngi ilə qadın qeydə alınır, 100000 çox qadın yumurtalıqların bədxassəli şişindən ölür.

Yumurtalıq xərçəngi – şişin sürətli inkişafı, tez bir zamanda letal nəticə verməsi, assitin toplanması, metastaz, peritona disseminasiya verməsi ilə xarakterizə olunur [1,2,3,7].

Hal-hazırda yumurtalıq xərçəngini erkən diaqnostikası ən aktual problem olaraq qalır.

Problemin aktuallığı yumurtalıq xərçənginin qadın cinsiyyət orqanlarının bədxassəli şişləri arasında uşaqlıq boynu xərçəngindən sonra II yeri (4-6%) tutur. Yumurtalıq xərçənginin erkən diaqnostikası xəstəliyin müalicəyə daha tez və effektiv cavab verməsi, uzun müddətli remissiya və sağalmasına gətirib çıxarır [4,5,6,8].

Yumurtalıq xərçənginin erkən diaqnostikasında CA-125 onkomarkeri və kompleks şüa diaqnostikası kompleks müayinə metodlarının aparılması məqsədəuyğundur, bu isə yumurtalıqların xərçəngində, böyük proqnostik əhəmiyyətə malikdir.

**Tədqiqatın məqsədi** yumurtalıqların xərçəngi olan xəstələrə CA-125 onkomarkeri, USM, KT və MRT müayinə metodlarının proqnostik əhəmiyyətinin öyrənilməsidir.

2005-ci ildən 2006-cı ilədək Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli onkologiya mərkəzində yumurtalıqların xərçəngi ilə olan 81 xəstə müayinə olunmuşdur. Bunlardan 33 xəstə yumurtalıqların xərçənginin I-II mərhələsində, 48 xəstə yumurtalıqların xərçənginin III-IV mərhələsində, 13 residivli xəstələr olmuşdur. Yumurtalıq xərçəngi olan xəstələrdə yaş 24-70.

Bu xəstələrə aşağıdakı müayinələr aparılmışdır:

1. Laborator komponent - CA-125 onkomarkerinin təyini. CA-125 onkomarkeri yumurtalıq xərçəngi olan xəstələrdə qan zərdəbində immunoferment analiz metodu ilə təyin olunmuşdur. Diskriminasiya səviyyə 35 TV/ml. CA-125 onkomarkeri cərrahi əməliyyatdan öncə və sonra, kurs polikimya dərman terapiyasından sonra yoxlanılmışdır.
2. Transabdominal və transvaginal ultrasəs müayinəsi (USM); ALOKA SSD 1700.
3. Kompüter tomoqrafiyası.
4. Maqnit-rezonans tomoqrafiyası.

Alınmış ilkin nəticələr və onların müzakirəsi:

I qrup: cərrahi əməliyyat olunan xəstələr – 81 xəstə

II qrup: neoadyuvant pkt alan xəstələr – 30 xəstə

III qrup: residivli xəstələr – 13 xəstə.

Aparığımız analiz nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, I-II mərhələdə CA-125 onkomarkerinin dəqiqliyi – 42,42 %, III-IV mərhələdə CA-125 onkomarkerinin dəqiqliyi – 72,91% təşkil edir. Tədqiqat nəticəsində qeyri-invaziv metodları 2 kateqoriyaya bölmüşük: A-I-li bədxassəli şişləri xarakterizə edən əlamətlər; B-xəstəliyin yayılmasını göstərən əlamətlər; USM A kateqoriyasına qeyri-düzgün formalı, heterogen strukturalı, 8 sm böyük olan nahamar konturlu, duqlas boşluğunu əhatə edən və ya bilateral yerləşən şişləri olan xəstələrə aiddir. B kateqoriyasına assit, periton, böyük piylik və daxili orqanlar üzrə disseminantlar, peritonarxası limfa düyünlərinə metastazları olan xəstələrə aiddir.

Transabdominal USM dəqiqliyi – 66,6%, transvaginal USM həssaslığı – 9,87%.

KT və MRT məlumatlarına görə, A-kateqoriyasına - törəmənin ikitərəfli olması, duqlas boşluğundan çıxaraq qarın boşluğunu tutan (ölçüsü 10 sm artıq), qeyri-düzgün formalı, heterogen strukturalı törəmələr; B-kateqoriyasına parietal peritona, uşaqlığın bağ aparatına infiltrasiya edən, sidik kisəsinin konturunu deformasiya edən, ətraf toxumalara sirayət edən, parietal və viseral peritona disseminasiya, assit, peritonarxası limfa düyünlərinə metastaz aiddir.

Aparığımız tədqiqatda hər 2 metod yüksək həssaslığa (83,3%) malikdir.

II qrupa neoadyuvant polikimya-dərman terapiyası alan xəstələr aiddir. Polikimya-dərman terapiyası kurslarının sayının artması ilə CA-125 onkomarkerinin səviyyəsinin azalması arasındakı tərs mütənəsiblik bütün hallarda özünü doğrultmamışdır. Bu isə şişin qeyri-rezektabel olması və ya dərman müalicəsinin effektivliyindən xəbər verir.

III qrupa 13 residivli xəstə aiddir. Xəstələrdə residivin əmələ gəlməsinin orta müddəti 7 aydır. Residivli xəstələrdə CA-125 onkomarkerinin zərdəb konsentrasiyasında səviyyəsi – 61-10333 TV/ml. Residivli 12 xəstədə (92,3 %) CA-125 onkomarkerinin səviyyəsi yüksək olmuşdur.

Polikimya-dərman terapiyasının effektivliyinə exoqrafik kriteri ilə törəmənin ölçüsünün kiçilməsi, şişin strukturunun, exogenliyinin, konturunun dəyişməsi, assitik mayenin azalması, limfa düyünlərinin reduksiyası aiddir.

MRT - parietal peritonda, pararektal, sidik kisəsi önü sahədə infiltrasiyanı, peritonarxası limfa düyünlərində dəyişiklikləri daha adekvat vizualizə edir.

USM-nə, əsasən, 13 xəstədən 12 residiv aşkar edilmişdir. 1 xəstədə residiv KT vasitəsilə təyin edilmişdir. Kiçik çanaqla məhdudlaşan – 10 (77,7%) residivli xəstə, qarın boşluğuna yayılan – 2 (33,4%) residivli xəstə aşkar edilmişdir.

Residivli 5 xəstədə KT və 1 MRT müayinəsi aparılmışdır. KT və MRT məlumatlarına görə, yerli residiv – 4 xəstə (66,6%), yayılmış şiş prosesi – 2 (33,4%) aşkar edilmişdir. KT və MRT həssaslığı 100%.

Beləliklə, polikimya-dərman terapiyasının effektivliyinin qiymətləndirilməsində CA-125, KT, MRT və diaqnostik laparotomiyanın aparılması məqsədəuyğundur.

**Cədvəl 1. Spesifik müalicənin effektivliyindən asılı olaraq CA-125 onkomarkerinin konsentrasiyası**

| Müalicənin effekti | Müşahidələrin sayı | CA-125 OM-nin səviyyəsi, TV/ml |
|--------------------|--------------------|--------------------------------|
| Remissiya          | 18                 | 5,2 – 34,2                     |
| Stabilləşmə        | 50                 | 61,2 – 320,3                   |
| Proqressivləşmə    | 13                 | 85,1 – 10333,0                 |

I cədvəldən göstəriləni kimi spesifik müalicənin effektivliyindən asılı olaraq CA-125 onkomarkerinin konsentrasiyası remissiya olan 18 xəstədə 5,2–34,2 qədər, stabilləşmə olan 50 xəstədə 61,2–320,3 qədər, proqressivləşmə halı 13 nəfərdə 85,1–10333,0 dəyişmişdir.

Aparılan müalicənin effektivliyinin qiymətləndirilməsində USM zamanı tam reqressiya – 8, hissəvi reqressiya – 10, stabilləşmə – 50, proqressivləşmə – 13 xəstədə müşahidə edilmişdir.

**Cədvəl 2. Residivli prosesin kompleks diaqnostikasının nəticələri**

| Residiv faktı    | USM-si | KT+MRT | Laparotomiya |
|------------------|--------|--------|--------------|
| Yerli residiv    | 10     | 4      | 3            |
| Yayılmış residiv | 2      | 2      | 2            |
| Residiv yoxdur   | 68     | –      | –            |

Residiv faktlarının diaqnostika zamanı nəticələr göstərmişdir ki, USM – residiv – 10, KT + MRT – 4, laparotomiya – 3, yayılmış resediv USM – 2, KT + MRT – 2, laparotomiya – 2, 68 xəstədə isə USM zamanı resediv halı aşkar olunmamışdır.

CA-125 onkomarkeri + kompleks USM-si.

KT, göstərişlə MRT.

Diaqnostik laparotomiya (verifikasiya olmadıqda, şişin rezektabelliyyə şübhə olarsa).

II mərhələdə: a) CA-125 onkomarkeri + kompleks USM; b) laparotomiya-rezektabelliyyə və dərman patomorfozunu təyin etmək üçün.

III mərhələdə: Yumurtalıq xərçənginin residivinin proqnozlaşdırılmasında kompleks yanaşma - CA-125 OM + USM + KT + MRT.

## ƏDƏBİYYAT

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. М.: Медицина, 1989, с.398-404;
2. Гилязутдинова, Михайлов М.К. Онкогинекология. М.: МЕДпресс-информ, 2002, с.9;
3. Давыдов М.И., Летягин В.В. Опухоли женской репродуктивной системы. М., 2007, с.255;
4. Дуда В.И., Дуда В.И., Дуда В.И. Гинекология. Минск: Харвей, 2004, с.544;
5. Жордания К.И. – В кн.: Энциклопедия клин. онкологии. М., 2004, с.427-442;
6. Козаченко В.П. Клиническая онкология. М.: Медицина, 2005, с.220;
7. Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Белоглазова С.Е. Руководство по оперативной гинекологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, с.573;
8. Wutteville H. de Diagnosis and Treatment of Ovarian Neoplastic Alterations. N.Y. : Elsevier, 1975.

\* \* \*

## ИДЕНТИФИКАЦИОННОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ К ИНТЕРЛЕЙКИНУ-2 В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ РАКА ЯИЧНИКОВ

*Х.К. Мурадов, Ш.К. Кафарова*  
*Азербайджанский медицинский университет*

Проблема злокачественных новообразований яичников остается актуальной вследствие роста заболеваемости и высокой летальности. По заболеваемости рак яичников занимает 3-е место среди онкогинекологической патологии и является ведущей причиной смерти в данной группе больных [1,8,12]. Ведущим этапом комбинированного лечения рака яичников является хирургический в объеме экстирпации матки с придатками и удалением большого сальника. Однако известно, что более чем у 40% больных оказываются неадекватными выбор тактики лече-

ния и объем операции, что способствует развитию рецидивов прогрессирующему метастазированию [9,10,11] Среди факторов, имеющих ключевое значение в регуляции роста опухолей, особое место отводится «интерлейкинам» (ИЛ) – иммуномодуляторам широкого спектра действия [2,3,5]. Есть сведения о секреции и рецепции различных интерлейкинов паренхимой и стромой злокачественных опухолей [2,6,7]. Однако, данные об их возможном влиянии на опухолевой рост крайне противоречивы [4,5]. Отечественными и зарубежными авторами признается применение иммуногистохимии как важного метода диагностики и прогноза опухолей различных локализаций. Преимуществами данного метода являются высокая точность и возможность получения объективной и обширной прогностической информации. До настоящего времени остаются практически не изученными особенности иммуногистохимической экспрессии ИЛ-2 и его рецептора (CD25) клетками рака яичников, а также возможные корреляционные связи соответствующей экспрессии с показателями клинической прогрессии при данной патологии.

Цель исследования. Иммуногистохимическое изучение экспрессии, рецепторов к ИЛ-2 (CD25) в опухолевой ткани рака яичника с анализом связей между их содержанием и морфологическими особенностями рака яичников серозного гистологического типа.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено на примере 48 больных с морфологически верифицированным клиническим диагнозом «рак яичников» (РЯ) находившихся на обследовании и лечении в Городском онкологическом диспансере им.А.Т.Аббасова. Продолжительность болезни до лечения составила 2,0 мес.-1,5 г., сроки послеоперационного наблюдения как минимум - до 5 лет.

По данным протоколов морфологических исследований уточняли морфологические особенности опухоли: гистологический тип, степень дифференцировки. Для гистологических исследований использовали окрашивание препаратов гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, реакцию тионином. Для гистохимического исследования использовали реакцию с альционовым синим. Для иммуногистохимического исследования использовался материал, замороженный в жидком азоте, из которого изготавливали криостатные срезы, с последующей фиксацией в ацетоне, а также материал парафиновых блоков, фиксированных в 10% формалине.

Срезы (10,0-12,0 мкм) обработаны стандартным набором авидин-биотиновой реакции с применением мышиных моноклональных антител к ИЛ-2 (CD25) человека и изучены в образцах опухолевой ткани РЯ. Использовали антитела ИЛ-2 (CD25) фирмы ДАКО (Франция).

Готовые микропрепараты микрокопированы и фотографированы в одинаковых условиях на светоптических микроскопах «Amplival» и «NU-2E» («Karl Zeiss», Германия). Определена плотность позитивно-окрашенных клеток (количество соответствующих клеток на 1 мм<sup>2</sup> среза). Согласно полученным абсолютным цифровым данным, установлены следующие градации изученного показателя: 0,0 – «отсутствие»; 1,0 – «низкий»; 2,0 – «средний»; 3,0 – «высокий» и 4,0 – «очень высокий» уровень. Выполнен корреляционно-статистический анализ связей конкретных показателей плотности с РЯ. При этом вычислены коэффициент корреляции (r) и критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) при уровне доверительной вероятности P=0,95 [8].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** С целью усовершенствования классификационных параметров и улучшения результатов лечения злокачественных новообразований рака яичников нами были проведены иммуногистохимические исследования ИЛ-2 и рецептора ИЛ-2 (CD25) у 48 больных.

По-нашему мнению, установление роли интерлейкина-2 при раке яичников было бы очень важным для понимания специфических свойств противоопухолевой системы иммунитета. Интерлейкин-2 связывается с рецептором на клеточной мембране стромальных клеток, стимулированных антигеном и вызывает размножение антиген-специфичных лимфоцитов, что усиливает противоопухолевую защиту пораженной ткани. В нашей работе на клиническом материале были исследованы серозные цистоаденокарциномы яичников.

Иммуногистохимически нами были изучены следующие параметры: Уровень интерлейкина-2 (CD25) в стромальных элементах при серозной и муцинозной цистоаденокарциномах яичников; корреляция между интерлейкином-2 (CD25) и степенью злокачественности опухоли; корреляция между секрецией стромальными элементами ИЛ-2 (CD25) и прогнозом при серозной и муцинозной цистоаденокарциноме яичников; зависимость между спонтанной некротизацией ткани и секрецией стромальными элементами ИЛ-2 (CD25); корреляция между лимфоидной инфильтрацией опухолевой ткани и секрецией стромальными элементами ИЛ-2 (CD25); связь между васкуляризацией опухолевой ткани и секрецией стромальными элементами ИЛ-2 (CD25).

При цистоаденокарциноме высокой степени дифференцировки среди стромальных клеток

выраженная позитивная реактивность CD25 была идентифицирована у 28% клеток. При умеренной степени дифференцировки позитивная реактивность CD25 идентифицирована у 24% клеток. При низкой степени дифференцировки позитивная реактивность CD25 идентифицирована у 12% клеток. При сопоставлении степени гистологической дифференцировки серозных злокачественных опухолей яичников с наличием в опухолевых клетках ИЛ-2 (CD25) нами были получены следующие данные: выявляется прямая, выраженная достоверная корреляционная связь между секрецией ИЛ-2 и степенью злокачественности опухоли. Следовательно по мере снижения уровня ИЛ-2, снижается степень гистодифференцировки рака яичников.

В ходе иммуногистохимического исследования мы установили выраженную корреляцию между спонтанной некротизацией ткани и секрецией стромальными элементами ИЛ-2 (CD25), то есть чем больше размеры и очаги спонтанной некротизации опухоли, тем выше количество ИЛ-2. Данный критерий является важным прогностическим критерием после радикального хирургического лечения больных.

При изучении корреляции между лимфоидной инфильтрацией опухолевой ткани и секрецией ИЛ-2 было выявлено, что по мере увеличения количества лимфоидных элементов и секреции ИЛ-2 увеличивается количество высокодифференцированных клеток рака яичников. Высокий уровень лимфоцитов в данном случае указывает на их возможную роль при подавлении роста и диссеминации злокачественных клеток.

Явления ангиогенеза опухолевой ткани при данной патологии во всех степенях гистологической дифференцировки находится в обратной корреляции с секрецией ИЛ-2 (CD25). По мере формирования новых микрососудов – очагов ангиогенеза, гистодифференцировка опухоли и позитивная иммунореакция на ИЛ-2 уменьшается. Оценивая продолжительность жизни больных с серозным гистологическим типом рака, у которых была диагностирована III клиническая стадия опухолевого процесса, в зависимости от экспрессии ИЛ-2 (CD25), мы установили, что средняя продолжительность жизни больных с ИЛ-2 позитивными серозными цистоаденокарциномами яичников превышает 3 года. Больные с отсутствием рецепторов ИЛ-2 (CD25) в опухоли не доживают до 1 года (средняя продолжительность жизни  $7,5 \pm 2,4$ ).

Результаты проведенного нами исследования позволяют рассматривать наличие экспрессии рецепторов ИЛ-2 (CD25) в серозных раках яичников следует рассматривать как благоприятный фактор прогноза опухолевого процесса, поскольку выживаемость больных в этом случае достоверно выше, чем при рецептор-негативных опухолях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Qarayeva S.Q. - Yumurtalıqların bədxassəli şişləri. – Азерб. Ж.онкологии, 2004, №2, с.44-47;
2. Namazov F.R. – Tibb elm. nam. diss. ... Bakı, 2004, 142s.;
3. Анисимова Н.Ю., Тугуз А.Р., Чикилева И.В. и др. – Иммунология, 2003, №2, с.80-82;
4. Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Пономарева Ю.Н. – Вопр. онкологии, 2003, №1, с.51-54;
5. Гасанов И.А. – Мед. иммунология, 2002, т.5, №3-4, с.352;
6. Гершанович М.Л. – Вопр. онкологии, 2003, т.49, №6, с.776-782;
7. Лебедев Л.Р., Булычев Л.Е., Бабкин И.В. и др. – Иммунология, 2007, т.28, №3, с.143-146;
8. Кактурский Л.В. – Архив патологии, 1980, т.42, №3, с.78-80;
9. Кидралиев Р.Р. - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007, 25с.;
10. Моисеенко Т.И., Громченко Н.В. – Мат-лы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. Баку, 2006, с.229-230;
11. Douglas D.Taylor, Robert P., Edwards Catherine R. - Ginecolojic Oncology, 2004, v.94, p.54-60;
12. Walsh C., Ogava S., Scoles D. et al. - Ginecologik Ohkology, 2007, v.107, p.367-368.

## Summary

### IDENTIFICATIONALY MEANING OF RECEPTORS IL-2 IN TUMOR TISSUES OF OVARIAN CANCER

*H.Muradov, Sh.Kafarova*

The aim of the study was to investigate the prognostic value of expression of IL-2 (CD25) in malignant epithelial ovarian tumors. Surgical biopsy materials of 48 patients with serous ovarian cancer were investigated. Tissues stained by hematoxylin and eosin were studied. In serous cancers presence of receptors IL-2 (CD25) is a favorable factor of prognosis and, as a rule, associates with a high degree of tumour differentiation.



## ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С

*И.Г.Исаев, Э.Г.Гулиев, М.К.Мамедов  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Факт широкого распространения инфекций, вызванных вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) среди онкологических больных (ОБ), убедительно продемонстрированный целым рядом исследователей и, в том числе, азербайджанскими учеными, помимо эпидемиологического, имеет и важное клиническое значение [6,7].

В частности, установлено, что наличие у ОБ этих инфекций способно выступать в качестве факторов, ограничивающих возможности применения для их лечения не только цитостатических противоопухолевых лекарственных препаратов из-за усиления их побочного токсического действия [3,4], но и хирургических операций, поскольку показано, что частота развития некоторых ранних и поздних осложнений хирургических вмешательств у таких пациентов выше, чем у больных, не инфицированных указанными вирусами [5].

В этой же связи, следует отметить, что наличие у ОБ острых и хронических гепатитов, вообще, и клинически манифестных форм вирусных гепатитов, в частности, считается противопоказанием для проведения не только химиотерапии, но и противоопухолевой лучевой терапии (ЛТ).

Однако, такие формы гепатита В и, особенно, гепатит С, протекающие с выраженной дисфункцией печени, у ОБ встречаются довольно редко - несравненно чаще среди ОБ выявляются субклинически текущие формы инфекций, которые лишь в части случаев сопровождаются биохимическими признаками дисфункций печени [7].

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

Между тем, вопрос о возможной роли субклинически протекающих гепатотропных вирусных инфекций в качестве фактора, способного влиять на частоту и выраженность типичных осложнений ЛТ и связанных с ней лучевых реакций, до сих пор специально не исследован. Именно поэтому при необходимости применения ЛТ у ОБ, у которых выявляются серологические маркеры инфицирования ВГВ (HBsAg) и/или ВГС (anti-HCV), у радиолога возникают опасения по поводу более высокой вероятности развития у ОБ упомянутых последствий, которые могут усугубить состояние пациентов. Эти опасения должны быть признаны достаточно обоснованными в силу следующих логических посылок.

Во-первых, известно, что как ВГВ-инфекция, так и ВГС-инфекция даже при субклиническом течении могут сопровождаться повреждением гепатоцитов, не сопровождающимся развитием клинических признаков гепатита, но косвенно идентифицируемым по биохимическим признакам, по меньшей мере, цитолитического синдрома в виде повышения активности сывороточных аминотрансфераз. Такое состояние, при котором функциональные возможности печени снижаются, расценивается как "субклиническая гепатопатия" (СКГ) [2].

Очевидно, что при дополнительных функциональных "нагрузках" на печень процесс повреждения гепатоцитов может обрести более интенсивный характер, а нарушения функций печени - более выраженный характер, вплоть до развития соответствующих клинических проявлений.

Во-вторых, развитие лучевых реакций после ЛТ, как и ее осложнений, обусловлено, главным образом, появлением в организме токсических свободно-радикальных соединений, способных альтерировать биомолекулы и клетки (не только опухолевые, но и здоровые) и вести к развитию различных сдвигов в биохимическом гомеостазе [1,8]. В этом смысле осложнения ЛТ не имеют принципиального отличия от побочного токсического действия большинства цитостатических противоопухолевых препаратов.

А поскольку важнейшая биохимическая система детоксикации свободно-радикальных веществ неразрывно связана с функционированием печени (где синтезируется глутатионом, являющимся основным активным компонентом ферментов упомянутой системы), логично ожидать,

что наличие у ОБ даже субклинической патологии печени может сопровождаться снижением ее детоксицирующей функции и, соответственно, негативно отразиться на частоте и выраженности лучевых реакций и осложнений ЛТ.

И, наконец, особо отметим, что справедливость последней посылки получила частичное подтверждение в нашем наблюдении, выполненном почти 10 лет назад на группе больных раком молочной железы и посвященном исследованию характера влияния ЛТ на функциональное состояние печени и развитие лучевых реакций.

Судя по полученным тогда результатам, у больных, имевших биохимические признаки СКГ в форме повышения активности сывороточных аланин-аминотрансферазы (АлАТ) и гамма-глутамилтранспептидазы, по сравнению с больными с этими признаками развитие лучевых реакций отмечалось чаще, а сами реакции носили более выраженный характер [9].

Изложенные выше обстоятельства и соображения побудили нас исследовать характер зависимости частоты и выраженности лучевых реакций и осложнений ЛТ от наличия в крови у больных HBsAg и/или anti-HCV, имевших и не имевших биохимические признаки СКГ.

С этой целью из числа больных раком пищевода, глотки и гортани, которые под нашим наблюдением на протяжении периода 2004-2005 гг. получили ЛТ, мы сформировали 3 группы.

Первую группу составили 40 больных, у которых серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС отсутствовали (контрольная группа).

Во вторую группу включили 28 больных, у которых были выявлены либо HBsAg, либо anti-HCV, но у которых не выявлялись биохимические признаки СКГ.

И в третью группу было включено 30 больных, у которых были выявлены HBsAg или anti-HCV, а также биохимические признаки СКГ.

Ретроспективное сравнение средней частоты развития лучевых реакций и частоты развития осложнений ЛТ у этих трех групп больных показало, что частота регистрации типичных лучевых реакций и осложнений ЛТ у больных, имевших в крови HBsAg или anti-HCV, но не имевших биохимические признаки СКГ, не имела существенных отличий от таковой у неинфицированных больных из контрольной группы.

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

Несмотря на небольшую численность ОБ, подвергнутых ЛТ под нашим наблюдением, полученные результаты позволили прийти к заключению о том, что важнейшим фактором риска развития лучевых реакций и осложнений ЛТ являлось наличие у больных не столько серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС, сколько СКГ, которые, по существу, являлись одной из форм "минимального" гепатита на стадии полной функциональной компенсации дисфункции печени.

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

Напротив, обнаружение у ОБ HBsAg и/или anti-HCV вместе с повышением активности аминотрансфераз должно рассматриваться как относительное противопоказание к проведению ЛТ. Имея дело с такими пациентами, дать однозначный ответ на вопрос о возможности проведения им ЛТ достаточно трудно, поскольку наличие у них СКГ указывает на высокую вероятность наличия у них нарушения детоксицирующей и барьерной функций печени, что может повысить риск развития более выраженных побочных эффектов ЛТ.

Поэтому при необходимости проведения ЛТ таким пациентам следует заранее продумать все существующие возможности снижения риска развития лучевых реакций и осложнений и, в том числе, использование до начала ЛТ короткого курса гепатотропной терапии препаратами с различными механизмами действия, направленного на улучшение функционального состояния печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Isayev I.H. Bədxassəli işlərin şüa müalicəsinin əsasları. Bakı, 2001, 626s.; 2. Алиев Д.А., Мамедов М.К. – Хирургия. Баку, 2005, №1, с.24-28; 3. Гиясбейли С.Р. - Автореф. дисс. .... докт. мед. наук. Баку, 2004; 4. Гиясбейли С.Р., Мамедов М.К. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, №3, с.199-202; 5. Джафаров Р.Д., Наджафов Т.А., Рагимова С.Э. - Азерб. Ж. онкологии, 1998, №1-2, с.70-72; 6. Мамедов М.К., Михайлов М.И. - Экспериментальная и клиническая гепатология. М., 2006, №5, с.64-69; 7. Рагимов А.А. - Автореф. дисс. .... канд. мед. наук. Баку, 2005; 8. Giyasbeyli S., Zeinalov R., Orujli R. - Azerb. J oncology, 1999, v.5, №1, p.95; 9. Najafov T., Jafarov R., Isayev I. - Azerb. J. oncology, 1999, №1-2, p.97.

## S u m m a r y

### POSSIBILITY OF THE LIGHT THERAPY APPLICATION FOR TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS INFECTED WITH HEPATITIS B AND C

*I.Isayev, E.Guliyev, M.Mamedov*

The authors consider significance of subclinic infections caused with hepatitis B and hepatitis C viruses (HBV and HCV) in oncological patients as the factors which are able to restrict possibility of antitumor chemotherapy.

\* \* \*

### АНТИТЕЛА К ЛИМФОТРОПНЫМ РЕТРОВИРУСАМ ЧЕЛОВЕКА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ, ТАЛАССЕМИЕЙ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

*А.Б.Гаджиев, Р.К.Таги-заде, Г.А.Караева, С.А.Курбанова, М.К.Мамедов*  
*НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова; Азербайджанский медицинский университет, Национальный центр онкологии, г.Баку*

В этом году исполняется 70 лет со времени открытия первого ретровируса человека, сделанного американскими вирусологами во главе с Р.Галло [1]. Надо отметить и то, что в текущем году за открытие и изучение одного из ретровирусов – вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) французские исследователи Ф.Барре-Синуасси и Л.Монтанье были удостоены Нобелевской премии.

Очевидно, что за минувшие годы в области изучения ретровирусных инфекций и, в том числе, поражающих человека, достигнуты немалые успехи. Достаточно хорошо изучена эпидемиология этих инфекций во многих странах, однако, все еще есть регионы, в которых особенности их распространения остаются не исследованными [5,7].

В частности, эпидемиологическая ситуация в отношении ретровирусных инфекций в нашей стране не однозначна. Если распространение ВИЧ-инфекции находится под контролем государства, то какие-либо сведения о циркуляции этих вирусов на территории Азербайджана вплоть до недавнего времени отсутствовали, а единственная, предпринятая более десяти лет назад попытка выявить специфические маркеры лимфотропных ретровирусных инфекций среди жителей нашей страны оказалась безуспешной [2].

Указанные обстоятельства побудили нас осуществить целенаправленный серологический скрининг нескольких групп жителей нашей страны на наличие в сыворотке их крови антител к антигенам HTLV-1 и HTLV-2. При проведении такого скрининга первоначально была обследована группа доноров крови, являющихся представителями здорового взрослого населения страны [3]. Вторую группу, вовлеченную в обследование, составили больные талассемией, поскольку они представляли для нас интерес как группа лиц с высоким риском инфицирования агентами, передающимися трансфузионным путем, вероятность обнаружения у которых маркеров указанных инфекций достаточно велика [4]. Третью группу составили больные ходжкинскими и неходжкинскими лимфомами, вероятность обнаружения указанных антител у которых была обусловлена возможной причастностью лимфотропных ретровирусов человека к этиологии, по крайней мере, части случаев этих заболеваний [6]. И, наконец, четвертая группа была сформирована из больных ревматоидным артритом, поскольку в литературе имеется целый ряд сообщений о возможной роли HTLV-1/2 в этиопатогенезе данного системного заболевания [8].

Настоящее сообщение суммирует часть результатов серологических исследований, проведенных нами с помощью твердофазного иммуноферментного метода на основе использования соответствующих коммерческих наборов, предназначенных для выявления антител к антигенам обоих ретровирусов человека (anti-HTLV-1/2). Полученные результаты сведены в таблицу.

**Таблица. Частота выявления антител к ретровирусам человека у здоровых жителей Азербайджана и больных талассемией, лимфомами и ревматоидным артритом**

| Обследованные контингенты     | Число обследованных | Частота выявления anti-HTLV-1/2 |
|-------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| Доноры крови                  | 207                 | 2 (0,97+0,69%)                  |
| Больные талассемией           | 152                 | 7 (4,60+1,70%)                  |
| Больные лимфомами             | 120                 | 3 (2,50+1,43%)                  |
| Больные ревматоидным артритом | 202                 | 2 (0,99+0,70%)                  |
| Всего                         | 681                 | 14 (2,06+0,54%)                 |

Цифровые показатели, представленные в этой таблице, не оставляют каких-либо сомнений в том, что, вопреки ранее высказанному мнению о том, что лимфотропные вирусы человека не циркулируют на территории Азербайджанской Республики, во всех обследованных нами группах жителей страны были лица, серопозитивные в отношении этих инфекций.

Хотя данный факт не давал оснований для суждения об интенсивности циркуляции этих вирусов, которую предстоит оценить лишь после получения результатов более масштабного исследования, он позволил прийти к выводу о том, что Азербайджан, по-видимому, не относится к регионам, эндемичным в отношении указанных инфекций, поскольку частота инфицированности ее здоровых жителей их возбудителями не превышает 2%, в то время как в эндемических регионах частота выявления специфических маркеров инфицирования здорового населения значительно выше.

Кроме того, у больных ревматоидным артритом частота выявления anti-HTLV, практически, не отличалась от аналогичного показателя у здоровых лиц, что не позволило сделать каких-либо выводов в пользу возможной причастности лимфотропных вирусов к развитию ревматоидного артрита.

Согласно полученным данным, наиболее часто антитела к антигенам HTLV-1/2 выявились у больных талассемией - частота обнаружения у них этих антител статистически устойчиво превосходила таковую у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

На наш взгляд, более частое инфицирование больных талассемией было обусловлено именно частыми гемотрансфузиями, поскольку, как уже отмечалось, ретровирусы, зачастую, передаются посредством парентерального механизма инфицирования.

И, наконец, у больных лимфомами частота выявления указанных антител оказалась выше таковой у здоровых лиц, однако, различие между этими показателями не было статистически значимо. Возможно, что доля лиц с неопластическим процессом, ассоциированным с HTLV, в обследованной нами группе больных лимфомами оказалась недостаточно большой.

Таким образом, полученные результаты с определенностью показали, что лимфотропные ретровирусы человека циркулируют и в Азербайджане, что указывает на целесообразность продолжения исследований этих инфекций и их роли в региональной патологии среди жителей нашей страны.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2007, №2, с.17-22;
2. Сырцов А.В., Абдуллаев О.М., Галейкий С.А. и др. - Азерб. мед. Ж., 1997, №4, с.33-36;
3. Таги-заде Р.К., Караева Г.А., Керимов А.А. и др. - Мат-лы научно-практ. конф., посвящ. 80-летию со дня рождения проф. А.Т.Аббасова. Баку, 2008, с.45-46;
4. Таги-заде Р.К., Караева Г.А., Керимов А.А. и др. - Азерб. Ж. онкологии, 2008, №1, с.114-116;
5. Backer H., Hall W. - Int. Symp.: Retroviruses and pathology. Hamburg, 2006, p.18-24;
6. Beilke M., Murphy E. - In: Viral and immunological malignancies /Eds. P.Volberding, J.Palefsky. BC Decker Inc.: Hamilton, 2006, p.326-358;
7. Collier L., Oxford J. Human virology. NY: Oxford University Press, 2006;
8. Kurbanova S., Mamedov M. - Azerb. J. Oncology, 2008, №1, p.119.

## Summary

### ANTIBODIES TO HUMAN LIMPHOTROPIC RETROVIRUSES AMONG HEALTHY PERSONS, PATIENTS WITH THALASSEMIA, LYMPHOMAS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

*A.Hajiyev, R.Tagi-zadeh, G.Karayeva, S.Kurbanova, M.Mamedov*

The article contains main results of serologic examination groups of healthy persons and patients with thalassemia, lymphomas and reumatoid arthritis for detection antibodies to human lymphotropic retroviruses HTLV-1 and HTLV-2 antigens. These results demonstrated that those antibodies had been detected with maximal frequency at patients with thalassemia and with minimal frequency at healthy persons.

\* \* \*

### NEYROLEYKEMİYALI UŞAQLARDA MOSKVA–BERLİN-91 MÜALİCƏ PROQRAMININ EFFEKTİVLİYİNİN ÖYRƏNİLMƏSİ

*ME.S.Babayev*

*ET Hematologiya və Transfuziologiyi İnstitutu, Bakı ş.*

Leykoz xəstəliyi qan sisteminin onkoloji xəstəliyi olub təkcə sümük iliynin deyil, eyni zamanda müxtəlif orqan və sistemlərin zədələnməsi ilə xarakterizə olunur [2]. Belə zədələnmə-lərdən biri sinir sisteminin zədələnməsi ilə tanınan neyroleykemiyadır. Neyroleykemiya əsasən uşaq praktikasında rast gəlinən (təqribən 75% hallarda) kəskin limfoblast leykoz üçün daha xa-rakterikdir. Belə ki, bu variantda onun ilkin rast gəlmə tezliyi təqribən 5% təşkil edir. Neyro-leykemiya sinir sisteminin leykoz hüceyrələri (blast hüceyrələri) ilə zədələnməsi nəticəsində baş verir və özünü kliniki olaraq baş ağrıları, qıcıqlanma, işıqdan qorxma, ürək bulanması, qusma, çəp gözlük və s. simptomlarla göstərir [6,7]. Neyroleykemiya kəskin leykozun bütün periodla-rında baş verə bilər. Bu səbəbdən onun vaxtında aşkara çıxarılması, müalicə və profilaktikasının düzgün qurulması mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Neyroleykemiyanın müalicə və profilaktikası məqsədlə müxtəlif hematoloji mərkəzlərin təklif etdiyi proqramlardan istifadə edilir. Bu proqramların içərisində son on illikdə çox uğurla tətbiq edilən Moskva–Berlin proqramını qeyd etmək istəyirik. Neyroleykemiya ilə mübarizədə uğur qazanmağa imkan verən prinsipial müsbət cəhət proqramda likvorun sanasiyasının daha artıq sayda aparılması və prednizolon əvəzinə deksametazondan istifadə edilməsidir. Belə ki deksametazon kimyəvi preparatların hematoensefal baryeri daha asan keçməsinə şərait yarat-maqla onların təsir gücünü artırır, şüa terapiyasına olan ehtiyacı azaldır. Pediatrik praktikada kəskin limfoblast leykozun müalicəsində tətbiq edilən bu proqram Almaniya, Avstriya, Rusiya, Belarusiya və digər bir çox aparıcı hematoloji mərkəzlərin praktikasında uğurla istifadə olun-maqdadır [3,4,5]. Azərbaycanda bu proqram ilk dəfə bizim tərəfimizdən 2 il bundan əvvəl tət-biq edilmişdir [1].

Moskva-Berlin-91 proqramı 104 həftəlik müalicə kursunu özündə birləşdirən 3 protokol-dan ibarətdir: 6 həftəlik induksiya kursu, 24 həftəlik konsolidasiya və 75 həftəlik saxlayıcı tera-piya protokolları.

Neyroleykemiyanın diaqnozu məqsədi ilə xəstəliyin ilk günündə onurğa kanalı mayesi müayinə edilir. Bu məqsədlə götürülən mayədə ilk öncə sitoz və morfoloji olaraq blast hüceyrə-lərin olması aydınlaşdırılır. Diaqnoz əsasən blast hüceyrələrin tapıldığı halda tam yəqinliklə qoyulur. Digər halda yüksək sitoz və kliniki əlamətlərə istinad edilir. Neyroleykemiyanın həm müalicə, həm də profilaktikası 3 preparatın kombinasiyası ilə aparılır (Sitozar + Metotreksat + Deksametazon). Neyroleykemiyanın profilaktikası məqsədiylə onurğa kanalının sanasiyası in-duksiya periodunda birinci gündən başlayaraq həftəlik aparılmaq şərtiylə 6 dəfə, konsolidasiya protokolunun hər 3, saxlayıcı terapiyanın isə ilk 4 reinduksiya kurslarının birinci günü aparılır. Xəstələr yüksək risk qrupuna aid olduqları halda və neyroleykemiyanın müalicəsi nəzərdə tu-tulduğu hallarda kranial şüalanmadan istifadə edilir. Bu müalicənin 30–31-ci həftələrində apa-rılır. Summar doza yaşdan və ilkin sinir sisteminin zədələnməsindən asılı olaraq 15-24 Qrey da-xilində təyin edilir.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Bizim tədqiqatımız Azərbaycan ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun uşaq şöbəsində aparılmışdır. Xəstələrin müayinəsində İnstitutun klinik–morfoloji və si-tokimyəvi laborator xidmətindən, şüa terapiyası məqsədiylə isə Şəhər Onkoloji Dispanserin Radiologiya şöbəsinin xidmətindən istifadə edilmişdir.

Tədqiqat qrupuna 25 kəskin limfoblast leykoz diaqnozlu xəstə daxil olmuşdur ki, onlardan 22 birin-cili xəstə olmuşdur. 3 xəstə isə sümük iliynin birincili residivi ilə olmuşdur. Xəstələrin yaş intervalı 1,4-15 yaş arası olmuşdur. Onlardan 19 – oğlan, 6 – qızıdır.

Xəstələr 2 risk qrupuna bölünmüşdür: 1) Standart risk qrupu - 16 xəstə, 2) Yüksək risk qrupu - 9 xəstə. Risk qrupları aşağıdakı göstəricilər üzrə müəyyənləşdirilmişdir (cədv.1).

**Cədvəl 1. Standart risk qrupunun göstəriciləri**

|    |  |
|----|--|
| 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-cı günü tam remissiyanın alınması                                |

Yüksək risk qrupuna digər bütün xəstələr və birinci sümük iliylə residivli 3 xəstə daxil edilmişdir. Beləliklə yüksək risk qrupuna daxil olan xəstələrin sayı 9 olmuşdur.

4 xəstədə ilk gündən nevroloji patologiya aşkar olmuşdur. Klinik olaraq bu özünü 1 xəstədə baş ağrıları, qusma şəklində göstərmişdir. Likvorun müayinəsində sitoz 2/3mkl olduğu halda morfoloji müayinədə 64% blast hüceyrəsi aşkarlanmışdır.

3 xəstədə sitoz normadan yüksək olmuşdur: 21, 160, 167/3. Xəstələrdə yüngül baş ağrıları, əsəbilik, işıqdan qorxma halları və onurğa kanalı punksiyası zamanı mayenin sürətli axını müşahidə edilmişdir. Likvorun sitoloji müayinəsində blast hüceyrələri tapılmasa da əldə olan məlumatları əsas götürərək xəstələrə ilkin neyroleykemiya diaqnozu qoyulmuşdur.

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Onurğa kanalının sanasiyası məqsədiylə kimyavi prepa-ratlar aşağıdakı dozalarda təyin edilmişdir (cədv.2).

**Cədvəl 2. Neyroleykemiyanın müalicə və profilaktikası**

| Preparatlar  | Yaş (il)  |        |              |
|--------------|-----------|--------|--------------|
|              | Doza (mq) |        |              |
|              | 1         | 2      | 3-dən yuxarı |
| Sitozar      | 20-30*    | 26-40* | 30-50*       |
| Metatreksat  | 8         | 10     | 12           |
| Deksametazon | 2         | 2      | 2            |

*Qeyd: \* - yüksək risk qrupu üçün seçilmiş doza*

1-ci xəstədə likvorun morfoloji müayinəsi 3 sanasiyadan sonra normallaşmışdır. 2–ci xəstə-də (sitoz 21/3 mkl) hər sanasiyadan sonra sitoz azalmaya gedərək 8-ci gün 5/3mkl, 14-cü gün 2/3 mkl olmuşdur. 3--cü xəstədə (sitoz 160/3mkl) 5-ci gün 34/3mkl, 8-ci gün 4/3mkl olmuşdur. 4-cü xəstədə (sitoz 167/3mkl) 2 sanasiyadan sonra sitoz 8-ci gün 108/3mkl, 14-cü gün 2/3mkl olmuşdur.

Laborator göstəricilərin yaxşılaşması ilə klinik simptomların sönməsi arasında paralellik müşahidə edilmişdir. Müalicənin gedişində təkrari müayinələr qazanılmış nəticələrin stabil olduğunu göstərmişdir. Konsolidasiya protokolunun sonunda yüksək risk qrupuna daxil olan 9 xəstədə müalicənin 30-31–ci həftələrində kranial şüa terapiya aparılmışdır. Bu hər həftənin ilk 5 günü, 1-ci gün 1 qreydən başlayıb sonrakı günlər 1,7 qrey olması şərti ilə summar doza alın-na qədər davam etdirilmişdir. Summar doza yaşa uyğun seçilmişdir: 1–2 yaş arası – 15 qrey, 2 yaşdan yuxarı – 18 qrey. İlk neyroleykemiya xəstələrdə bu doza müvafiq olaraq 18-24 qrey təyin edilmişdir. Şüa terapiya müddətində hər həftənin 6-cı günləri intratekal kimya terapiya-dan yuxarıda adı çəkilən 3 preparatın kombinasiyası ilə istifadə edilmişdir. Bununla da konsolidasiya kursu bitmişdir. Saxlayıcı terapiyanın aparıldığı periodda nəzərdə tutulan intratekal punksiyalar mümkün toksiki zədələnmələrin qarşısını almaq məqsədi ilə metatreksatsız aparılmışdır.

Müalicənin gedişində kontrol müayinələr bütün xəstələrdə sinir sistemi tərəfdən stabil vəziyyətin olduğunu göstərmişdir. Xəstələrin heç birində ensefalopatik ağırlaşmalar və təkrari neyroleykemiya müşahidə edilməmişdir. 1 xəstədə ölüm halı baş vermişdir ki, bunun səbəbi təkrari sümük iliylə residivi olmuşdur.

Beləliklə, aparılan tədqiqatın ilkin nəticələri Azərbaycanda kəskin limfoblast leykozlu uşaqlarda neyroleykemiyanın müalicə və profilaktikasında Moskva–Berlin proqramının yüksək effektivliyini göstərmişdir. Bu zaman nəticələr standart və yüksək risk qrupları arasında eyni olmuşdur. İlkin neyroleykemiyanın protokol müalicəsi müsbət effekt verməklə yanaşı mümkün residivlərin qarşısını almışdır. Kimyavi preparatların və şüalanma dozasının seçiminə dəqiq əməl edilməsi ensefalitik ağırlaşmaların baş verməsi ehtimalını sıfıra endirmişdir.

Hal-hazırda xəstələr nəzarət altında saxlanılır. Tədqiqat işlərimiz davam edir.

### **ƏDƏBİYYAT**

1. Babayev M.E.S., Sultanova S.R., Əliyeva N.R. - 1 Azərbaycan nevroloqlar konfr. Bakı, 2007, s.111-113; 2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М., 2002, т.1, с.231-233; 3. Карачунский А.И., Бурштейн Е.С. и др. - Вopr. геатологии и иммунологии в педиатрии, 2002, т.1, №2, с.24-29; 4. Рогачева Е.Р., Лаврухин Д. Б. и др. - Гематология и трансфузиология, 2007, №6, с.17-22; 5. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н. и др. - Гематология и трансфузиология, 2007, №6, с.9-15; 6. Фечина Л.Г., Шорткок Е.В. и др. - Мат-лы обл. итоговой научн.-практ. конф. Екатеринбург, 2002, с.60–61; 7. Pui C., Evans W. - N.Engl. J. Med., 2006, v.354, p.166–178.

### **S u m m a r y**

#### **STUDING OF EFFICIENCY OF THE TREATMENT PROGRAM MOSCOW–BERLIN–91 IN CHILDREN WITH NEUROLEUKAEMIA**

*ME. Babayev*

The treatment of neuroleukemia's complications in children with Acute Lymphoblast Leucosis is one of the most actual problems in the world. For today one of the highly effective program in this area is Moscow-Berlin-91 which a second year is applied in our clinic. For this time of 25 children in the age of from 1 till 15 years are included in this program. It is noted primary neuroleukemia at 4 from 9 children with high risk. The lead sanitation of liquore with 3 preparations (Cytosar + Methotrexate + Dexamethasone) has given a positive effect. The further carrying out cranial irradiations has fixed the received results. At any of children it is noted relapse and toxic complications from nervous system. In one case the fatal outcome during supporting therapy which has been caused by marrow relapse is noted. As a result obtained data give greater hopes of application of the program Moscow-Berlin-91 with the purpose of effective struggle against neuroleukemia at children with acute lymphoblast leucosis.

\* \* \*

#### **TEZ-TEZ XƏSTƏLƏNƏN UŞAQLARDA RESPIRATOR XƏSTƏLİKLƏRİN PATOGENEZİNDƏ SİTOKİN STATUSU VƏ HEMOSTAZ SİSTEMİNİN ROLU, ONLAR ARASINDAKI QARŞILIQLI ƏLAQƏ**

*M.K. Kərimova*

*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Bronx-ağciyər xəstəlikləri pediatriyanın aktual problemlərindən biri olaraq qalmaqdadır. Uzun illər bu xəstəliklərin tədqiqinə dair bir çox tədqiqat işlərinin aparılmasına baxmayaraq, respirator xəstəliklərin ağırlaşması, residivləşməsi, uzun sürməsi və xronikləşməsi hallarına bu gün az təsadüf edilmir [1,2,3,8,9,11]. Elmin müasir səviyyəsi respirator xəstəliklərin də patogenezinə müasir baxış, müasir yanaşma tələb edir.

Qeyd etmək lazımdır ki, immun sistemi zəif olan uşaqlarda respirator xəstəliklərin özünəməxsus gedişi olur. Bunlar o uşaqlardır ki, ildə 4-6 dəfədən artıq KRVİ ilə xəstələnirlər və "tez-tez xəstələnən uşaqlar - TXU" qrupunu əmələ gətirirlər. Sağlamlıq qrupuna görə II qrupa aid olan TXU immunodefisitli uşaqlar olub, əsasən bronx-ağciyər xəstəliklərinə meyilli olurlar və onlarda xəstəliklər daha çox residivləşir, xronikləşir.

TXU-nun payına uşaq yaşlarda xəstələnmə hallarının 75% qədəri düşür və onlar nəinki tibbi, həm də sosial-iqtisadi problem kimi diqqəti cəlb edirlər [6,8,9].

Respirator xəstəliklərin patogenezinə immun və hemostaz sistemlərinin mühüm rol oynadığını nəzərə alaraq, biz, TXU respirator xəstəliklər zamanı sitokin statusu və hemostaz sistemində baş verən dəyişiklikləri, onlar arasındakı qarşılıqlı əlaqəni araşdırmaq, bu dəyişikliklərin respirator xəstəliklərin patogenezinə rolunu aşkar etməyi qarşımıza məqsəd qoyduq.

Bu məqsədlə 87 TXU müayinə etdik. Yaşa görə uşaqlar 3 qrupa bölünmüşlər: 1 yaşadək 22,9%, 1-6 yaşda 40,2%, 7-14 yaşda 36,9% uşaq olmuşdur. Cinsə görə uşaqların 47,2% oğlan, 52,8% - qız olmuşdur. 55,1% halda TXU yanaşı olaraq LOR xəstəlikləri (otit, haymorit, xronik tonsillit, adenoidit) aşkar edilmişdir. 20 uşaqda (21,8%) kəskin pnevmoniya, 44 uşaqda (50,5%) residivləşən bronxit, 23 uşaqda (26,4%) kəskin obstruktiv bronxit qeyd edilmişdir. 46,4% halda helmintoz, 83,8% - disbakterioz, 17,2% - anemiya, 37,2% - allergik xəstəliklər aşkar edilmişdir.

Nadir xəstələnən 30 uşaq (NXU) müqayisə qrupunu, 30 praktik sağlam uşaq isə nəzarət qrupunu təşkil etmişdir. Uşaqlar xəstəliyin kəskin və klinik remissiya dövrlərində müayinə olunmuşlar. Bütün uşaqlarda qan zərdabında İL-1β, İL-2, İL-6, TNF-α sitokinləri "İMMULİTE" (ABS) sistemində immuno-hemiluminisent metodu, hemostaz sisteminin vəziyyəti tromboelastoqrafiya -TEQ (QKQM- 4-02) vasitəsi ilə-Xartetr, qan zərdabında fibrinogenin konsentrasiyası Rutberq metodları ilə yoxlanılmışdır.

Aparadığımız araşdırmalar nəticəsində müəyyən olundu ki, TXU respirator xəstəliklər zamanı kəskin dövrdə həm iltihab sitokinləri olan İL-1β, İL-6, TNF-α, həm də hüceyrə immunitetinin əsas göstəricilərindən biri olan İL-2-nin səviyyəsi dəyişir (cədv.1). Belə ki, sağlam uşaqlarda İL-1β-nin səviyyəsi 41,6±0,13 pg/ml olduğu halda, TXU hər 3 yaş qrupunda xəstəliyin kəskin dövründə yüksək olmuşdur. NXU xəstəliyin kəskin dövrü İL-1β-nin səviyyəsinin yüksəlməsi ilə müşayiət olunmuşdur. Lakin TXU fərqli olaraq, klinik remissiya dövründə NXU İL-1β-nin səviyyəsi normaya yaxınlaşsa da, TXU yüksək qalmışdır.

**Cədvəl 1. TXU sitokinlərin səviyyəsi (M±m) (P< 0,05)**

| Adı         | Sağlam uşaqlar n=30 | NXU (n= 30) |                  | TXU (n= 87) |                  |
|-------------|---------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
|             |                     | Kəskin dövr | Klinik remissiya | Kəskin dövr | Klinik remissiya |
| İL-1β pg/ml | 41,6 ± 4,13         | 80,3 ± 6,2  | 51,5 ± 4,3       | 166,8 ± 9,3 | 108,1 ± 7,2      |
| İL-2 U/ml   | 290,0 ± 10,0        | 223,3 ± 9,9 | 270,0 ± 9,7      | 125,5 ± 8,2 | 125,4 ± 9,3      |
| İL-6 pg/ml  | 7,5 ± 2,3           | 11,3 ± 2,1  | 7,6 ± 2,1        | 17,9 ± 2,06 | 12,0 ± 2,04      |
| TNF-α pg/ml | 74,0 ± 4,2          | 98,3 ± 5,3  | 80,0 ± 5,5       | 193,0 ± 9,2 | 113,6 ± 9,2      |

Qeyd etmək lazımdır ki, makrofaqlardan ifraz olunan İL-1β iltihab sitokini kimi həm yerli, həm də ümumi iltihab reaksiyalarında rol oynayır. Onun iltihabi aktivliyi neytrofil, bazofil, endoteliosit, hepatositlərə tropluğu ilə əlaqədardır. İL-1β hematoensefalitik baryeri keçə bildiyindən, hipotalamus və hipofizar mərkəzlərə təsir göstərərək, qızdırma, halsızlıq, yuxunun pozulması və ya yuxululuq, iştahanın azalması və s. kimi ümumi iltihab reaksiyalarına gətirib çıxarır. İL-1β eləcə də iltihabda mühüm rol oynayan neyropeptid – P substansiyasının sintezini sürətləndirməklə iltihabi prosesin xronikləşməsinə səbəb ola bilər [2,3,5].

Digər iltihab sitokini olan TNF-α -nın səviyyəsinə görə də TXU NXU-dan fərqlənmişlər. Hər iki qrupda bu sitokin xəstəliyin kəskin dövründə yüksəlsə də, TXU onun səviyyəsi daha da yüksək olmuş və NXU fərqli olaraq klinik remissiya zamanı normaya yaxınlaşmamışdır. Fikrimizcə, bu da təbii, çünki TNF-α iltihabın əsasən klassik əlamətlərini törədir, patoloji prosesin ən erkən etapında qanda müşahidə edilir. Onun əsas rolu iltihabi reaksiyanın inkişafı və gedişinə təsiri ilə əlaqədardır. Belə ki, iltihabın təkrarlanmasında uzun sürən və xronik hala keçməsinə TNF-α mühüm rol oynayır. Ağır və uzun sürən iltihabi proseslər zamanı çəkinin azalması TNF-α hesabına baş verir. Təsədüfi deyildir ki, TNF-α başqa sözlə, "kaxektin" adlanır [2,5,6,7,9,10].

İltihab sitokinlərinin digər nümayəndəsi İL-6-nın da TXU xəstəliyin dinamikasında tədqiqi maraq doğurur.

Məlumdur ki, İL-6 iltihabi xəstəliklərin patogenezinə aşağıdakı kimi rol oynayır: hipotalamus-hipofizar sistemə təsir edib, kortizol sintezini sürətləndirir, bu da öz növbəsində qaraciyərdə kəskin faza zülallarının induksiyasına gətirib çıxarır.

İltihabi proseslərdə digər iltihab sitokinləri kimi mühüm rol oynayan İL-6 eləcə də iltihabın formalaşmasında da rol oynayır [2,7,9]. İL-1β və TNF-α kimi İL-6 da səviyyəsi bizim müşahidə etdiyi-



miz həm TXU, həm də NXU kəskin dövrdə yüksəlmiş, NXU klinik remissiya zamanı sağlam uşaqlardakına yaxınlaşsa da, TXU yüksək qalmışdır.

İL-2 səviyyəsinə gəldikdə isə, TXU hər üç yaş qrupunda bu göstərici kəskin dövrdə azalmış (NXU ilə müqayisədə daha çox azalma qeyd olunmuşdur), klinik remissiya dövründə də aşağı səviyyədə qalmışdır. Yaş qrupuna görə azalma 1-6 yaşlı uşaqlarda daha çox aşkar edilmişdir. Bu, görünür ki, 1-6 yaşlı uşaqlarda immun sistemin yetişməzliyi ilə əlaqədardır. Məhz bu yaşda anadan alınan passiv immunitet tükənir, uşağın özününkü isə hələ tam formalaşmır. Ola bilər ki, bu yaş dövründə uşağın kollektivə getməyə başlaması, kontakt amili də rol oynayır.

İL-2 məlum olduğu kimi, hüceyrə immunitetinin göstəricisidir, çünki Th1-hüceyrələrdən hasil olur. Ona görə də müayinə olunan uşaqlarda eyni zamanda CD3, CD4, CD4/CD8 göstəriciləri də kəskin azalmışdır. Bu göstəricilərin də azalması həmin uşaqlarda əsasən hüceyrə tipli immunodefisitinin olmasını göstərir [6].

Göründüyü kimi, TXU NXU-dan fərqli olaraq, kəskin dövrdə sitokin statusda baş verən dəyişikliklər klinik remissiya dövründə də saxlanılır.

İL-1β, İL-6, TNF-α kimi iltihab sitokinlərinin klinik remissiya zamanı da yüksək olması iltihab prosesinin TXU davam etməsini göstərir. Bu isə fikrimizcə, TXU bir çox infeksiyaların persistə etməsi ilə əlaqədardır.

TXU iltihabın davam etməsini hemostaz sistemində baş verən dəyişikliklər də sübut edir. Belə ki, hemostaz sisteminin həm TEQ, həm də qan zərdabında fibrinogenin təyini vasitəsilə yoxlanılması diqqəti cəlb edir.

Məlum olduğu kimi, TEQ 4 göstəricisi hemostaz sisteminin vəziyyəti barədə bizə tam məlumat verir: R-retraksiya müddəti (laxtalanmanın I və II fazasının göstəricisidir); K-laxtanın əmələgəlmə müddəti (III fazanın başlanğıcını göstərir); mA- trombositlərin aktivliyini göstərir; E- fibrinogenin konsentrasiyasını göstərir.

Qeyd etmək lazımdır ki, həm TXU, həm də NXU kəskin dövrdə R və K-nın müddətinin azalması, mA və E-nin isə yüksəlməsi aşkar edilir (cədv.2). Bu hal TXU daha qabarıq olmuşdur. Fibrinogenin qan zərdabında konsentrasiyası da TXU NXU nisbətə kəskin dövrdə daha çox artır.

**Cədvəl 2. TXU hemostaz sistemi göstəriciləri (M±m) (P<0,05)**

| Adı     | Sağlam uşaqlar n=30 | NXU (n= 30 ) |                  | TXU (n= 87)  |                  |
|---------|---------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|
|         |                     | Kəskin dövr  | Klinik remissiya | Kəskin dövr  | Klinik remissiya |
| R (san) | 339,0 ± 10,8        | 288,6 ± 0,4  | 320,0 ± 9,3      | 223,0 ± 12,2 | 265,2 ± 9,1      |
| K (san) | 255,0 ± 0,7         | 200,0 ± 0,5  | 237,3 ± 10,3     | 182,1 ± 9,2  | 200,0 ± 0,2      |
| mA      | 42,0 ± 2,7          | 53,0 ± 4,2   | 43,0 ± 2,2       | 70,0 ± 3,07  | 54,1 ± 2,08      |
| E       | 85,0 ± 0,4          | 125,0 ± 2,4  | 88,0 ± 2,2       | 188,4 ± 6,3  | 130,6 ± 5,2      |
| F (mg)  | 10,0 ± 0,3          | 14,0 ± 0,2   | 11,3 ± 0,4       | 22,0 ± 0,07  | 15,0 ± 0,08      |

Maraqlı cəhətlərdən biri də budur ki, sitokin statusda olduğu kimi, hemostaz sistemi göstəricilərinə də klinik remissiya zamanı TXU fərqlənmişlər. Belə ki, həm TEQ göstəriciləri, həm də qan zərdabında fibrinogenin konsentrasiyası NXU klinik remissiya zamanı normaya yaxınlaşsa da, TXU qanın laxtalanma qabiliyyəti yüksək qalmışdır. Bu iki sistem arasındakı qarşılıqlı əlaqənin olmasını aşkar etmək üçün korrelyasiya əmsalını təyin etdik və məlum oldu ki, sitokinlərlə hemostaz sistemi göstəriciləri arasında sıx korrelyasion əlaqə vardır. Ən yüksək korrelyasion əlaqə İL-6-F (r=0,56) və İL-6-E göstəriciləri (r=0,64) arasında müşahidə edilmişdir.

Əvvəldə qeyd edildiyi kimi, iltihab sitokinləri hepatositlərə tropdur. İL-1β, İL-6, TNF-α hepatositlərə təsir edərək onlardan kəskin faza zülallarının ( $\alpha_1$ -a nitripsin,  $\alpha_2$ - makroqlobulin, fibrinogen) xaric olmasına səbəb olur. Başqa sözlə, İL-1β, İL-6, TNF-α birbaşa iltihab zamanı fibrinogenin sintezini artırır, iltihabın davam etməsinə, uzun sürməsinə xronikləşməsinə şərait yaradır [4]. Çünki hiperfibrinogenemiya olan yerdə iltihab xronikləşməyə, sklerozlaşmağa meyilli olur. İL-2 ilə də hemostaz sistemi göstəriciləri arasında sıx korrelyasion əlaqə aşkar etdik. Biz əvvəlki elmi işlərimizdə sübut etmişdik ki, respirator xəstəliklər zamanı immun sistemlə hemostaz sistemi arasında sıx qarşılıqlı əlaqə var və bu əlaqədə immunokomponent hüceyrələrin (T limfositlər və onların subpopulyasiyaları), immun komplekslərin və komplement sisteminin rolunu aşkar etmişdik [1]. Biz göstərmişdik ki, T-limfositlər nor-

mada laxtalanma sistemini nəzarətdə saxlayır. T-limfositlərin azalması qanın laxtalanmasının artmasına səbəb olur ("hemostazın tənziminin immun mexanizminə" əsasən). Bizim fikrimizcə, İL-2 də hüceyrə immunitetinin göstəricisi kimi bu əlaqədə rol oynayır. TXU İL-2-nin səviyyəsinin azalması qarşılıqlı əlaqə mexanizminə əsasən qanın laxtalanma qabiliyyətinin artmasında digər amillərlə yanaşı rol oynayır.

Beləliklə, TXU respirator xəstəliklər zamanı xəstəliyin kəskin dövründə iltihab sitokinləri İL-1  $\beta$ , İL-6, TNF- $\alpha$  –nın səviyyəsinin artması, İL-2-nin səviyyəsinin isə azalması baş verir. TXU respirator xəstəliklər zamanı xəstəliyin kəskin dövründə qanın laxtalanma qabiliyyəti artır. Klinik remissiya zamanı nə sitokin statusu, nə də hemostaz sistemi göstəricilərində normallaşma müşahidə edilmir. İltihab sitokinlərinin və qanın laxtalanma qabiliyyətinin TXU klinik remissiya zamanı da yüksək olması infeksiya agentin persistə etməsini, iltihabın davam etməsini göstərir. İL-2-nin azalması TXU respirator xəstəliklər zamanı əsasən hüceyrə immunitetinin defisitini göstərir, bunu həmin uşaqlarda CD3, CD4, CD4/CD8 göstəricilərinin də azalması bir daha sübut edir. TXU respirator xəstəliklər zamanı sitokin statusu ilə hemostaz sistemi arasında sıx qarşılıqlı əlaqə var, bu qarşılıqlı əlaqə nəticəsində baş verən dəyişikliklər respirator xəstəliklərin ağırlaşması, residivləşməsi, uzun sürən və xronik hala keçməsinə zəmin yaradan amillərdəndir.

### **ƏDƏBİYYAT**

1. Kərimova M.K. - T.e.n. diss. avtoref. 1994, Bakı, 25s.; 2. Kərimova M.K. - Sağlamlıq, 2006, №9, s.16-21; 3. Вельтищев Ю. - Росс. Вестник перинатологии и педиатрии, 2004, №4, с.4-10; 4. Витковский Ю.Я., Кузник Б.И., Еделев Д.А. и др. – Иммунология, 2001, №1, с.43-45; 5. Дегтярева М.В., Дегтярева Д.Н., Володин Н.Н. и др. - Педиатрия, 1996, №1, с.93-97; 6. Керимова М.К., Эюбова А.А. - Аллергология и иммунология, 2008, №1, с.133-134; 7. Ковалчук Л.В., Танковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов. М., 1999, с.15-25; 8. Самсыгина Г.А. - Педиатрия, 2005, №1, с.67-73; 9. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. - Современная фармакотерапия. М., 2006, с.3-12; 10. Ярилин А.А. - Иммунология, 1997, №5, с.7-13; 11. Kuznetsov V., Markelov E., Velyat D. et al. – Int. J on Immunorehabilitation, 2002, №3, p.433.

### **S u m m a r y**

#### **OF THE ROLE CYTOKINE STATUS AND HEMOSTASIS OF FAC WITH RESPIRATORY DIEASES, MUTUAL CONNECTION THEY**

*M.Kerimova*

In children frequently ailing with respiratory dieases in the acute period of the disease increase of levels of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and blood coagulation, decrease of level of IL-2 was marked. Clinical remission in these children is not accompanied by normalization of cytokine status and hemostasis. The high level of proinflammatory cytokines and blood coagulation testifies to proceeding of inflammatory process that is possible connected with persistantion of the infections agent. Acute decrease in the levels of IL-2 in these children, most likely, is caused by the presence of a secondary immunodeficiency of cellular type.

\* \* \*

#### **PERITONIAL İNTOKSIKASIYA SİNDROMUNUN ARADAN QALDIRILMASININ BƏZİ ASPEKTLƏRİ**

*Ə.M.Məmmədov, Ə.H.Əliyev, K.Ə.Eyvazova  
Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Peritonit qarın boşluğu orqanlarının kəskin xəstəlikləri içərisində ən təhlükəli formalardan biridir. Baş verən funksional çatışmazlığın aradan qaldırılması intoksikasiya sindromuna qarşı yönəlməsinə baxmayaraq çox zaman endogen intoksikasiyanın dərinliyi xəstələrin ölümünə səbəb olur.

Aparılan çoxsaylı tədqiqatlar nəticəsində sübuta yetirilmişdir ki, peritonit zamanı ölüm yaradan səbəblərdən biri endogen intoksikasiyadır [4,5,6,8,9].

Cərrahiyyənin bütün sahələrinin inkişaf etməsinə, müasir antibakterial terapiyanın üstünlüklərinə baxmayaraq peritonitlə ağırlaşma nəticəsində letallıq 45-92% arasında tərəddüd edir [1,2,3,7].

Endogen intoksikasiya sindromunun əmələ gəlməsi və inkişaf mexanizmi çox cəhətlidir.

Lakin bütün bunların əsasında mədə-bağırsaq traktının müxtəlif patologiyaları nəticəsində möhtəviyyatın qarın boşluğuna tökülməsi, mikrofloranın həyat qabiliyyəti və toxumalarda gedən destruktiv proseslər dayanır.

Qarın boşluğunda toplanmış möhtəviyyatın xarakterindən asılı olaraq endogen intoksikasiya sindromu inkişaf edərək orqanizimdə bir sıra üzvlərin funksional çatmamazlığına gətirib çıxarır.

Bütün bunları nəzərə alaraq 86 xəstə üzərində tədqiqat aparılmışdır. Tədqiqatlar 2004-2006-cı illəri əhatə edir. Bu dövr ərzində klinikamıza daxil olan 86 peritonitli xəstədən 58,8% kişi, 41,2% isə qadın olmuşdur.

Peritonitə səbəb olan xəstəliklər arasında kəskin appendisit xüsusilə fərqlənmişdir (34,8%).

### **Cədvəl 1. Etioloji səbəblərə görə peritoniti törədən xəstəliklərin qruplaşdırılması**

| Peritonitin səbəbi                       | Xəstələrin sayı | %    |
|--|-----------------|------|
| Kəskin appendisit                        | 30              | 34,8 |
| Öd kisəsinin perforasiyası               | 12              | 13,9 |
| Kəskin bağırsaq keçməməzliyi             | 8               | 9,6  |
| Mədə və 12b/bağırsaq xorasının deşilməsi | 20              | 23,2 |
| Destruktiv pankreatit                    | 10              | 11,6 |
| Əməliyyatdan sonra əmələ gələn peritonit | 6               | 6,9  |

Bütün xəstələr klinikaya daxil olduqdan sonra müvafiq cərrahi əməliyyatı hazırlıq aparılmış və sonra cərrahi əməliyyata məruz qalmışlar.

Cərrahi əməliyyat zamanı bütün xəstələrdə peritoniti törədən səbəb aradan qaldırıldıqdan sonra, qarın boşluğu antiseptiklərlə yuyularaq sanasiyasıya edilmiş və limfotrop müalicə məqsədi ilə müsariqə limfa düyünlərinə mikroirriqator qoyulmuşdur.

Endogen intoksikasiya sindromunun tez aradan qaldırılması və poliorqan çatışmazlığının baş verməməsinə nail olmaq məqsədi ilə xəstələrə müsariqə limfa düyünlərinə dərman qarışığı yeritmək məqsədi ilə mikroirriqator qoyulmaqla bərabər lazım gəldikdə intrakorporal detoksikasiya məqsədilə nazointestinal zond vasitəsilə əməliyyatın gedişi zamanı nazik bağırsaqlar zondlanmışdır.

Bütün xəstələr cərrahi müdaxiləyə məruz qaldıqdan sonra aparılacaq müalicənin effektivliyini nəzarətdə saxlamaq məqsədi ilə hər gün qanın ümumi analizi ilə yanaşı qaraciyər və böyrəklərin fəaliyyətinə nəzarət üçün qanda bilirubin, ALT, AST, kreatinin və sidik cövhərinin miqdarı yoxlanılmış və müvafiq tədbirlər müalicəyə əlavə edilmişdir.

Müsariqə limfa düyünlərinə qoyulmuş mikroirriqator vasitəsi ilə cərrahi müdaxilədən sonra 7 gün ərzində 2 cədvəldə göstərilən tərkibdə dərman qarışığı yeridilmişdir. Cərrahi əməliyyatdan sonra müsariqə limfa düyünlərinə qoyulmuş mikroirriqator vasitəsilə dərman preparatları qarışığı yeridilməklə bərabər bəzi xəstələrə nazointestinal zond vasitəsilə nazik bağırsaq mənfəzinə sorbent vurulmuşdur.

Aparılan müalicənin kompleks olmasını təmin etmək məqsədi ilə bütün xəstələrə yuxarıda göstərilən müalicə tədbirləri ilə yanaşı ənənəvi dərman preparatları da vurulmuşdur.

### **Cədvəl 2. Müsariqə limfa düyünlərinə yeridilən dərman preparatlarının xarakteristikası**

| № | Ayrı-ayrı sistemlərə təsir göstərən dərman preparatları                       | Adı                                   |
|---|---|---------------------------------------|
| 1 | Toxumaların keçiriciliyini yaxşılaşdıran dərmanlar                            | Lidaza                                |
| 2 | Mikrosirkulyasiya və qanın reoloji xüsusiyyətlərini yaxşılaşdıran preparatlar | Reoqlüman, Trental, Heparin           |
| 3 | Limfostimulyator  | Fizioloji məhlullar, mannitol məhlulu |
| 4 | Antibakterial terapiya  | Zantak, Metronidazol                  |
| 5 | Heoatoprotektorlar  | Essensial, sirepar                    |

Bütün bu tədbirlərə baxmayaraq 3 (15,6%) xəstədə endogen intoksikasiyanın nəticəsində qaraciyər, böyrək çatışmazlığı baş vermişdir ki, bu da ölümlə nəticələnmişdir. Ancaq peritonit zamanı yaranan endogen intoksikasiya sindromu kimi ağır bir patologiyanın aradan qaldırılması yolunda apardığımız tədbirlər müəyyən dərəcədə effekt də vermişdir. Aparılan kompleks müalicə zamanı xəstələrin ağırlaşma halları 1,4 dəfə azalmış və ölüm göstəricisi 15,6% enmişdir.

Beləliklə, peritonit zamanı orqanizmin intoksikasiya sindromunun inkişafında ekzo və endotoksinlərin, biogen amillərin rolu ilə yanaşı toxumalarda gedən destruktiv proses nəticəsində və eləcə də paralizlik vəziyyətdə olan nazik bağırsağın qarın boşluğuna axan bir sıra metabolitlərinin xüsusi əhəmiyyət kəsb etməsini nəzərə alaraq apardığımız müalicə tədbirlərinin öz effektivini verməsini uzun illər müxtəlif müəlliflər tərəfindən aparılan tədqiqatların davamı kimi qiymətləndirmək olar.

Peritonit nəticəsində yaranan peritonal intoksikasiya sindromunun qarın boşluğunun cərrahi xəstəlikləri içərisində ən qorxulu fəsadlardan biri olması və yüksək ölüm faizi (45-92%) ilə nəticələnməsini nəzərə alaraq tədqiqatlarımızı 2004-2006-cı illər ərzində 86 xəstə üzərində apardıq.

Klinikaya daxil olan bütün xəstələr operativ müdaxiləyə məruz qalaraq, qarın boşluğu sanasiya olunmuş, müsariqə limfa düyünlərinə dərman preparatı yeritmək məqsədi ilə mikroirriqator qoyulmuş, lazım gəldikdə nazik bağırsaqlar intubasiya edilmişdir.

Xəstələrə ənənəvi müalicə tədbirləri ilə yanaşı müalicə kompleksinə müsariqə limfa düyünlərinə mikroirriqator vasitəsilə dərman preparatları qarışığı yeridilməsi və nazointestinal zond vasitəsilə nazik bağırsağın mənfəzinə sorbentlərin yeridilməsi nəticəsində peritoneal intoksikasiya sindromunun aradan qalxması nəticəsində ağırlaşma halları 1,4 dəfə azalmış və ölüm 15,6% enmişdir.

### ƏDƏBİYYAT

1. Qarayev Q.Ş. və həmm. – Sağlamlıq, 2001, №7, s.5-7; 2. Axundov İ.T. Лимфологические методы лечения хирургического эндотоксикоза вследствие перитонита. Баку: Элм, 1998, 210с.; 3. Гриберг А.А. - В кн.: Неотложная абдоминальная хирургия М.: Триада X, 2000, с.375-436; 4. Джумбаева С.У. Лимфотическая терапия в хирургии. Ташкент: Ибн-Сина, 1991, 238с.; 5. Ерюхин И.А., Белый В.Я. - Вестник хирургии, 1987, №1, с.47-51; 6. Исаев Г.Б., Алиев С.И. Перитониты. Баку, 1994, 256с.; 7. Македонская Т.П. и др. - Хирургия, 2004, №10, с.31-33; 8. Панцырев Ю.Н., Зарубина Т.В. и др. - Хирургия, 1993, №10, с.16-19; 9. Baue A. – Arch. Surg., 1997, v.132, №7, p.703-707.

\* \* \*

## MÜXTƏLİF YAŞ QRUPU OLAN UŞAQLAR ARASINDA HELİKOBAKTERİOZUN YAYILMA SƏVİYYƏSİ

*M.H. Əliyev, İ.B. Əhmədov*  
*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş*

Qastritlər, mədə və 12-barmaq bağırsağ xoraları mədə-bağırsağ sistemin tez-tez təsadüf olunan xroniki xəstəlikləridir. Bu xəstəliklər demək olar ki, bütün dünya əhalisi arasında geniş yayılmış xəstəliklərdir. Belə ki, hər il Fransada 80 min, Almaniyada 200 min 12-barmaq bağırsağın yeni aşkar olunmuş (təzə) xoraları və eləcə də 600-800 min residivləri qeydə alınır. Rəsmi statistika məlumatına görə, MDB-də hər il bir milliona qədər insan xroniki qastrit, mədə və 12-barmaq bağırsağ xoraları diaqnozu ilə qeydə alınır. Onların 100 mindən çoxu mədə rezeksiyasına məruz qalır. Uşaqlarda da gastroduodenal xəstəliklərin miqdarı yüksəkdir. Hər 1000 nəfər uşaqdan 200 bu patologiya müşahidə olunur [1,2,3,4].

Bu xəstəliklərin etiologiyası və patogenezini son üç onillərə qədər məlum deyildi. Ona görə də, gastroduodenal xəstəliklərin etiologiyasında və patogenezində Helikobakteriyaların rolunun Avstraliya alimləri J. Warren və B. Marshall tərəfindən (1983) aşkar edilməsi müasir təbabətin ən böyük nailiyyətlərindən biri kimi qəbul edilir.

Mədə və 12-barmaq bağırsağ xoralarının Helicobacter pylori tərəfindən törənməsi aşkar olunduqdan sonra mikrobioloji və seroloji müayinələrin nəzarəti altında xəstələrin sanasiyası aparılır və bunun nəticəsində effektiv konservativ radikal müalicəyə nail olunur. Residivlərin miqdarı əhəmiyyətli dərəcədə azalır, cərrahi müdaxilələr aparılmadan tək-cə terapiya üsulları ilə mədə və onikibarmaq bağırsağın xora xəstəlikləri müalicə olunur.

Çoxsaylı tədqiqatçıların H.pylori-infeksiyası üzrə apardıqları tədqiqatlar nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, H.pylori-infeksiyası insanlar arasında çox geniş yayılmışdır. Lakin iqtisadi cəhətdən inkişaf etmiş ölkələrdə, inkişafda olan ölkələrə nisbətən bu infeksiya nəzərəcarpacaq dərəcədə az yayılmışdır. Belə ki, inkişafda olan ölkələrin yaşlı əhalisi arasında H.pylori-infeksiyası demək olar ki, 100% aşkar olunduğu halda, inkişaf etmiş ölkələrin yaşlı əhalisi arasında bu miqdar 30-40% təşkil edir. Əhalinin sosial-iqtisadi statusu nə qədər aşağı olarsa, bir o qədər yoluxma faizi yüksək olur.

H.pylori-nin mənbəyi insandır, heyvanlar bu infeksiyanın insanlar arasında yayılmasında rol oynamır. Bu mikroorqanizmlər xəstədən qusuntu kütləsilə, nəcislə və tüpürcəklə xaric olub ətraf mühitə yayılır. Xarici mühitdə H.pylori-nin kokvari formaları uzun müddət həyat fəaliyyətlərini davam etdirirlər. Sağlam şəxslərin H.pylori-lə yoluxması bu mikrobların kokabənzər formaları ilə çirklənmiş suyun, meyvə və tərəvəzin qəbulu ilə baş verir.

Qeyd olunanlardan məlum olur ki, helikobakterioz geniş yayılmış infeksiyadır. Yoluxma riskini artıran amillərə sanitar-gigiyenik qaydaların pozulmasını, çirklənmiş sulardan istifadə edilməsini, mənzil-kommunal şəraitin gigiyenik tələblərə cavab verməməsini və s. göstərmək olar.

Mədə və 12-barmaq bağırsağı patologiyalarının yaranmasında H.pylori-nin etioloji rol oynaması aşkar olunduqdan az müddət (təxminən 30 il) keçdiyinə baxmayaraq, bu infeksiyaya aid olan bir sıra məsələlər ətraflı öyrənilmişdir. Belə məsələlərə H.pylori-nin biologiyası, xəstəliyin mikrobioloji və immunoloji diaqnostikası, helikobakteriozun müalicəsi və s. göstərmək olar. Lakin helikobakteriozun epidemiologiyasının bir çox məsələləri, xüsusilə uşaqlar arasında bu infeksiyanın epidemiologiyası tam aydınlaşdırılmamış qalmışdır. Bunu nəzərə alaraq, biz Respublikamızın ərazisində bir neçə bölgədə uşaqların helikobakteriozla yoluxma səviyyəsini aşkar etmək məqsədilə apardığımız tədqiqatların nəticələrini bu məqalədə ümumiləşdirməyə qərar verdik.

Tədqiqat respublikanın bir-birindən təbii-iqlim və sosial-iqtisadi cəhətdən fərqli olan 5 bölgəsində (cədv.1) seroloji üsullarla aparılmışdır. Çünki, bakterioloji üsullar çox mürəkkəb və həm də baha başa gələn üçün, biz seroloji üsullardan istifadə etməyə üstünlük verdik. Qan serumunda spesifik antihelikobakter immunoqlobulinlərin G və A siniflərini aşkar etmək üçün immun ferment analiz (İFA) üsulundan istifadə edilmişdir. Çünki, bu üsul hal-hazırda yüksək səviyyədə təkmilləşdirilmişdir və onun həssaslığı və spesifikliyi 80-90% yüksəkdir. Helikobakteriozun İFA vasitəsilə immunodiaqnostikasında kommersiya immunoferment naborları «İmmunocomb H. pylori İgG» (İsrail) və «Bio-Rad GAP İgG» (ABS) daha yüksək effektivə malik olduğu üçün tədqiqat işlərimizdə bu naborlardan istifadə edilmişdir.

Aparılmış tədqiqatların nəticələrinə əsasən demək olar ki, uşaqlar arasında helikobakteriozla yoluxma 38,3±2,1% təşkil edir. Lakin bu faiz müxtəlif bölgələrdə müxtəlif olmuşdur. Belə ki, Bakı şəhərində 34,5±3,6%, Səlyan rayonunda - 42,3±5,0%, Lənkəran rayonunda - 41,5±5,1%, Quba rayonunda - 39,2±4,9% və Gədəbəy rayonunda - 36,8±5,2% İFA vasitəsilə müayinə olunan uşaqlarda seropozitivlik aşkar olunmuşdur.

Oğlanlarla qızlar arasında seropozitivliyin göstəriciləri az fərqlənir - müvafiq olaraq, 36,6±2,9 və 39,9±2,9% (t=0,88; P>0,05).

Oğlanlarla qızlar arasında helikobakterioza seropozitivliyin demək olar ki, eyni olması onlar arasında davranış qaydalarının xüsusiyyətlərinin identik olması ilə izah edilə bilər.

**Cədvəl 1. Respublikanın müxtəlif bölgələrində uşaqlar arasında helikobakteriozun seropozitivliyinin səviyyəsi**

| Bölgələr        | Müayinə olunmuşların miqdarı | Seropozitivlərin miqdarı |          |
|-----------------|------------------------------|--------------------------|----------|
|                 |                              | mütləq                   | %        |
| Bakı şəhəri     | 174                          | 60                       | 34,5±3,6 |
| Gədəbəy rayonu  | 87                           | 32                       | 36,8±5,2 |
| Quba rayonu     | 102                          | 40                       | 39,2±4,9 |
| Lənkəran rayonu | 94                           | 39                       | 41,5±5,1 |
| Səlyan rayonu   | 97                           | 41                       | 42,3±5,0 |
| Cəmi            | 554                          | 212                      | 38,3±2,1 |

**Cədvəl 2. Respublikanın müxtəlif bölgələrində oğlanlarla qızlar arasında helikobakteriozun seropozitivliyinin göstəriciləri**

| Bölgələr | Oğlanlar             |                          | Qızlar               |                          |
|----------|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
|          | Müayinə olunmuşların | Seropozitivlərin miqdarı | Müayinə olunmuşların | Seropozitivlərin miqdarı |

|               | miqları | mütləq | %        | miqları | mütləq | %        |
|---------------|---------|--------|----------|---------|--------|----------|
| Bakı ş.       | 84      | 27     | 32,1±5,1 | 90      | 33     | 36,7±5,1 |
| Gədəbəy r-nu  | 41      | 14     | 34,1±7,5 | 46      | 18     | 39,1±7,3 |
| Quba r-nu     | 46      | 7      | 37,0±7,2 | 56      | 23     | 41,1±6,6 |
| Lənkəran r-nu | 50      | 20     | 40,0±7,0 | 44      | 19     | 43,2±7,6 |
| Səlyan r-nu   | 55      | 23     | 41,8±6,7 | 42      | 18     | 42,9±7,7 |
| Cəmi          | 276     | 101    | 36,6±2,9 | 278     | 111    | 39,9±2,9 |

Bütün bölgələrdə oğlanlarla qızlar arasında seropozitivliyin çox da böyük olmayan səviyyədə fərqlənməsi göstərir ki, infeksiyanın uşaqlar arasında ötürülməsi eyni şəraitdə baş verir. Onu da qeyd etmək lazımdır ki, uşaqların infeksiyalaşması kifayət qədər yüksək, təxminən eyni səviyyədə olması törədiciyin dövretmə prosesinin bir neçə yolla – fekal-oral, oral-oral və digər yollarla baş verməsini göstərir.

Qeyd olunduğu kimi, uşaqlar arasında seropozitivliyin orta göstəricisi 38,3±2,1% olmuşdur, eyni zamanda oğlanlarla qızlar arasında bu göstəricilər təxminən eyni – 36,6±2,9 və 39,9±2,9% olmuşdur. Lakin bu göstəricilər uşaqların yaşından asılı olaraq fərqlənir. Belə ki, ən aşağı səviyyədə seropozitivlik 4 yaşa qədər uşaqlar arasında aşkar olunmuşdur – 17,5±3,8%. 4-7 yaşlı uşaqlar arasında seropozitivlik nəzərəcarpacaq dərəcədə artır – 39,2±4,4%. Uşaqların bu yaş qrupu onların yüksək dinamik fəallığı ilə fərqlənir və müəyyən faizi məktəbəqədər uşaq müəssisələrinə gedir. Deməli, bu uşaqlar həm öz aralarında bir-birilə və həm də ətraf mühit obyektlərilə daha sıx təmasda olurlar. Ona görə də onların arasında *H.pylorini* ötürülməsinin müxtəlif yollarının mümkünlüyü 4 yaşa qədər uşaqlara nisbətən daha yüksək olur.

8-11 yaşlı uşaqlar arasında *Helicobacterioza* seropozitivlik daha çox artır – 44,4±3,8%. 12-15 yaşlı uşaqlar arasında bu tezlik sabitləşir – 44,6±4,0%. Bu yaşda uşaqların demək olar ki, hamısı məktəbə gedir. Məktəbdə onlar uzun müddət bir-birilə çox sıx təmasda olurlar. Bu da onların *Helicobacteriozla* yoluxmaları üçün daha əlverişli şərait hesab edilə bilər. Məktəblərdə sanitariya-gigiyenik rejimin qeyri-kifayətedici olması uşaqların *Helicobacteriozla* yoluxma ehtimalını daha da artırır. İFA vasitəsilə aparılmış seroloji tədqiqatlar göstərir ki, respublikanın uşaq əhalisi arasında *Helicobacterioz* geniş yayılmış və 4 yaşdan başlayaraq 11 yaşa qədər uşaqlarda seropozitivliyin faizi artdığı halda, 11 yaşdan 15 yaşa qədər uşaqlarda artım o qədər də nəzərə carpmır. Oğlanlarla qızlar arasında seropozitivliyin faizi, demək olar ki, bərabərdir.

## ƏDƏBİYYAT

1.Алиев М.Г. - Qafqazın stomatoloji yenilikləri, 2004, №8, с.34-38; 2.Исаков В.А., Цодиков Т.В. - Клини. лабор. Диагностика, 2000, №1, с.38-41; 3.Ценева Г.Я., Рухляда Н.В., Назаров В.Е. и др. Патогенез, диагностика и лечение инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*. СПб.: Человек, 2003; 4.NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut, 1997, v.41, p.8-13.

## S u m m a r y

### THE STUDY OF HELICOBACTERIOZ DISSEMINATION'S LEVEL IN DIFFERENT AGE GROUP OF CHILDREN

*M.Aliyev, I.Akhmadov*

For diagnose intensity of *Helicobacterioz* dissemination in children till 15 age from different region of republic were examined 554 children's blood by EIA method. 276 persons of examined children were boy, but 278 persons were girls. The result of investigation show, in 212 children's blood (38,3±2,1%) were seropositiv. The seropozitivity between boys and girls approximately were same level (36,6±2,9 and 39,9±2,9).

### ПОДХОДЫ К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ "МАЛЫХ" ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩЕГО НА ЧЕЛОВЕКА

*Г.М.Мамедов*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Материал, легший в основу разработки первых нормативно-гигиенических документов о мероприятиях по радиационной защите человека и животных, оказавшихся в зонах возможного радиационного поражения, был получен в конце второй половины XX в. в ходе клинико-лабораторного обследования лиц, находившихся непосредственно в зонах испытания и применения ядерного оружия и в районах, удаленных от этих зон на различные расстояния и, соответственно, подвергшихся действию разных доз ионизирующего излучения (ИИ). Анализ этого материала вместе с соответствующими теоретическими расчетами позволил определить величину диапазона разовых (воздействующих однократно) доз ИИ - начиная от минимальной абсолютно смертельной для человека до практически безопасной для него [1].

С другой стороны, результаты многолетних проспективных наблюдений за лицами, находившимися в отдалении от этих зон и подвергавшимися действию ИИ в подпороговых дозах (не вызывавших немедленного появления признаков лучевой болезни), а в дальнейшем и за лицами, неоднократно облученными такими же дозами, показали, что у них повышался риск развития отсроченных и поздних эффектов радиационного поражения - лейкозов, опухолей и других заболеваний. Эти факты указали на способность таких доз ИИ выступать в качестве факторов, патогенных для человека, а их изучение способствовало совершенствованию нормативных документов, регламентирующих радиационную нагрузку на людей [2,4].

В то же время, не до конца исследованным остается вопрос о возможной роли в патологии человека "малых" доз ИИ (МД), величина которых находится ниже предела диапазона доз ИИ, считающихся потенциально опасными для человека. Важность значения этого вопроса прямо вытекает из масштабов подверженности людей воздействию таких доз ИИ, которые можно оценить, исходя из приведенных ниже данных.

Все население планеты подвергается действию ИИ, генерируемого естественными источниками радиации. Таковыми являются находящиеся в недрах высокоактивные радионуклиды и продукты их распада, формирующие естественный радиоактивный фон местности, а также небольшая часть космического излучения, преодолевающая ионосферный "экран" планеты и достигающая ее поверхности. Оценивая значение этих источников ИИ, следует иметь в виду то, что испускаемой ими радиации все население планеты подвергается на протяжении всей естественной истории человечества и пока нет достаточных оснований для того, чтобы считать ее однозначно вредной для человека. Более того, считается, что она могла играть позитивную роль в качестве фактора эволюции, обеспечивающего увеличение "материала" для последующего естественного отбора и совершенствование адаптационных систем организма [6].

Иная ситуация складывается в отношении искусственных источников ИИ, появление которых прямо обусловлено активной производственной деятельностью человека - поэтому эти источники ИИ получили название "антропогенных", или "техногенных". К появлению таких источников приводит целый ряд процессов, обусловленных развитием цивилизации и расширением масштабов использования технических возможностей человечества, в ходе которых происходит значительное увеличение числа техногенных источников ИИ, и прямо обусловленному им радиационному загрязнению окружающей среды.

Так, сегодня последнее является результатом: 1) регулярного сжигания больших количеств органического топлива (угля, природного газа и нефтепродуктов), содержащих радионуклиды; 2) интенсивного развития горнорудной, нефтедобывающей и туковой промышленности, обеспечивающих извлечение из недр сырьевых материалов, обладающих радиоактивностью и, в первую очередь, нефти, которая, нередко, содержит в своем составе радионуклиды; 3) развития промышленного и гражданского строительства с использованием твердых пород, содержащих радионуклиды и выделяющих в окружающую среду радон; 4) все расширяющихся масштабов использования радиоактивных веществ и источников ИИ в промышленности (дефектоскопия и др.) и, главное, в атомной энергетике; 5) повсеместного применения в медицине рентгенологической и, особенно, рентгеновской компьютерной диагностики и методов лучевой терапии; 6) создания крупных "могильников" для утилизации радиоактивных отходов и, особенно, в местах, недостаточно отдаленных от населенных пунктов; 7) ежегодных перевозок сотен миллионов человек авиационным транспортом на высоте более 10 км в течение нескольких часов, т.е. в условиях возросшей интенсивности космического излучения и др. [5].

Отметим и то, что техногенными источниками ИИ до сих пор остаются объекты окружающей среды, загрязненные в момент ранее проводившихся испытаний ядерного оружия, сопровождавшихся рассеянием долгоживущих радионуклидов на тысячи квадратных километров и большие территории, радиоактивно загрязненные в результате аварий на предприятиях атомной промышленности, происшедших за минувшие 50 лет.

Приняв во внимание разнообразие техногенных источников и их распространение и число людей, прямо или косвенно, вовлеченных в упомянутые выше и другие технологические процессы, не трудно прийти к выводу о том, что генерируемому ими ИИ в мире регулярно подвергается значительная часть жителей Земли. При этом, в абсолютном большинстве случаев речь идет именно о МД.

Несмотря на то, что, согласно упоминавшимся выше нормативным документам, МД не считаются опасными для здоровья человека, изучение последствий их продолжительного воздействия на организм человека считается важной научной задачей. Именно последнее обстоятельство и предопределило то, что одним из интенсивно развиваемых направлений современной радиобиологии уже на протяжении нескольких последних десятилетий остается всестороннее исследование МД в качестве потенциального фактора, способного, так или иначе, негативно влиять на здоровье человека и животных [3,7].

Характеризуя это направление, надо особо подчеркнуть, что объективная оценка значения МД в качестве такого фактора представляет собой весьма сложную научную задачу и, прежде всего, в силу того, что их воздействие может продолжаться значительное время (месяцы, годы и даже десятилетия) - за этот период организм в реальных условиях подвергается действию множества различных факторов, которые, сами по себе, способны оказывать на него патогенное влияние. Ясно, что все эти факторы не могут быть идентифицированы и потому приняты в расчет. Между тем, кумулятивный эффект действия МД может суммироваться и потенцироваться с действием таких факторов, приводя к развитию эффектов, не характерных для изолированного действия этих факторов в отдельности. Это требует рассмотрения потенциального влияния МД не только как причинного, но и как аддитивного фактора, что усложняет решение основной задачи.

Одним из обстоятельств, препятствующих эффективному исследованию упомянутых выше вопросов, является и то, что однозначная трактовка самого понятия "МД" до сих пор не принята, хотя большинство исследователей считает, что диапазон МД находится выше естественного фона радиации и превышает его не менее, чем в 10 раз. Приняв во внимание, что естественный радиоактивный фон колеблется в от 0,02 Гр до 0,17 Гр, можно было бы считать, что середина диапазона МД для человека соответствует дозе 0,1 Гр.

Возможен и другой подход определения МД, точнее "верхней" границы их диапазона - при этом, за основу берется однократная доза ИИ, вызывающая гибель 50% особей данного вида на протяжении 30-60 дней (LD50%/30), а за "верхнюю" границу диапазона МД принимают дозу, которая в 100 раз меньше, чем LD50%/30 для каждого биологического вида организмов (радиочувствительность разных организмов имеет существенные отличия). При такой трактовке верхняя граница диапазона МД для человека при однократном облучении составит 0,03-0,05 Гр, так как облучение людей в дозах 3-5 Гр приводит к смерти половины из них в течение 1-2 месяцев от поражения клеток костного мозга.

Однако, оба указанных подхода не позволяют четко определить "нижнюю" границу этого диапазона, отделяющую МД от естественного радиоактивного фона, который должен считаться полностью безопасным для человека и не вызывающим ощутимого увеличения частоты развития у него заболеваний, потенциально связанных с воздействием ИИ. И, наконец, приведенные выше подходы касаются определения лишь "разовых" МД и не учитывают весьма существенного условия воздействия МД - пролонгированность в значительном промежутке времени. Поэтому в нормативных документах используется эмпирически рассчитанная величина - 0,07 Гр в сутки, а также 1 мГр в год (с помощью соответствующих коэффициентов они могут быть пересчитаны и в зивертах). Считается, что МД ниже указанных величин не представляют реальной угрозы для здоровья [6].

Изложенное показывает, что вопрос о количественных критериях позволивших бы четко определить величину МД ИИ пока не нашел однозначного решения и пока составляет предмет



дискуссий. При этом, наиболее четкой остается классификация доз ИИ, уже используемая при расчетах в клинической лучевой терапии и теории радиационной безопасности, согласно которой, основным показателем интенсивности биологического воздействия ИИ считается "мощность дозы ИИ" - dose rate (DR), выраженная в поглощенной дозе 1 Гр за 1 час экспозиции. В зависимости от величины этого показателя выделялись 3 группы источников - с высокой (high), средней (inter- medium) и низкой (low) мощностью генерируемых доз.

В современном варианте классификации выделяется 7 полигонов мощности дозы: 1) ультравысокая (UHDR) - более 1 тыс Гр/ч; 2) очень высокая (VHDR) - от 100 до 1 тыс Гр/ч; 3) высокая (HDR) - от 10 до 100 Гр/ч; 4) средняя (IRD)- от 1 до 10 Гр/ч; 5) низкая (LDR) - от 0,1 до 1 Гр/ч; 6) очень низкая (VLDR) - от 0,01 до 0,1 Гр/ч и 7) ультранизкая (ULDR) - менее 0,01 Гр/ч [8]. Очевидно, что МД ИИ наиболее близки дозы, продуцируемые при очень низкой мощности дозы и изучение биологических эффектов МД наиболее целесообразно проводить при такой мощности дозы ИИ. Что же касается ИИ с ультранизкой мощностью дозы, то высказано мнение о том, что при нагрузке меньше, чем 0,01 Гр/час надежно идентифицировать биологически значимые эффекты (кроме точечных мутаций) сегодня вряд ли удастся.

В заключение отметим, что в большинстве ныне проводимых экспериментальных исследований и, в том числе, с МД ИИ используют более простую систему оценки интенсивности облучения, принимая суммарную лучевую нагрузку менее 1 Гр за низкую, от 1 до 4 Гр - среднюю, от 4 до 6 Гр - высокую и более 6 Гр - очень высокую.

#### ЛИТЕРАТУРА

1.Барабой В.А. От Хиросимы до Чернобыля. Киев: Наукова думка, 1991, 128с.; 2.Ильин Л.А., Кириллов В.Ф., Коренков И.П. Радиационная гигиена. М.: Медицина, 1999, 384с.; 3.Основы медицинской радиобиологии //Под ред. И.Б.Ушакова. СПб.: Фолиант, 2004, 381с.; 4.Пивоваров Ю.П., Королик В.В., Зиневич В.С. Гигиена и основы экологии человека. Ростов-на-Дону: Феникс, 2002, с.136-147; 5.Семененко Т.А., Мамедов Г.М. - Экоэнергетика, 2008, №1, с.42-46; 6.Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004, 549с.; 7.Grover S., Kumar J. - Indian J. Radiol. Imag., 2002, v.12, p.21-32; 8.Hall E. - Int. J. Radiat. Biol., 1991, v.59, №3, p.595-610.

#### S u m m a r y

#### APPROACHES TO QUANTITATIVE ESTIMATION OF "LOW" DOSES OF IONIZING IRRADIATION ACTING TO HUMAN

*G.Mamedov*

The author considered significance of low doses of ionizing irradiation from technogenic sources as a potential pathogenic factor for humans and demonstrated main approaches for definitive determination of low doses of one.

\* \* \*

#### ÖN CƏBHƏ ZONASINDA YARALILARA İNFUZİON-TRANSFUZİON TERAPİYANIN APARILMASINA GÖSTƏRİŞ VƏ ONUN YERİNƏ YETİRİLMƏSİNİN BƏZİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

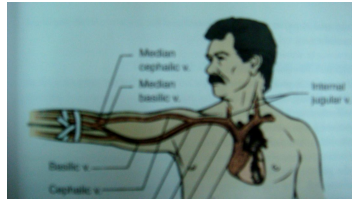
*Z.Ə.Salahov*

*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Müharibə şəraitində odlu silah yaralanmaları zamanı travmatik və hipovolemik şokun baş verməsi təbii haldır. Bu, ağrı faktoru və qanıtırmə ilə əlaqədardır. Ağrının aradan qaldırılması tədbirləri döyüş zonasında narkotik dərman maddələrinin yeridilməsindən, zədə nahiyəsinin hərəkətsizləşdirilməsindən, dövrən edən qanın həcmninin bərpası isə Tabor tibb məntəqəsində vena daxilinə maye köçürülməsindən başlayaraq, sonrakı yardım mərhələlərində daha da təkmilləşdirilməklə həyata keçirilir. Keçmiş müharibələrin və məhəlli hərbi münaqişələrin təcrübəsi göstərir ki, orta hesabla 500 ml qədər qanıtırməsi olan yaralılara təcili hallarda qan köçürülməsi, yaxud itirilmiş həcmnin bərpası nəzərdə tutulur.

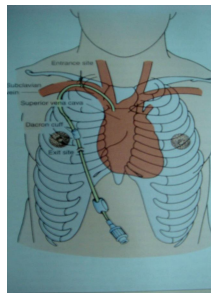
mur [1,2,3,4,9,10,13,14,16]. Çünki, belə hallarda kompensasiya orqanizmin daxili ehtiyatları hesabına baş verir. Qalan digər hallarda isə şəraitdən asılı olaraq, itirilmiş həcm orta hesabla 70-130% olmaqla bərpa olunmalıdır. Bu həcm bərpası Tabor Tibb Məntəqələrində kolloid və kristalloidlərin hesabına, Briqada Tibb Məntəqələrində, Əlahiddə Tibb Taborlarında və eləcə də Hərbi-Səhra Cərrahiyyəsi Hospitallarında qan və qanəvəzedicilərin hesabına yerinə yetirilməsi nəzərdə tutulur [5,7,8,11,15,18].

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Dövrən edən qanın həcmnin bərpası həm kəmiyyət və həm də keyfiyyət-cə yerinə yetirilməlidir. Birinci halda itirilmiş qanın həcmnin necə olur-olsun bərpası nəzərdə tutulur. Yəni bu həcm hansı yolla olursa-olsun, vaxt itirilmədən bərpa olunmalıdır. Lakin təkcə həcm bərpası (kəmiyyət göstəricisi kimi) bizi həmişə qane edə bilməz. Mayenin təkcə həcmindən əlavə bu həcmnin necə və hansı yolla bərpası da başlıca məsələlərdəndir. Bu, infuzion-transfuzion terapiyanın keyfiyyət göstəricisini təşkil edir. Məlum ədəbiyyat və müharibə zamanı əldə etdiyimiz təcrübə göstərir ki, orta ağırlıqlı yaralılarda itirilmiş qanın həcmnin periferik venoz yolla bərpası yaxşı nəticə verdiyi halda, ağır yaralılarda bu üsulla massiv infuzion-transfuzion terapiyanın həyata keçirilməsi ziyanlı və arzuolunmazdır. Çünki, kritik vəziyyətlərdə aşağı təzyiqli olan yaralı və xəstələrə qanın, yaxud kolloid və kristalloidlərin periferik venalardan yeridilməsi, həmin həcmnin ara toxumalarda sekvestrasiyasına səbəb olur. Yəni venaya yeridilmiş maye ürəyə çatmayaraq, periferiyada toplanıb qalır [6, 12,17]. Bu isə sağ mədəciyin işinin daha da çətinləməsinə gətirib çıxarır (şək.1).

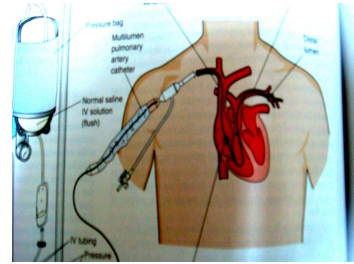


**Şək.1. Qanın yaxud mayelərin periferik venalardan opqanizmə yeridilməsinin sxematik təsviri**

Ona görə də ağır yaralılarda qan dövrənində itirilmiş həcm mərkəzi venoz yolla, yaxud intraarterial yolla bərpa olunmalıdır. Müasir tipli qanqörmə kateterlərinin (Kavofiks) Seldinger üsulu ilə körpücükaltı, bud, yaxud qalça venasına yeritməklə müalicədə daha yüksək keyfiyyət əldə etmək mümkündür. Bu yolla yeridilən maye periferik venalarda qalmayıb, birbaşa sağ qulaqcığa daxil olur (şək.2).



a)



b)

**Şək.2. Qanın yaxud mayelərin mərkəzi venalardan opqanizmə yeridilməsinin sxematik təsviri**

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Nəticə etibarilə infuzion-transfuzion terapiyanın zərərli nəticələri aradan qaldırılmaqla, ürəyin vurğu həcmnin artmasına, həyati vacib orqanların normal perfuziyasının təmin olunmasına, beləliklə yaralının şokdan çıxmasına nail olunur.

İnfuzion-transfuzion terapiyanın yerinə yetirilməsi zamanı həmçinin köçürüləcək mayenin volyumu (osmolyarlıq) dərəcəsinin də nəzərə alınması vacibdir. Belə ki, massiv qanıtirmələr zamanı ağır yaralılara aşağı osmolyarlı mayenin köçürülməsi nəinki müsbət nəticə vermir, bu, hətta ziyanlıdır. Çünki, aşağı volyumlu (aşağı osmolyarlı) mayenin orqanizmə yeridilməsi zamanı onun qan damarlarından interstisial toxumalara yayılmasına, toxumaların ödemləşməsinə gətirib çıxarır. Beləliklə, dövrən edən qanın həcmi azalır, şok daha da dərinləşir. Buna isə yol vermək olmaz. Bu kimi hallarda qan dövrənində normal həcm bərpası üçün yüksək volyumlu (yüksək osmolyarlı) maye, köçürülməsinə üstünlük verilməlidir. Yüksək volyumlu maye hətta interstisial toxumalardan mayenin yenidən qan damarlarına keçməsinə də imkan yaratdığı üçün, bu yolla dövrən edən qanın həcmnin bərpasına və xəstənin şokdan çıxmasına imkan yaranmış olur. Bu, həmçinin massiv infuziyalar nəticəsində baş vermiş ağciyər ödeminin profilaktikası üçün də eyni dərəcədə əhəmiyyətlidir.

Bu prinsipə yardımın bütün mərhələlərində əməl olunması nəzərdə tutulur. Qeyd etmək lazımdır ki, tabor tibb məntəqəsində mayenin mərkəzi venalardan, yaxud intraarterial yolla yeridilməsi imkanı

olmadığından, onun periferik toxumalarda sekvestrasiyasının qarşısının alınması məqsədilə burada ağır yaralılara aşağı volyumlu (osmolyarlı) mayelərin köçürülməsindən müəyyən qədər çəkinilməsi məsləhət görülür. Bu kimi hallarda (burada Tabor Tibb Məntəqəsində) yüksək volyumlu mayelərin köçürülməsinə üstünlük verilməsi daha yaxşı nəticə verə bilər. Briqada Tibb Məntəqəsi, yaxud Əlahiddə Tibb Taborlarında, eləcə də Hərbi-Səhra Cərrahiyyəsi Hospitallarında bu çətinlik bir növ aradan qaldırılmış olur. Çünki həmin hərbi tibb müəssisələrində mərkəzi venaların kateterizasiyası imkanı olduğundan, köşürülmüş mayenin periferiyada sekvestrasiyası qorxusu aradan qaldırılmış olur.

İnfuzion-transfuzion terapiyanın yerinə yetirilməsi zamanı yaralıların ağırlıq dərəcəsinin, yaralanmanın xarakterinin, mənşəyinin, qanıtirmənin həcmnin, nəzərə alınması ilə bərabər, həmçinin orqanizmin fiziki inkişaf qabiliyyətinin, ətraf mühitin iqlim və relyef xüsusiyyətinin də patoloji prosesin inkişafında əhəmiyyətinin geyd edilməsi vacibdir. Təcrübəmiz göstərir ki, müştərək və kombinə-şəkilli yaralanmalar arasında ağır yaralılar faiz hesabla üstünlük təşkil etmişdir. Həmçinin partlayış zədələnmələri də çoxkomponentli olduğundan bu növ yaralanmalar arasında da ağır yaralılar üstünlük təşkil etmişdir. 2 yeri güllə yaralanmaları tutmuş, sonra - adi qəlpə yaralanmaları müşahidə olunmuşdur.

Biz belə hesab edirik ki, itirilmiş qanın həcmnin bərpasında və şokun ağırlıq dərəcəsinin qiymətləndirilməsində orqanizmin fiziki hazırlıq qabiliyyətinin səviyyəsi ilə bərabər, ətraf mühitin iqlim və relyef xüsusiyyətləri də nəzərdə tutulmalıdır. Bu təkzibolunmaz bir faktdır ki, fiziki cəhətcə zəif inkişaf etmiş hərbi xidmətçilərdə yanaşı xəstəliklərin müşahidə olunma ehtimalı daha böyükdür. Bizim təcrübəmiz göstərir ki, yanaşı xəstəliyi olan şəxslər hətta adi yaralanmaları belə çətin keçirirlər. Tərəfimizdən Qarabağ müharibəsində yanaşı xəstəliklər aşkar edilmiş yaralılarda yaralanmanın gedişi müqayisəli şəkildə öyrənilməklə belə bir nəticəyə gəlinmişdir ki, yanaşı xəstəliklərin olması yaralanmaların müalicəsinə mənfi təsir göstərir. Bizim təcrübədə yanaşı xəstəliyi olmayan ağır yaralılarda fəsadlaşma halları 33,7%; ölüm halları 9,5% təşkil etdiyi halda, yanaşı xəstəliklər aşkarlanmış ağır yaralılar arasında bu göstəricilər müvafiq qaydada 41,6% və 12,0% olmuşdur.

İsti iqlim şəraitində, yaxud əlverişsiz relyef şəraitində hospitallara çatdırılmış yaralılar arasında da ağır yaralılar faiz hesabla üstünlük təşkil etmişdir. Bu, şəraitdən asılı olaraq, yaralıların hospitallara daha narahat vəziyyətdə çatdırılması və güclü tərləmə nəticəsində onlarda dövrən edən qanın həcmnin əlavə olaraq bir daha azalması ilə izah olunur. Apardığımız tədqiqat işləri bir daha bunu təsdiq edir: əlverişsiz iqlim şəraitində qızmar günlərdə yaralanmalar zamanı yaralılar arasında fəsadlaşmalar 13,5%; ölüm halları 4,5% təsadüf edildiyi halda, adi iqlim şəraitində bu göstəricilər eyni ağırlıqlı yaralanmalarda müvafiq qaydada 9,9% və 2,5% olmuşdur. Bu fakt isti günlərdə döyüşçülərin hələ yaralanmamışa qədər güclü tərləmə ilə əlaqədar hipivolemiya vəziyyətində olmaları ilə əlaqələndirilir. Axırıncı halda yaralılar hətta adi yaralanmalarda belə tezliklə şok vəziyyətinə düşürlər. Az miqdarda qanıtirmələr belə, klinik olaraq onların vəziyyətlərinin ağırlaşmasına gətirib çıxarır. Bütün bunlar müalicə prosesində nəzərə alınmalı, isti iqlimdə yaralanmalar zamanı yaralılara lazımı olduğundan daha çox (tər şəklində itirilmiş mayenin həcminə uyğun) maye köçürülməlidir.

Əlverişsiz relyef şəraitində də fəsadlaşma və ölüm halları adi halda olduğundan fərqlənmişdir. Əlverişsiz relyef şəraitində yaralanmalar zamanı fəsadlaşmalar 13,9%; ölüm halları 4,1% təsadüf etdiyi halda, adi relyef şəraitində bu göstəricilər 10,1% və 2,8% təşkil etmişdir. Bu, əlverişsiz relyef şəraitində yaralıların hospitallara daha narahat vəziyyətdə və nisbətən ləngimmiş şəkildə çatdırılması ilə əlaqələndirilir.

Ön cəbhə zonasında hərbi yaralanmalar zamanı yardımın keyfiyyətinin yaxşılaşdırılması, onun nəticələrinin proqnozlaşdırılması məqsədilə tərəfimizdən düstur hesablama üsulu verilmişdir:  $(S=HVT/Q)$  Burada S (severe) – yaralının ağırlıq dərəcəsi, H (heavy) – yaralanmanın ağırlıq dərəcəsi, V (volume) – itirilmiş qanın həcmi, T (time) – yaralının hospitala çatdırılma müddəti, Q (quality) – hospitalaqədərkə yardım mərhələsində həyata keçirilmiş yardımın keyfiyyətini göstərir. Düstur hesablama üsulu bizə yaralanmaların nəticələrinin proqnozlaşdırılmasına da imkan vermişdir. Bu yolla ağır yaralıları ümitsiz yaralılardan ayırmağa nail olunmuşdur. Belə ki, düstur hesablama üsulu ilə terminal vəziyyətdə hospitala daxil olmuş 481 yaralının 311 (68,81%) hemodinamikanın bərpa olunması və onların terminal vəziyyətdən çıxarılması bunu bir daha təsdiq edir. Yaralıların çeşidlənməsi zamanı belə yaralılar 5 çeşidləmə qrupundan 1 yaxud 2 qruplara daxil edilməklə, onlar intensiv terapiya bölməsinə keçirilmiş, yaxud təcili cərrahi əməliyyat üçün birbaşa əməliyyat otağına verilmişdir.

Yaralılara infuzion-transfuzion terapiyanın aparılması zamanı yaralanmanın ağırlıq dərəcəsi, xarakteri, mənşəyi ilə bərabər, yaralı orqanizmin fiziki hazırlıq qabiliyyəti (yanaşı xəstəliklər faktoru),

ətraf mühitin iqlim və relyef şəraiti də nəzərdə tutulmalıdır.

Yaralanma nəticəsində itirilmiş mayenin həcmninin bərpasında həm kəmiyyət, həm də keyfiyyət göstəriciləri əsas götürülməli, dövrən edən qanın həcmninin bərpasında köçürülmüş mayenin həcmindən əlavə, bu həcmnin necə və hansı yolla bərpası da nəzərdən qaçırılmamalıdır. Ağır yaralılara infuzion-transfuzion terapiya periferik venalardan deyil, mərkəzi venalardan, yaxud intraarterial yolla yerinə yetirilməlidir.

Massiv qanıtirmə və ağır şok vəziyyətində olan yaralılara infuzion-transfuzion terapiya zamanı onlara qan dövrəninin bərpasında yüksək volyumlu mayelərin köçürülməsinə üstünlük verilməlidir. Bu yolla daha yaxşı nəticələr əldə etmək mümkündür. Xüsusilə ağır yaralıların müalicəsində qan və qanəvəzedicilərin köçürülməsində mərkəzi venaların kateterizasiyasına, yaxud intraarterial metoda üstünlük verilməlidir.

## ƏDƏBİYYAT

- 1.Salahov Z.Ə. - Azərb. tibb j, Bakı, 1997, №4, s.6-9; 2.Salahov Z.Ə. – «Azərbaycanda tibb elmi və praktik səhiyyə-nin müasir nailiyyətləri» elmi əsərlər toplusu. Bakı, 2003, II cild, s.42-52; 3.Salahov Z.Ə. – «Azərbaycanda tibb elmi və praktik səhiyyənin müasir nailiyyətləri» elmi əsərlər toplusu. Bakı, 2005, I cild, s.179-185; 4.Брюсов П.Г. – Гема-тология и трансфузиология, 1986, №6, с.122-127; 5.Брюсов П.Г. - Гематология и трансфузиология, 1991, №2, с.8-13; 6.Butler F. - J. Trauma, 2003, v.54, p.52-53; 7.Choi P., Yip G., Cook D. – Crit. Care Med., 1999, v.27, p.200-210; 8.Dubick M., Atkins J. - J. Trauma, 2003, v.54, p.43-45; 9.Dutton R., Mackenzie C., Scalea T. - J Trauma, 2002, v.52, p.1141-1146; 10.Greaves I., Porter K., Revell M. - J R. Coll. Surg. Edinb., 2002, v.47, p.451-457; 11.Ledgerwood A., Lucas C. - J Trauma, 2003, v.54, p.68-74; 12.Lucas C., Ledgerwood A. - J Trauma, 2003, v.54, p.75-81; 13.Nishiyama T., Hanaoka K. - Can. J. Anaesth., 2000, v.47, №9, p.881-885; 14.Orlinsky M., Shoemaker W., Reid E. et al. - Surgical Clin. North. Am., 2001, v.81, p.1217-1262; 15.Pascual J., Khwaja K., Chaudhury P. et al. – J Trauma, 2003, v.54, p.133-140; 16.Pepe P., Mosesso V., Falk J. - Prehospital Emerg. Care, 2002, v.6, p.81-89; 17.Rhee P., Koustova E., Alam H. - J Trauma, 2003, v.54, p.52-62; 18.Walde C., Grady J., Cramer G. - J Trauma, 2003, v.54, p.144-148.

## S u m m a r y

### SOME PECULIARITIES OF INFUSION-TRANSFUSION THERAPY IN BATTLEFIELD AREAS AND METHODS OF THEIR IMPLEMENTATION

*Z.Salahov*

In treatment of wounded with severe hemorrhagic shock it is important to choose which fluids is better for treatment of severe shock and the patients in critical hypotensive state because of massive bleeding. Low osmolity fluids must not be recommended for such patients. Because hypoosmolar fluids is not kept in blood vessels for a long time, and they are shifting soon to interstitial tissues. In this situation best way to choose is to use hyperosmolar fluids. These types of fluids can give possibility to shift of deposited fluids from interstitial tissues to blood vessels and circulation. So, in battlefield areas functioning medical units as Brigade Medical Points, Independent Medical Batallions and Military Field Hospitals infusion-transfuzion therapy for treatment of wounded with severe traumatic shock and massive bleeding should begin from central lines, or from intraarterial approach. But in Batallion Medical Points because of no facility for central line approach, compulsory access to peripheral veins must be done. But in these situations medical staff must be careful for massive infusion of hyposmolar fluids. In this situation better to use hypertensive (hyperosmolar) fluids, than normal saline. It will prevent interstitial oedemas and right ventricular insufficiency of the heart. During infusion-transfuzion therapy it must be taken in consideration of not only severity and character of injury, but also climatic and relief conditions of battlefield areas. Because of bad climatic and relief condition increases shock and decreases volume of circulation in serious injured patients.

### HƏRBİ YARALANMALAR ZAMANI BÖYÜK HƏCMLİ REİNFUZİYALARIN ZƏRƏRLİ NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONUN ARADAN QALDIRILMASI YOLLARI

*Z.Ə.Salahov*

*Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Mühaibə şəraitində yaralanmalar zamanı itirilmiş hər damla qan belə nəzərə alınmalı, dövrən edən qanın həcmnin bərpası məqsədilə bütün tədbirlərdən maksimum istifadə olunmalıdır. Keçmiş müharibələr və müasir hərbi münaqişələr nəticəsində əldə edilmiş təcrübələr göstərir ki, müharibə şəraitində yaralıların müalicəsi prosesində ön cəbhə hospitallarının qan və qanəvəzedicilərlə optimal təminatı heç də həmişə mümkün olmur. Yaralılarda itirilmiş qanın həcmnin optimal bərpası məqsədilə Böyük Vətən müharibəsi illərində util (meyit) qanından geniş surətdə istifadə olunmuşdur [5]. Bununla bərabər yaralanmalar zamanı seroz boşluqlara toplanmış qanın konservləşdirilərək yenidən orqanizmə köçürülməsi (reinfuziyası) da ciddi yaralanmalar zamanı külli miqdarda döyüşçülərin həyatının xilas olunmasına imkan vermişdir. Reinfuziyanın yerinə yetirilməsi texniki cəhətcə bir o qədər çətinlik törətmir, bu zaman qan qrupunun və qanın uyğunluğunun yoxlanılmasına da ehtiyac qalmır. Həmçinin reinfuziya zamanı qanla yoluxan xəstəliklərlə (Qazanılmış İmmunodefisit Sindrom (QİDS), sifilis, malyariya və i.a.) yoluxma qorxusu da aradan qaldırılmış olur. Sadəcə olaraq reinfuziyanın yerinə yetirilməsi zamanı boşluqlu üzvlərin (mədə, bağırsaqlar, sidik kisəsi və i.a.) zədələnməsinə görə ehtiyatlı olunması tələb olunur. Lakin bütün bu müsbət tərəfləri ilə bərabər qanın reinfuziyasının çatışmayan cəhətləri də məlumdur. Bu, böyük həcmli reinfuziyalar zamanı qanın laxtalanma sistemində əmələ gələn pozğunluqlarla əlaqədardır [1,2,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13]. Çünki, boşluqlara toplanmış qan bir növ fibrinogenlərdən azad olunmuş qan hesab olunur və bunun müalicə praktikasında nəzərə alınması vacibdir.

**MATERIAL VƏ METODLAR.** Bizim təcrübəmizdə Qarabağ müharibəsində Ağdam-Füzuli istiqamətində gedən döyüşlərdə 1992/95 illərdə fəaliyyət göstərmiş N saylı hərbi səhra cərrahiyyəsi hospitalına daxil olmuş yaralıların 421 reinfuziya tətbiq olunmuşdur. Bunlardan 369 döş gəfəsi yaralanmalarına, 10 - torakoabdominal yaralanmalara, 42 - qarın yaralanmalarına aid olmuşdur. Yaralanmaların əksəri politravmatik və müstəqil zədələnmələrə aid olduğundan onlar ağır yaralılar qrupuna daxil edilmişlər. Döş qəfəsi yaralanmalarında reinfuziya bilavasitə plevra boşluğundakı drenaj borularından alınmış qanın, torakoabdominal yaralanmalarda, eləcə də qarın boşluğu və çanaq yaralanmalarında operativ müdaxilə zamanı boşluqlarda toplanmış qanın konservləşdirilərək yenidən orqanizmə köçürülməsindən ibarət olmuşdur. Boşluqlu üzvlərin (mədə, bağırsaqlar, sidik kisəsi və i.a.) zədələnməsi reinfuziyanın aparılmasına başlıca əks göstəriş sayılmışdır. Reinfuziyanın ümumi həcmi 200-250 ml 3-3,5 litrə qədər olmuş, istisna hallarda bu həcm 4-4,5 litrə çatdırılmışdır.

**NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ.** Aqır yaralılarda itirilmiş qanın həcmi nə qədər tez bərpa olunarsa, müalicənin nəticəsi də bir o qədər yaxşı olar. Hospitalda yaralılara infuzion-transfuzion terapiyanın keyfiyyətinin yaxşılaşdırılması məqsədilə döyüşçülər arasında donorluq təbliğatı geniş surətdə yerinə yetirilmiş, onlara donorluğun əhəmiyyəti, qanaxmalar zamanı ilk tibbi yardımın həyata keçirilməsi, donorluq məqsədilə qanverməyə göstəriş və əks-göstəriş barədə praktik məşğələlər aparılmış, yaxud mühazirələr oxunulmuşdur. Hərbi hissələrdə əsgərlərin qan qrupları təyin edilmiş, onlar donorluq və ilk tibbi yardıma aid yaddaş kitabçaları ilə təmin edilmişlər. Burada mənfi qan qrupu olan donorların qeydiyyatına xüsusi əhəmiyyət verilmişdir. Müəyyən situasiyalarda tibb işçiləri də öz qanlarını əsirgəməmişlər. Bundan əlavə tibb kadrları yaxın kəndlərdə mülki əhali arasında da dəfələrlə olmuş, könüllü donorların hesabına hospitalın qan ehtiyatı artırılmışdır.

Aqır yaralılara itirilmiş qanın bərpası mərkəzi venalardan, yaxud intraarterial yolla həyata keçirilməsinə üstünlük verilmişdir. Bu dövrən edən qanın normal həcmnin daha tez bərpa olunmasına şərait yaratmaq ilə qan dövrənində periferik müqavimətin də qarşısının alınmasına imkan vermişdir. Beləliklə, bu yolla baş verə biləcək sağ mədəcik çatmamazlığı və ağciyər ödeminin, eləcə də kəskin respirator distress sindromun qarşısının alınması tədbirləri yerinə yetirilmişdir. Yaralıların hərbi hospitallara kütləvi gəlişi zamanı qanın çatışmadığı hallarda (xüsusilə məfi rezuslu xəstələrdə) xəstənin öz qanının özünə köçürülməsi vəziyyətdən çıxış məqsədilə əvəzənməz müalicə metodu hesab edilmişdir.

Xüsusilə geniş həcmli reinfuziyalar zamanı qanın laxtalanma sistemində baş verə biləcək pozğunluq halları nəzərə alınmış, fibrinolitik qanaxmaların qarşısının alınması məqsədilə təzə sitrat qanı və dondurulmuş plazmadan da istifadə olunmuş, (16 halda) müsbət nəticə əldə edilmişdir. Müalicə prosesində plevra boşluğundan müəyyən vaxt ərzində xaric olmuş mayenin (qanın) həcmi ilə yanaşı yaralın hemodinamik stabilliyi də əsas götürülmüşdür. Konservativ tədbirlərin səmərə vermədiyi 21 halda (4,9%) torakotomiya həyata keçirilmiş, 6 halda ürəyin yaralanması, 15 halda ağ ciyərin və bronxların geniş yaralanması, 5 yaralıda qabırğaarası arteriyanın müstəqil zədələnməsi aşkar edilmiş, bütün hallarda zədələnmələrin nəticələrinin aradan qaldırılması üçün müvafiq operativ müdaxilələr həyata keçirilmişdir. Zədə nahiyəsinin tikilməsilə qanaxmanın və gərgin pnevmotoraksın qarşısı alınmışdır. 8 hal-

da ağciyərin yaraları tikilmiş, 3 halda lobektomiya, 2 halda bilobektomiya, 2 halda isə atipik seqmentektomiya əməliyyatları yerinə yetirilmiş, operativ müdaxilələr yaraların cərrahi işlənməsi ilə başa çatdırılmışdır. Yaralıların müalicəsi klinik və laborator məlumatlarının nəzarəti altında yerinə yetirilmişdir. Xəstələrin vəziyyətlərinin stabilləşməsində hemodinamik göstəricilərlə yanaşı, hemoqlobin, eritrositlərin sayı və hemotokritin normallaşması əsas götürülmüşdür.

Klinik müşahidə 1. M.S. (x/t 2492), 1975-ci il təvəllüdü, 04.07.1993-cü il tarixdə saat 14.40 radələrində yaralandıqdan 1 saat 15 dəqiqə sonra hospitala "Sağtərəfli torakoabdominal qəlpə yarası, III dərəcəli travmatik şok, davamedən daxili qanaxma" diaqnozu ilə daxil olmuşdur. Təcili olaraq sağ plevra boşluğu iki rezin boru ilə drenaj olunmuşdur. Plevra boşluğundan 550 ml qan və hava xaric olması aşkar edildi. Laparosentez borusundan qan xaric olduğu üçün laparotomiya həyata keçirildi. Qarın boşluğunda 1 litrə qədər qan vardır. Təftiş zamanı diafraqmanın və qara ciyərin sağ payının kənarı yaralanması aşkar olundu. Yaralar tikildi, qarın boşluğu drenaj olundu. Döş və qarın boşluğundan alınmış qan reinfuziya olundu. Operativ müdaxilədən sonrakı dövr yaralanmanın və həyata keçirilmiş operativ müdaxilənin ağırlıq dərəcəsinə uyğundur. Hemodinamik göstəricilər stabilləşdikdən sonra yaralanmanın 3 günü xəstə Bakı şəhərinə Mərkəzi Hərbi hospitala təxliyə olundu.

Klinik müşahidə 2. Haməlum əsgər (x/t 2573), 20.07.1993-cü il tarixdə 12.15 radələrində yaralanmadan 1 saat 45 d/qiq/sonra hərbi-səhra cərrahiyyəsi hospitalına "Sağtərəfli torakoabdominal güllə yarası, sağtərəfli hemopnevmotoraks, davamedən daxili qanaxma, III-IV dərəcəli travmatik şok" diaqnozu ilə daxil olmuşdur. Ümumi vəziyyəti son dərəcə ağırdır. Yaralı təcili olaraq cərrahi əməliyyat otağına gətirildi, sağ plevra boşluğu qəbul olunmuş qayda üzrə drenaj olundu. Palpator müayinədə qarın gərgindir. Sidik kisəsinə yeridilmiş kateterdən qanlı sidik xaric olur. Laparotomiya həyata keçirildi, təftiş zamanı diafraqmanın, qara ciyərin, sağ böyrəyin dağılmış yarası aşkar olundu. Plevra boşluğundan alınmış 800 ml və qarın boşluğundan alınmış 1300 ml qan reinfuziya olundu, qara ciyərin sağ payı atipik rezeksiya olundu, sağ böyrək çıxarıldı, diafraqmanın yarası tikildi, xolesistoma qoyuldu, omento-hepatopeksiya həyata keçirildi, qarın boşluğu yuyuldu və drenaj olundu. Cərrahi əməliyyatdan sonrakı dövr ağır keçmiş, xəstəyə əlavə olaraq 2 litr təzə konservləşdirilmiş qan köçürülmüşdür. Kompleks intensiv terapiyanın davam etdirilməsinə baxmayaraq, operativ müdaxilədən 7 saat sonra ölüm halı qeyd edilmiş, ölümün başlıca səbəbi ağır politravmatik zədələnmə ilə əlaqədar massiv qanıtirmə və ağır travmatik şok fonunda orqanizmdə baş vermiş geriyə dönməz proseslər, poliorqan çatmamazlıq olmuşdur.

Reinfuziyaların həyata keçirilməsi prosesində biz 5 halda fibrinolitik qanaxmaların olmasını qeydə almışıq ki, bunlardan 3-ü məhz daha böyük həcmdə (3-3,5 litrdən artıq) həyata keçirilmiş reinfuziyalar fonunda baş vermişdir. Bütün hallarda müvafiq tədbirlər yerinə yetirilmiş, xəstələrə əlavə olaraq təzə qan və dondurulmuş plazma köçürülmüşdür. 2 yaralıda yaralanma fonunda baş verən poliorqan çatmamazlıq nəticəsində ölüm halı qeyd edilmişdir.

Qanın reinfuziyasının həyata keçirilməsi müharibə zamanı ciddi hərbi yaralanmalar zamanı döyüşçülərin vəziyyətdən çıxmasına və hərbi hissələrin qan və qanəvəzedicilərə olan ehtiyacın gismən ödənilməsinə imkan verir. Texniki cəhətcə yerinə yetirilməsi asan olub, qanla yoluxa bilən xəstəliklərin baş verməsi təhlükəsindən azaddır. Bütün bu müsbət tərəflərinə baxmayaraq, reinfuziya olunan qan fibrinogenlərdən azad olduğu üçün qanaxma təhlükəsi verir və bunun praktikada nəzərə alınması vacibdir. Xüsusilə böyük həcmli reinfuziyalar zamanı təzə sitrat qanından və dondurulmuş plazmadan istifadə olunması fibrinolitik qanaxmaların qarşısının alınmasına imkan verir.

## ƏDƏBİYYAT

- 1.Salahov Z.Ə. – Azərb. tibb j, Bakı, 1997, №4, s.6–9;
- 2.Salahov Z.Ə. Qarabağ müharibəsində odlu silah yaralanmalarını zamanı ixtisaslı cərrahi yardımın təşkili, fəsadlaşmaların profilaktikası və müalicəsi. Bakı, 2001;
- 3.Немченко Н.С., Гончаров А.В., Борисов М.Б. - Вестник хирургии, 2001, №5, с.114-119;
- 4.Хрупкин В.И. - Вестник хирургии, 1998, №2, с.43-47;
- 5.Юдин С.С. Вопросы военно-полевой хирургии и переливание посмертной крови. М.: Медгиз, 1960;
- 6.Butler F. - J. Trauma, 2003, v.54, p.52-53;
- 7.Collins J., Murawski K., Shafer A. Massive Transfusion Surgery and Trauma. New-York: Liss, 1982;
- 8.Gando S., Nanzaki S., Kemmotsu O. - Annals of Surgery, 1999, v.229, №1, p.121-127;
- 9.Hewson J. - Can Anaesth Soc. J., 1985, v.32, p.239;
- 10.Ledgerwood A., Lucas C. - J Trauma, 2003, v.54, p.68-74;
- 11.Nishiyama T., Hanaoka K. - Can. J Anaesth., 2000, v.47, №9, p.881-885;
- 12.Philips T., Soulier G., Wilson R. - J Trauma, 1987, v.27, p.903-910;
- 13.Rutledge R., Sheldon G., Collins M. - Crit. Care clin., 1986, v.2, p.791-805;
- 14.Wilson R. – Surg. Rounds, 1981, v.4, p.47.

## S u m m a r y

## COMPLICATIONS OF LARGE VOLUME OF REINFUSIONS IN THE TREATMENT OF GUNSHOT INJURIES AND THEIR PREVENTIONS

Z.Salahov

In battle field injuries, for restoration of normal blood circulation is very important by reinfusion of deposited blood from the serous cavities. And latter is not so difficult for performing. In these cases there is no need of doing blood group, and crossmatchingç and there is no chance of acquiring blood transfusion infectionsç like HIV, hepatitis, syphylis, malaria and no chance of blood transfusion reactions. Only before reinfusion possibility of hollow viscus injury must be role out. While after reinfusion patients become hemodinamically stable, it indicates that result of reinfusion is satisfactory. But to attain hemodinamically stabilization of the patient, volume of reinfusion must not increase more than required. Generally in adult persons maximal volume of reinfusion must not be more than 3-3,5 liters in total. Other wise fibrinolytic bleeding and disseminated intravascular coagulation can be occurred. Any reinfusion procedures must be complete wit h fresh blood transfusion. In case of fibrinolytic bleeding transfusion of conserved blood and fresh frozen plasma transfusion is the treatment of choice. If it is possible 1000 units of antihemofilic factor (Factor VIII) should be used. In case of profuse bleeding from serous cavities, surgical intervention is mandatory. And also if there is more than 250-300 ml bleeding from pleural cavity, operative method of treatment is in first priority.

\* \* \*

## AZƏRBAYCANDA HEMATALOGİYAYA AİD ELMİ TİBBİ ƏDƏBİYYATIN NƏŞRİ VƏ BİBLİOQRAFİYASI HAQQINDA

A.B.Hacıyev, Y.U.Pirəliyeva

*B.Eyvazov ad. ET hematologiya və qanköçürmə İnstitutu, Azərbaycan Dövlət Respublika elmi tibb kitabxanası, Bakı ş.*

Hələ Midiya və Atropatena dövründən başlayaraq Azərbaycan loğmanları hər bir patoloji prosesi orqanizmdə olan şirələrin (qan, selik, sarı və qara öd) kəmiyyət və keyfiyyət baxımından dəyişdirilməsi ilə əlaqələndirirdilər. Eramızın III-IV əsrlərində yurdumuzun loğmanları qanı şəfa və sağlamlıq mənbəyi hesab edirdilər. Azərbaycan təbibisi Mahmud ibn İlyas «Müxtə-sər tibb» əsərində orqanizmin həyat fəaliyyətində qanın fizioloji əhəmiyyəti haqqında məlumat vermişdir [8].

Hematalogiya və transfuziologiya Azərbaycanda bir mütəşəkkil elm kimi inkişafı XX əsrin 20-ci illərindən sonrakı dövrə təsadüf edir [2].

Ölkəmizdə qanköçürmənin 70 ildən çox tarixi vardır. Bizim ölkəmizdə qan ilk dəfə olaraq 1927-ci ildə malyariya mənsəli kəskin anemiyası olan xəstəyə köçürülmüşdür hemotransfuziya uğurla başa çatmış xəstə tezliklə tam sağalaraq xəstəxanadan buraxılmışdır [4]. 1931-ci il aprel ayında Qırmızı Aypara cəmiyyətinin Mərkəzi Komitəsi Bakı şəhər Semaşko adına xəstəxanada qanköçürmə kabinetini təşkil edir [2].

Azərbaycanda qan köçürmənin banilərindən olan F.Ə. Əfəndiyev 30-cu illərin sonlarında dünyada ilk dəfə yeni qan stabilizatoru kimi kalsium xloru təklif etmişdir [2].

Azərbaycan alimləri yeni doğulmuşların hemolitik xəstəliyini profilaktikasına aid məsələlərə xüsusi diqqət yetirmişlər. Belə ki, 1958-ci ildə ilk dəfə olaraq F.M.Əlizadə hamilə qadınların desensibilizasiyası üçün plazmaferez təklif etmişdir [2].

60-cı illərdə T.Q.Qayıbov qanvermə və qanköçürmədən sonra karbohidrat və zülal mübadiləsini, Q.Ə.Hüseynov qanköçürmənin böyrəküstü vəzi qabığına göstərdiyi təsiri eksperiment-də öyrənmişlər [2].

Hematalogiya sahəsində talassemiya, hemoqlobinopatiya, leykoz, hemostazın patologiyası problemləri də müxtəlif ailələrin əməyi nəticəsində tədqiqat işlərində öz həllini tapmışdır [2].

Ümumiyyətlə, hematalogiya sahəsində tədqiqatlar 4 istiqamətdə aparılmışdır: irsi və qazanılmış anemiyalar və enzimopatiyalar, hemoblastozlar, hemostazın patologiyası, immunohematologiya [2].

Sadalanan tədqiqatlardan və onlarla adını çəkdiyimiz tədqiqatlardan məlum olur ki, Azər-baycan alimlərinin transfuziologiya və hematologiyanın inkişafında xüsusi əməyi olumşdur. Ma-hiyyətlər etibarilə məhz Azərbaycanda ilk dəfə olaraq qanın konsevləşdirilməsi metodu həyata ke-çirilmişdir [4].

Ölkəmizdə hematologiya və qan köçürmə sahəsində əldə edilən nailiyyətləri və bu istiqamətdə uğurla fəaliyyət göstərən alim- mütəxəssislərin siyahısı çox genişdir. Bu da həmin elm sahəsində yetərincə layiqli kadrların yetişdirilməsindən xəbər verir. Bu və ya digər nailiyyətlərin əldə edilməsi üçün informasiya xidmətinin yaxşı təşkil edilməsi və informasiyanın mütəşəkkil, operativ şəkildə çatdırılması ən vacib şərtlərdəndir. Xüsusilə yaşadığımız informasiya əsrində informasiyanı toplanması, emal olunması, mühafizəsi və ictimai istifadəsinin təşkili qlobal bir məsələ kimi qarşımızda durmaqdadır. Buna səbəb istər ölkəmiz daxilində, istərsə də dünya miqyasında informasiya massivinin fasiləsiz olaraq sürətlə artması və dayanmadan yayılmasıdır.

Əgər bu gün bəşəriyyətin malik olduğu informasiya ehtiyatlarının həcmi vizuallaşdır-saq, onda bu zaman onların həcmi 37 mlrd DVD-disk və ya yerdən günəşə qədər 12 sütun Ki-tabdan ibarət olar [9]. Bu isə bir daha dünya informasiya massivinin nəhəngliyini sübut edir.

Belə bir dövrdə hər bir dövlət kimi bizim Respublikamızın da qarşısında bu informasiya massivinə qoşulmaq, milli elmimizə xas olan yenilikləri, kəşf və ixtiraları vaxtında ölkə və dün-ya alimlərinə çatdırmaqdan ibarətdir.

Informasiyanın ictimai istifadəsi üçün yeni tətbiq olunan informasiya texnologiyaları ilə ya-naşı, əlbəttə ki, kitabların, xüsusilə müəyyən elm sahəsinə, eləcə də hematologiya və transfuzio-logiyaya dair çap edilən elmi və tədris ədəbiyyatının rolu əvəzsizdir.

Nəşr - müstəqil poliqrafik tərtibata malik, redaksiya-nəşriyyat emalından keçmiş, nəşr mə-lumatlarına malik və özündə əks etdirən informasiyanı yaymaq üçün nəzərdə tutulan çap əsəri-dir [7].

Kitab tarixinin öyrənilməsi ölkədə elmin tarixinin öyrənilməsi deməkdir. Hər bir çap əsəri həmin xalqın malik olduğu elmi dəyərləri, onun həcmi və məzmunu, həmin xalqın maraq dai-rəsini, bununla da sosial-iqtisadi vəziyyətinin öyrənməsinə gətirib çıxarır.

Bu tədqiqat işinin məqsədi də Azərbaycanda hematologiya və qan köçürmə sahəsində nəşr olunan iri miqyaslı elmi monoqrafiya, dərslik və dərs vəsaitlərinin tədqiqindən ibarətdir. Mo-noqrafiya - bir və ya bir neçə müəllif tərəfindən hərtərəfli və tam öyrənilmiş hər hansı bir elmi problemi əks etdirən kitab və ya broşur formalı çap əsəridir. Dərsliklər isə elm və mədəniyyət-də əldə edilmiş nailiyyətlər səviyyəsində müəyyən bir sahə üzrə sistemləşdirilmiş biliklərdən ibarət çap əsəridir [6].

Azərbaycanda hematologiya və qan köçürməyə dair nəşrlərin bibliografiyası bir qədər pə-rakəndə halda olduğu üçün nəşrləri müxtəlif mövzu, şəxsi, retrospektiv bibliografik vəsaitlərin, Respublikanın iri miqyaslı tibb kitabxanalarının kitabxana-bibliografiya ehtiyatlarının tədqiqi nəticəsində əldə etmək mümkün olmuşdur. Aşağıda hematologiya sahəsində çap olunmuş elmi monoqrafiyaların və dərsliklərin siyahısı verilmişdir [1,3]:

1. Hüseynov B.Ə., Əhmədov B.M. Qanın ultrabənövşəyəli şüalarla ekstrakorpolar şüalandırıl-masının praktiki tətbiqində rolu. - Bakı: Təbib, 1999, 215 s.
2. Qasımov H. Qanalma. Bakı: Azərənəşr, 1979, 60 s.
3. Qasımov H., Hüseynov K. Qan preparatları və onları əvəz edən məhlullar. Bakı, 1971, 40 s.
4. Qayıbov T. Qan köçürmə və sulu karbon mübadiləsi. Bakı: Azərənəşr, 1966, 140s.
5. Məmmədhasənov R.M., Nəsibov Ə.İ., Baxşiyev Ş.H., Nəcəyev A.B., Əliyeva T.T. Laborator müayinələr və onların klinik əhəmiyyəti. Bakı: Şur, 2008, 367 s.
6. Musayev Ə. Qan və onun əhəmiyyəti. Bakı: Azərənəşr, 1964, 82 s.
7. Əfəndiyev A.M., Əyyubov A.Ə., Qarayev A.N. Qanın klinik biokimyası. Bakı, 2005, 99 s.
8. Rüstəmov R., Şazbazov Ş. Hamiləliyin trombozlarla ağırlaşmalarının diaqnostikası, müalicəsi və profilaktikası. Bakı: Avropa nəşr., 2007, 174 s.
9. Rüstəmov R., Şirinov R. Zəmanəmizin ən qorxulu xəstəliyi. Bakı, 1963.
10. Rüstəmov R. Qanaxmalar və trombozlar. Bakı: Kövsər, 2007, 358 s.
11. Рзаев И.М., Закирджаяв Д.Д. Антитромботическая терапия. Методика, ошибка и осложне-ния. Баку: Азернешр, 1979, 176 с.
12. Абдуллаев Г. Гемофилия (патогенез, клиника и лечение). Баку: Азернешр, 1973, 243 с.
13. Абдуллаев М.М. Вопросы свертывания крови в норме и патологии. Баку: Азернешр, 1967, 200 с.



14. Ахундова А.М. Талассемия. На широкий круг врачей - гематологов, терапевтов и педиатров. Баку: Азернешр, 1972, 128 с.
15. Гасанов З.В., Исмаилова Х.И., Рагимов Л.Ш. Как правильно подготовиться к лабораторным исследованиям (общие принципы). Баку, 2007, 50 с.
16. Гусейнов Г.А. Современные аспекты переливания крови. Баку: Азернешр, 1969, 175 с.
17. Гусейнов И.С. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Медицина, 1971, 176 с.
18. Гусман С.М. Морфология крови и костномозговое кроветворение при раке желудка. Баку, 1943, 73 с.
19. Джамалов Ф.Г. Состояние некоторых тромбогенных факторов крови и их прогностическое значение у больных диабетической ангиопатией. Баку: Элм, 1990, 140 с.
20. Керимов А.А. Аутоиммунная гемолитическая анемия. Баку: Шуша, 1999, 135 с.
21. Кулиев Ш. Проблемы свертывания крови в онкологии. Баку: Азернешр, 1979, 193 с.
22. Мамедов Я.Д. Свертываемость крови и лимфы, ее коррекция при тромбозе. Баку: Азернешр, 1985, 232 с.
23. Сеидова Н.М. Карбоангидраза крови при воспалительных заболеваниях женских половых органов. Баку: Азернешр, 1966, 180 с.
24. Musayev S.K., Məmmədova F.A. Leykozlar. Bakı: Pedaqogika, 2003, 248 s.

Tədqiqatlardan məlum olur ki, hematologiya və transfuziologiya sahəsində müxtəlif möv-zulu, həcmli elmi məqalələrlə yanaşı bir sıra elmi monoqrafiya, dərslik və dərs vəsaitləri də nəşr edilmişdir. Lakin əldə etdiyimiz mənbələrə əsasən qeyd etmək olar ki, bu istiqamətdə ÖL-kəməzdə nəşr edilən kitabların həcmi o qədər də böyük deyildir. Xüsusilə dərsliklərin sayı çox azdır. Qeyd etmək lazımdır ki, ölkədə transfuziologiya elminin inkişafı üçün təklif edilən maddə-lərdən biri də məhz bu istiqamətdə yeni-yeni dərsliklər, dərs vəsaitləri, metodiki vəsaitlərin ya-zılmasından ibarətdir [5].

Aparduğumuz araşdırmalar gələcəkdə davam etdiriləcək daha geniş tədqiqat işlərinə zəmin yaradır. Biz əminik ki, bu istiqamətdə tədqiqatlar genişləndikcə hematologiya və transfuziologiya sahəsində nəşr olunan bir çox başqa elmi monoqrafiya, dərslik və dərs vəsaitləri də üzə çıxacaq və layiqincə qiymətləndiriləcək. Çünki Azərbaycanın bu sahədə çalışan alim-həkimləri nə-inki milli elmimizə, hətta dünyaya elminə böyük töhfələr bəxş etmişlər. Ümid edirik ki, hematolo-giya və transfuziologiya sahəsində qələmə alınan Milli nəşrlərimizin sayı getdikcə daha da artacaqdır. Çünki bizim respublikada bu işin uğurlu həlli üçün möhkəm bir zəmin yaradılmış və in-di də qorunub saxlanılmaqdadır.

#### **ƏDƏBİYYAT**

1. Birillik Azərbaycan kitabıyyatı. Bakı, 1961-1980;
2. Kerimov A.Ə. - Azərb. tibb jurnalı, 1999, №2, s.41-43;
3. Здраво-охранение Азербайджана. Баку: Азерб. Гос. Изд.-во, 1970, т.3, 300с.;
4. Керимов А., Асадов Ч.Д. – Мат-лы 1 респ. Научн.-практ. конф. по службе крови. Баку, 1996, с.8-12;
5. Керимов А.А., Кадымова Э.А., Асадов Ч.Д. – Мат-лы 1 респ. научн.-практ. конф. по службе крови. Баку, 1996, с.17-21;
6. Книговедение. Энциклопедический словарь. М.: Советская энциклопедия, 661с.;
7. Уваренко А.Р., Литкевич О.Н., Коблянский В.И. и др. Научная медицинская информация в документальных потоках. М.: Здоровье, 1988, 164с.;
8. Эфендиев И.К. История медицины в Азербайджане. Баку, 1964, 250с.;
9. Шрайбер Я.Л. – Научные и технические библиотеки, 2008, №1, с.7-44.

#### **S u m m a r y**

#### **ABOUT PUBLISHING AND BIBLIOGRAPHY OF SCIENTIFIC MEDICAL LITERATURE OF HEMATOLOGY IN AZERBAIJAN**

*A.Hajiyev, Y.Piraliyeva*

The authors analyzed library data concerning education and scientific literature dedicated to problems of hematology has been written by Azerbaijan scientist and briefly characterized these issues. There were described features of information society and the role of it in increasing of hematology literature. There were analyzed the concept of scientific monographs and tutorials.

**REDAKTORA MƏKTUBLAR – LETTERS TO EDITOR – ПИСЬМА РЕДАКТОРУ**

**IMMUNOLOGIC ASPECTS OF OVARIAN CANCER DIAGNOSTICS**

The aim of our investigation was the definition of immunohistochemical phenotype of the ovarian cancer. The work is based on the analyse of the results of clinical research and treatment of 275 patients suffered from the ovarian cancer and who are taken treatment in city oncologic dispensary named after A.T.Abbasov from 1997 up to 2007. According to the stages of diseases the patients were divided in the following way: I-st stage 56 (20,3%), 2-nd stage 75(27,3%), 3-rd stage 87 (31,6%), 4-th stage 56 (20,3%). Anatomically in the great majority of cases there has been prevailed adenocarcinoma of various degrees of differentiation. So high differentiated adenocarcinoma composed 134 (48,7%), moderate differentiation - 83 (30,1%), low differentiated - 51 (18,5%). Besides standard tissue investigation the expelled specimens of all the patients had been undergone to immunohistochemical investigation which included the investigations of tissues marker expression: neoplastic antigen CA-125, K-67, TNF $\alpha$ , IL-2 and also its receptors (CD-25).

Analyse of wide spectrum of ovarian cancer biomarkers results as follows: the high level of expression has been observed in tumorous CA-125 (81%), K-67 (78%), TNF (80%), IL-2 (76%).

**SH.K.KAFAROVA**

*Azerbaijani medical university, Baku*

\* \* \*

**SEROLOGIC MARKER OF HUMAN LYMPHOTROPIC VIRAL INFECTIONS AMONG PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

Human lymphotropic retroviruses have been firstly isolated and identified about three decades ago. Primarily they were taken into account as oncogenic viruses, but now it is known the 1-st type of these viruses has carcinogenic activity only. Besides it was cleared out that both retroviruses are directly associated with several neurologic disorders and other diseases including polymyositis, synovitis etc. On the base of these findings hypothesis about possible participation of human retroviruses in etiology and natural history of rheumatoid arthritis (RA) is seen realistic enough. For checking above mentioned probability we decided to serologically examine blood serums of RA patients (who permanently live in Azerbaijan) for determination specific markers of infections caused by human lymphotropic viruses for evaluation of its spreading degree among RA patients.

202 serum specimens of RA patients and 80 healthy persons were serologically tested with the help of ELISA for detecting antibodies to antigens of both types of human lymphotropic viruses. Assays were carried out with application commercial diagnostic kits.

Results obtained show that 2 (1,0%) of tested serums of RA patients contained such antibodies. In the same time none of all serums of healthy persons contained these antibodies. But in the moment of investigation performed we had no any other data reflected spreading human retroviruses among healthy adult population of our country. This fact did not permit us to compare frequency of those antibodies among RA and healthy persons. That is why we concluded that human retroviral infections occurred among RA patient rare enough and perhaps did not play real role in etiology of this disease.

**S.A.KURBANOVA, M.K.MAMEDOV**

*Azerbaijani medical university,  
National center of oncology, Baku*

\* \* \*

## **PREVALENCE IMMUNOPATHOLOGICAL SYNDROMES AMONG PREGNANT WOMEN WITH INFLAMMATORY GUM DISEASES**

Under supervision there were 46 pregnant women, suffering inflammatory gum diseases (IGD), at the age from 18 till 36 years. Pregnant women were surveyed in I trimester of pregnancy (8-12 weeks) and consisted on the account on a residence in female consultations of №2 and №8 of Baku. As a result of the analysis immunological cards-questionnaires and on the basis clinic-anamnestic data, supervision over pregnant women have been revealed three immunologic syndrome: infectious, allergic and autoimmune. It is established, that a leading syndrome of immune insufficiency among pregnant women is: an infectious syndrome - at 14 patients (37%), on the second place allergic - at 10 patients (26%), on the third - autoimmune syndrome at 8 patients (21%), the combination of two and more immunological syndromes is revealed at 6 patients (16%), at 8 patients was not defined clinical immunologic syndromes. At detailed studying of an infectious syndrome it is revealed, that among its clinical displays at pregnant women prevail: frequent acute respiratory viral infection, on the second place - SMV and Herpes simplex, inflammatory diseases of ENT-organs and urinogenital system further follow. Frequency of distribution hereditary compromised at all pregnant women as its presence in a family can indirectly specify on иммунопатологическое a condition surveyed is studied, makes 12 patients (31%).

*O.S.SEIDBEKOV, D.G.GAFAROVA, M.A.MAMEDOVA*  
*Azerbaijan State Institute of Doctor`s Improvement named after A.Aliyev*

\* \* \*

## **OPPORTUNISTIC AND NON-OPPORTUNISTIC INFECTIONS AND MALIGNANT TUMORS AMONG HIV-INFECTED INHABITANTS OF THE AZERBAIJAN**

The communication contains the data reflected spreading of most important secondary infections caused with hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), herpes simplex viruses (HSV), mycobacteria tuberculosis (MBT), Treponema pallida (TrP), Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii and Candida ssp. and malignant tumors, registered among HIV-infected persons permanently living in the Azerbaijan Republic.

Up to the end of 2007 in Azerbaijan 1320 HIV-infected citizens of the country including 294 AIDS patients were registered. Among all HIV-infected persons and AIDS patients there were persons infected with: HCV - 58,0%, HBV - 10,2%, TrP - 8,2%, MBT - 14,7% persons. From all these persons 43,7% of them had secondary mono-infections caused with: HCV - 36,8%, HBV - 1,3%, MBT - 4,3% and TrP - 1,3%. Besides there were 18,6% cases when mixt-infections were caused with 2 agents: HBV & HCV - 6,4%, HBV & TrP - 0,4%, HBV & MBT - 0,2%, HCV & TrP - 4,0%, HCV & MBT - 7,3% and TrP & MBT - 0,2%. Mixt-infections caused with 3 agents were registered in 3,1% persons: HBV, HCV & TrP - 0,7%, HBV, HCV & MBT - 1,1% and HCV, TrP & MBT - 1,4%. Mixt-infections caused with all 4 agents were registered at 0,2% persons only. From all AIDS patients with clinically manifested AIDS 40,5% of them had signs of infections caused with Candida, 7,5% - had skin and mucosal damages caused with HSV, 1,0% - had lung pneumocystosis and 0,7% toxoplasmosis. Besides 0,7% patients had Kapozi's sarcoma, 0,7% - lymphomas and 0,7% condilomas.

Thus among HIV-infected citizens of Azerbaijan there were 65,6% persons with secondary infections, including 21,9% persons with mixt-infections. Frequency of malignant tumors registration was 2,1% only.

*A.A.KADYIROVA, M.K.MAMEDOV*  
*AIDS control center, National center of oncology, Baku*

## **LOCAL TREATMENT OF ORAL CAVITY'S MUCOUS MEMBRANE INFLAMMATORY-DESTRUCTIVE DISEASES WITH SOLCOSERYL DENTAL ADHESIVE PASTE**

Inflammatory-destructive diseases of an oral cavity's mucous membrane are accompanied by the pain symptom and often do not recover for a long time. Used for local treatment of these diseases medical products usually has good anesthetizing, anti-inflammatory and healing effects, however they do not possess adhesive property. In this connection there is no prolonged protection of the damaged surface against adverse external influences. Besides they demand often application within day.

Taking into account pathogenesis of inflammatory-destructive processes: microcirculation infringement, damage of a vascular walls, development of inflammatory infiltration, hypostasis, clinical manifestation of disease and also the complaint of patients for acute pain, we use in local treatment Solcoseryl dental adhesive paste (SDAP), manufactured by "Valeant Pharmaceuticals" (Switzerland).

Clinical investigation of SDAP have carried out in comparison with two other medical products which are widely used in treatment of inflammatory-destructive diseases of a mucous membrane of the oral cavity and a painful symptom - Indomethacine and Mefenat ointments. Results of the carried out researches have shown, that at use of SDAP the healing effect was observed at 95% of patients. Due to contained superficial anesthetic, in 1-3 minutes the pain was disappear and mentioned effect kept for 3-5 hours. Use of a preparation 2-3 times allowed achieving full anesthesia within all day. SDAP also protected a mucous membrane from irritating action of food due to formation of a protective surface. Use of SDAP did not cause any side-effects.

The comparative research of three preparations used in treatment of diseases of a mucous membrane of oral cavity has established that SDAP promoted faster healing, has much more analgesic effect and also adhesive properties in comparison with Indomethacine and Mefenat ointments. The received data allow recommending SDAP as a preparation of a choice at treatment of diseases of an oral cavity's mucous membrane of various etiologies.

**D.K. HAJIYEV**  
*Azerbaijani medical university, Baku*

## MÜHAZİRƏLƏR – LECTURES – ЛЕКЦИИ

### ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: РАЗВИТИЕ, ПРИНЦИПЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*М.К. Мамедов*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Согласно единодушному мнению большинства исследователей, основы лекарственного лечения больных злокачественными опухолями (ЗО) были заложены 70 лет назад, когда в 1939 г. американский хирург Чарльз Хьюгинс с успехом применил эстрогены для лечения рака простаты. За разработку метода, впоследствии названного "гормонотерапией ЗО", в 1966 г. он был удостоен Нобелевской премии - эта премия до сих остается единственной, присужденной за исследования по лечению ЗО.

К этому надо добавить, что вскоре после наблюдений Хьюгинса три группы исследователей (руководимые Ф.Доутери, Дж.Уайтом и Э.Кэнделлом) за период 1943-1946 гг. показали, что кортикостероидные гормоны, способные угнетать пролиферацию лимфоидных клеток, пригодны для лечения некоторых онкогематологических заболеваний.

Однако, широкое и научно обоснованное применение гормонов в качестве средства для лечения больных ЗО началось лишь в 70-е гг. XX в. после выяснения биохимических механизмов воздействия различных гормонов и их антагонистов на жизнедеятельность нормальных и опухолевых клеток (ОК).

Основой для формирования концепции о принципиальной возможности лекарственной терапии ЗО препаратами, специально предназначенными для этой цели, послужило исследование американских фармакологов Луиса Гудмена и Альфреда Джилмена. Исходя из данных времен первой мировой войны о способности иприта угнетать кроветворную систему, они в 1942 г. установили, что некоторые из его производных оказывают выраженное цитостатическое воздействие на лимфоидную ткань, а введение этих веществ мышам с перевитой лимфомой приводило к уничтожению ОК и обеспечивало излечение животных.

Уже в 1946 г. Джилмен совместно с Ф.Филлипсом сообщили об успешном использовании двух азотистых производных иприта (бэтахлорэтиламинов) для лечения больных ходжкинской лимфомой и некоторыми хроническими лейкозами - через 2 года одно из них нашло применение в клинической онкологии под названием "эмбихина", став первым химиотерапевтическим лекарственным средством для лечения онкологических заболеваний, впоследствии отнесенным к группе "алкилирующих" противоопухолевых препаратов.

В 1945 г. американец Р.Льюинсон, взяв за основу опубликованное еще в 1918 г. сообщение Ж.Мэсона о способности некоторых дрожжевых экстрактов тормозить рост химически индуцированных ЗО и повторив его опыты, установил, что это действие связано с фолиевой кислотой. Продолжая эти исследования, С.Фарбер в 1948 г. показал, что один из функциональных антагонистов фолиевой кислоты (аминоптерин) способен обеспечить хороший терапевтический эффект у детей, больных острыми лейкозами. В том же году американцы Дж. Хитчингс и Г.Эллиот установили, что для лечения лейкоза могут использоваться вещества, тормозящие синтез нуклеиновых кислот.

Изыскания в этом направлении вскоре привели их к заключению о возможности использования в онкогематологической клинике 6-меркаптопурина, ставшего первым представителем группы "антиметаболитных" противоопухолевых препаратов.

Таким образом, к концу 40-х гг. XX в. была доказана принципиальная возможность лечения больных ЗО с помощью веществ с особой химической структурой - в этот период в литературе все чаще стали появляться термин "противоопухолевые препараты" (ПОП) и словосочетание "химиотерапия рака".

Первые успехи в лечении больных ЗО и лейкозами побудили ученых к интенсивному поиску новых ПОП. Такие исследования стали систематически проводиться в США, Великобритании, Японии, бывшем СССР и ряде других стран. Необходимо особо отметить, что повышению эффективности этих изысканий, во многом, способствовало и то, что к этому времени сформировалась близкая к современной методология экспериментальной химиотерапии ЗО и, в частности, расширение практики использования в указанных целях линейных мышей и стандартных штаммов перевиваемых ЗО.

За сравнительно короткий период было создано около двух десятков ПОП, нашедших применение в онкологии, некоторые из которых используются до сих пор. Среди них назовем синтезированные в разных странах: метатрексат (1949), новэмбихин (1950), актиномицин С (1952), милеран, сарколизин и тиофосфамид (1953), актиномицин D (1954), митомицин (1956), 5-фторурацил (1957), циклофосфамид (1958) и производные нитрозометилмочевины (1959) и др. За этот же период были получены ПОП из растительных источников: колхамин (1954), подофиллин (1956), винбластин (1958) и винкристин (1960).

Следующее десятилетие также оказалось достаточно плодотворным. Были получены винкристин (1960), оливомицин (1962), проспидин (1964) и фторафур (1966). В 1967 г. американец Б.Розенберг обнаружил противоопухолевую активность у некоторых органических соединений, содержащих платину - некоторые из них до сих пор успешно используются в клинической онкологии.

В самом начале 70-х гг. итальянские исследователи на основе доксорубина получили высокоэффективный ПОП, названный "адриамицином" - позднее он и его структурно-функциональные аналоги были объединены в группу антрициклиновых антибиотиков. Последние до сих пор остаются одними из самых эффективных ПОП и составляют важнейший компонент большинства современных программ химиотерапии целого ряда ЗО и лейкозов.

Сегодня считается, что создание именно адриамицина, отличающегося очень высокой противоопухолевой активностью, стало одним из тех достижений, благодаря которым лекарственная терапия из разряда методов, дополняющих хирургическое лечение и лучевую терапию (ЛТ), уже в конце 70-х гг. XX в. перешла в разряд самостоятельного метода лечения онкологических заболеваний. К этому времени сформировался целый класс ПОП, включающий в себя более 30 наименований и постоянно пополняемый новыми препаратами.

Дальнейшее интенсивное развитие именно этого направления в лекарственном лечении онкологических заболеваний, получившего название "химиотерапии злокачественных опухолей" (ХТ), приведшее к созданию целого ряда новых ПОП (уже в конце прошлого столетия их число достигало сотни), обеспечило коренное изменение возможностей консервативного лечения в онкологии.

Необходимо отметить, что на середину 70-х гг. XX в. пришлось и начало развития второго важного и, как оказалось, весьма перспективного направления лекарственной терапии ЗО, ныне известного как "иммунотерапия онкологических заболеваний". Появление этого направления стало результатом, с одной стороны, успехов, достигнутых в области изучения защитной роли иммунной системы при ЗО и открытия в конце 40-х гг. минувшего века опухолевых антигенов, отсутствующих в клетках нормальных тканей, а с другой стороны, интенсивного развития "неинфекционной" иммунологии.

В 60-е гг. были предприняты попытки стимулировать иммунитет у онкологических больных с помощью бактериальных антигенов. Позднее с этой же целью стали использоваться появившиеся лекарственные препараты, обладающие иммуномодулирующей активностью. Существенный вклад в развитие этих подходов внес французский онколог Жорж Матэ, а позднее и американец Стив Розенберг.

В конце 70-х гг. XX в. были получены первые положительные результаты применения препаратов натурального интерферона, а в 80-е гг. в онкологии стали применяться препараты рекомбинантного альфа-интерферона. В дальнейшем с этой же целью начали использоваться препараты на основе цитокинов, а с середины 90-х гг. прошлого века - препараты на основе моноклональных антител к антигенам ОК.

Очевидно, что все упомянутые выше направления консервативной терапии онкологических заболеваний базируются на единой идеологии, в основе которой лежит то, что причиной всех онкологических

заболеваний является появление в организме безудержно размножающихся и распространяющихся в нем ОК. Все методы лечения ЗО служат одной цели - полностью удалить ОК из организма или их разрушить или, по крайней мере, предотвратить возможность их размножения в организме. Это положение в свое время было четко сформулировано одним из основоположников онкологии Н.Н.Петровым: "Рак целиком заключается в раковых клетках; удалить или сжечь их без остатка - значит вылечить больного". Поэтому методы лечения ЗО объединяются под названием "каузальной терапии" (от лат. *causa* - причина).

Необходимо отметить, что по мере совершенствования методов лечения онкологических заболеваний и повышения их эффективности изменялось и содержание лежащей в их основе научной доктрины. Так, на смену еще полвека назад положительно решенного вопроса о принципиальной возможности лечения онкологических заболеваний, вообще, на повестку был поставлен вопрос о возможности полного излечения больных от рака и задача по дальнейшему повышению эффективности лечения онкологических заболеваний.

В процессе обширных научных исследований было установлено, что одним из перспективных путей решения этой задачи является повышение интенсивности терапевтических воздействий на ОК, поскольку эффективность ХТ - от доз вводимых ПОП. Однако, развитию этого пути препятствуют, с одной стороны, ограниченность диапазона переносимости пациентами ПОП, неизбежно оказывающих побочное токсическое влияние на их организм, а с другой стороны, наличие у многих больных ЗО различной интеркуррентной патологии, представленной предшествовавшими появлению опухолей или присоединившимися к основной болезни клинически манифестными или остающимися субклиническими, длительно текущими, соматическими и хроническими инфекционными заболеваниями.

Недостаточная широта диапазона переносимости каузальной терапии больными лимитирует объем и интенсивность противоопухолевой терапии, а наличие же интеркуррентной патологии также может стать причиной ограничения интенсивности лечения, а также изначальных противопоказаний к ее проведению. Между тем, любые ограничения возможностей адекватного лечения отрицательно сказываются на эволюции онкологических заболеваний и их прогнозе.

Клиническая значимость этих обстоятельств еще более четверти века назад поставила задачу по разработке подходов и изысканию средств, способных повысить переносимость пациентами ХТ и ослабить негативные последствия наличия у них сопутствующей патологии. В процессе разработки таких подходов сформировалось самостоятельное направление лечения онкологических заболеваний, получившее название "поддерживающей терапии" (*supportive therapy*).

Таким образом, современная доктрина клинической онкологии о необходимости радикального лечения онкологических заболеваний на основе рационального и комплексного использования всех методов и средств дополнена положениями о важном значении, с одной стороны, последовательного расширения диапазона переносимости пациентами терапевтических воздействий, а с другой стороны, повышения эффективности методов лечения сопутствующей патологии и профилактики или, по крайней мере, ослабления ее возможного влияния на организм больных и/или течение онкологических заболеваний.

Учитывая особенности проблематики, рассматриваемой в настоящей лекции и наличие обширной информации по практическому применению методов консервативного лечения онкологических заболеваний во многих ранее изданных источниках, ниже мы остановимся лишь на самых важных теоретических основах применения этих методов.

**ХИМИОТЕРАПИЯ.** Основу ХТ составляет целенаправленное применение ПОП с целью уничтожить или, по меньшей мере, затормозить пролиферацию ОК и ослабить их жизнеспособность. При этом, ПОП, в зависимости от особенностей механизма действия (или источников получения и других свойств), условно объединяются в ряд групп.

Алкилирующие препараты обладают способностью формировать алкилы (свободно-радикальные вещества), которые действуют на молекулы ДНК ОК и замещают в них одни химические группы другими. Это приводит к таким изменениям первичной структуры ДНК (мутациям), которые препятствуют ее репликации и транскрипции и инициируют гибель клеток. К ним относятся препараты хлорэтиламинов, производные нитрозомочевины, а также комплексные соединения платины.

Антиметаболитные препараты, либо будучи сходными по химической структуре с естественными интермедиатами обмена нуклеиновых кислот (метаболитами), конкурентно замещая их в структуре соответствующих нуклеиновых кислот, включаются (интеркалируют) в состав полинуклеотидных цепей в процессе биосинтеза последних, либо нарушают функцию ферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, и посредством этих механизмов нарушают клеточное деление и приводят клетку к гибели. К ним относятся структурные аналоги пиримидиновых и пуриновых оснований и нуклеозидов, функциональные антагонисты фолиевой кислоты и некоторые другие.

Препараты растительного происхождения в настоящее время представлены тремя основными группами: алкалоиды безвременника (колхамин или омаин), алкалоиды барвинка розового (винкрестин и винбластин), синтетические аналоги эпиподофиллотоксинов (этопозид, тенипозид) и ферментный препарат L-аспарагиназа. Большие перспективы связываются с дальнейшим использованием ПОП раститель-

ного происхождения из группы таксанов (паклитаксел, полученный в конце 80-х гг. XX в. из тихоокеанского тиса, и доцетаксел, синтезированный на основе алкалоида, выделенного из европейского тисса), а также из группы камптотецинов (иринотекан и топотекан, полученные из растения *Camptotheca acuminata*).

Действие противоопухолевых лекарственных средств растительного происхождения связано, главным образом, с подавлением ими процессов митоза. Так, наиболее важным в механизме действия винка-алкалоидов и таксанов является взаимодействие с тубулином - белком микротрубочек, образующих митотическое "веретено", формируемое в процессе деления клеток. Другие растительные ПОП (камптотецины и подофиллотоксины) играют роль ингибиторов топоизомераз ДНК, обеспечивающих ее транскрипцию. L-аспарагиназа, разрушая аминокислоту - аспарагин опухолевых клеток, лишает последних этого важного субстрата, необходимого для их пролиферации.

Противоопухолевые антибиотики представлены несколькими группами: антрациклины, актиномицины, ауреоломицины, флеомицины и др.

Различные группы антибиотиков характеризуются разными механизмами действия, среди которых можно назвать изменение первичной (интеркаляция) и вторичной (денатурация) структуры нуклеиновых кислот, ингибирование процесса транскрипции (изменение активности полимераз и нарушение элонгации и-РНК), генерацию свободных токсических радикалов, воздействие на мембраны клеток и др. Некоторые из антибиотиков обладают механизмом действия, сходным с таковым у алкилирующих препаратов.

Применение гормональных препаратов для лечения онкологических больных составляет основное содержание гормонотерапии, на которой мы остановимся ниже.

Препараты из группы модификаторов биологических реакций отличаются способностью модифицировать реакции организма на ЗО и, в том числе, в направлении получения терапевтического эффекта. Они используются, в основном, для иммунотерапии онкологических больных и поддерживающей терапии, однако, некоторые из них могут рассматриваться как ПОП. Так, относящиеся к этой группе препараты интерферонов (ИФН), наряду со способностью активизировать факторы иммунной защиты организма, тормозят процессы транскрипции и биосинтез белков в ОК.

Помимо приведенного подразделения на группы, противоопухолевые препараты могут классифицироваться по преимущественному влиянию на те или иные фазы клеточного цикла. Выделяют фазоспецифические препараты, которые действуют лишь на определенные фазы цикла, и фазонеспецифические препараты, проявляющие действие одновременно в разных фазах цикла деления ОК.

Поскольку в популяции клеток ЗО в любой момент времени имеются клетки, находящиеся в различных фазах клеточного цикла, целесообразно одновременное (или с коротким интервалом) использование цитостатиков с различным механизмом действия. Именно этот подход лежит в основе современной полихимиотерапии ЗО, которая исходит из того, что нарушения различных биохимических процессов в опухоли уменьшают шансы на выживание резистентных клонов ОК.

Одной из важных в ХТ остается проблема резистентности ЗО к ПОП. Первичная (естественная) резистентность или изначально низкая чувствительность ОК к ХТ предопределяется либо особенностями этих клеток, либо низким содержанием в опухолевой ткани быстро пролиферирующих клеток, являющихся основной "мишенью" для цитостатиков (клетки, временно не пролиферирующие и завершившие дифференцировку и утратившие способность к делению, практически, не чувствительны к ХТ).

Вероятно, что именно это обстоятельство предопределяет большую чувствительность к ХТ опухолей малых размеров, отличающихся высоким содержанием пролиферирующих клеток и, напротив, большую резистентность к ХТ больших ЗО, в которых таких клеток меньше.

Первичная резистентность к ХТ относительна и может быть преодолена путем создания новых ПОП и посредством модифицирующего воздействия на ЗО, способного увеличить в ней долю пролиферирующих клеток.

Вторичная (приобретенная) резистентность, выступая как одно из осложнений ХТ, по существу, является проявлением биологической приспособляемости ОК к воздействию цитостатических препаратов, позволяющим им выживать на фоне ХТ.

Причины формирования вторичной резистентности к ПОП выяснены не полностью. Наиболее вероятной из них является естественный отбор клонов ОК, обладающих способностью синтезировать адаптивные ферменты, влияющие на процесс биохимической активации цитостатиков в организме, а также межклеточный обмен генами, детерминирующими множественную лекарственную резистентность. На значение последнего процесса косвенно указывает нередкое развитие перекрестной резистентности к ПОП, которые больному не вводились. Возможно также, что резистентность формируется из-за ухудшения васкуляризации ЗО и снижения концентрации цитостатиков в опухолевой ткани, а также другие причины. Наилучшим способом предупреждения возникновения адаптивной устойчивости считается первичное введение высоких доз ПОП.

Не менее важной является и проблема недостаточной избирательности действия ПОП, из-за которой введение их в достаточных в терапевтическом отношении дозах, наряду с лечебным воздействием, почти всегда приводит к развитию скрытых или видимых повреждений нормальных тканей и систем, проявляющихся в форме комплекса побочных эффектов и рассматриваемых как прямые осложнения.

Побочные эффекты ХТ, чаще всего, связаны с повреждающим влиянием ПОП на быстро пролиферирующие популяции нормальных клеток (костного мозга, лимфоидной ткани, органов желудочно-кишечного тракта и эндокринных желез) и проявляются в форме развития соответствующей вторичной патологии. Это обстоятельство предопределяет принципиальную ограниченность терапевтических возможностей ХТ и неизбежность развития осложнений при ее проведении и демонстрирует важность усилий по профилактике осложнений ХТ и совершенствованию методов борьбы с ними.

Одним из путей в этом направлении следует считать рациональную комбинацию ПОП с различными механизмами действия и с различной токсичностью. Этот подход во многих случаях позволяет суммировать их противоопухолевое действие без ощутимого увеличения токсических проявлений.

Самостоятельное значение среди осложнений ХТ имеет угнетение иммунной системы, с которым прямо сопряжены снижение противоинфекционной устойчивости и угнетение противоопухолевой резистентности. Угнетение первой ведет к повышению риска присоединения вторичных инфекций, а снижение второй не только создает для ОК более благоприятные условия для размножения и распространения, но и повышает вероятность развития вторичных лейкозов и метакронного действия вторичных ЗО.

К настоящему времени сформулированы основные принципы рационального выбора цитостатиков для ХТ. Важнейшими из них считаются: 1) необходимость учета противоопухолевого "спектра", основных механизмов действия (и органотропности) и типичных токсических эффектов используемых ПОП; 2) применение высоких разовых доз препаратов через большие интервалы времени, необходимые для восстановления гомеостатических сдвигов, обусловленных токсичностью ПОП; 3) рациональное использование методов и средств поддерживающей терапии и 4) применение ХТ в качестве одного из компонентов комплексного лечения и на определенных этапах заболевания, например, в форме адьювантной ХТ, проводимой после хирургической операции или неоадьювантной ХТ, осуществляемой до хирургического вмешательства.

**ГОРМОНОТЕРАПИЯ.** В основе общей концепции гормонотерапии онкологических заболеваний (ГТ) лежат представления о роли гормонов: 1) в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки клеток и их апоптотической гибели; 2) в обеспечении сохранения признаков полового диморфизма организмов и 3) в патогенезе онкологических заболеваний. При этом, лечебное действие гормонов при онкологических заболеваниях может быть как прямым, так и опосредованным, причем, разные гормоны реализуют свое действие по-разному.

При прямом пути гормоны взаимодействуют с соответствующими рецепторами, что, в итоге, становится причиной изменения интенсивности процессов синтеза нуклеиновых кислот и белков. Так, пептидные гормоны гипофиза связываются с мембранными рецепторами и активизируют пролиферацию клеток. Стероидные гормоны, реагируя с внутрицитоплазматическими рецепторами, напротив, чаще всего, угнетают пролиферативные процессы. Очевидно, что условием реализации таких эффектов является наличие в клетках соответствующих рецепторов гормонов, количество которых в клетке предопределяет степень гормоночувствительности (гормонозависимости) этих клеток.

Вариантом воздействия на ОК по прямому пути является использование конкуренции за связывание с соответствующими рецепторами между гормонами и их структурными аналогами, не обладающими биологической активностью т.е., антагонистами гормонов.

Механизмы реализации терапевтического действия гормонов по опосредованному пути более сложны. Они могут быть представлены: 1) воздействием на продукцию гуморальных (аутокринных и паракринных) факторов роста; 2) воздействием на гипоталамус и через него на интенсивность продукции его гормонов, регулирующих продукцию гормонов гипофиза; 3) воздействиями, приводящими к изменению гормонального гомеостаза в организме путем подавления образования или ускорения химического разрушения гормонов, способных стимулировать пролиферацию клеток гормонозависимых ЗО и, в том числе, посредством влияния на метаболические пути синтеза гормонов и их катаболизма или же посредством их функциональной инактивации и некоторыми другими.

Для демонстрации этих путей ниже кратко охарактеризуем важнейшие механизмы терапевтического действия основных гормонов, используемых в лечении онкологических заболеваний.

Глюкокортикоидные гормоны, способные тормозить пролиферацию клеток гормоночувствительных тканей и индуцировать инволюцию лимфоидных (но не миелоидных) элементов кроветворной ткани (путем торможения процессов перехода клеток из фазы G<sub>0</sub> в фазу G<sub>1</sub> и из фазы G<sub>1</sub> в фазу S клеточного цикла, а также активации апоптоза лимфоидных клеток), нашли применение при лечении лейкозов, лимфом и при раке молочной железы, матки и предстательной железы.

Тиреоидные гормоны ингибируют продукцию тиреоидстимулирующего гормона и таким путем подавляют развитие рака щитовидной железы.



Противоопухолевый эффект андрогенов обусловлен либо их влиянием на функцию гипофиза, либо прямым воздействием на опухолевые клетки. Эстрогены через гипоталамус угнетают продукцию тестостерона (при раке предстательной железы) и изменяют "ответ" на действие пролактина (при раке молочной железы).

Отметим, что в настоящее время при ГТ рака предстательной и молочной желез вместо андрогенов и эстрогенов обычно используются не обладающие побочными эффектами вирилизации и феминизации препараты антигормонов (антиэстрогенов и антиандрогенов), а также ингибиторы ароматазы и суперагонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона гипофиза.

Антигормоны блокируют рецепторы соответствующих гормонов, препятствуя активации промоторов генов, инициирующих пролиферацию. Современные препараты ингибиторов ароматазы инактивируют фермент ароматазу, отвечающего за превращение андростендиона в эстрон, а затем в эстрадиол, снижая уровень эстрогенов в крови и не влияя, при этом, на синтез прогестинов и кортикостероидов. Суперагонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона тормозят продукцию этого и фолликуллостимулирующего гормонов и таким путем подавляют образование андрогенов или эстрогенов.

Противоопухолевое действие прогестинов (гестагенов), вероятно, обусловлено их влиянием на клеточные рецепторы, способствующим ускорению процесса дифференцировки клеток.

Сегодня в онкологии наряду с "чистыми" гормонами используются, так называемые, гормоноцитостатические препараты, обладающие как прямым цитостатическим, так гормональным действием.

И, наконец, нашли применение гормональные препараты, способные индуцировать или тормозить те или иные обменные процессы и, воздействуя на различные функции организма, усиливать его противоопухолевую резистентность и/или ослаблять метаболические последствия системного действия ЗО и способствовать ликвидации или снижения выраженности ряда проявлений заболевания.

Итак, из изложенного выше становится ясным, что современная ГТ довольно обширная область лекарственного лечения онкологических заболеваний, развивающаяся на основе углубления представлений не только о биохимических механизмах воздействия гормонов, но и о тонких патогенетических механизмах опухолевого роста и взаимодействия опухоли и организма.

Будучи основана на дополнительном введении в организм одних гормонов и/или химическом или функциональном "выключении" из системы эндокринной регуляции других гормонов, ГТ вместе с другими лечебными средствами позволяет значительно снизить темпы роста и распространения опухолей и, тем самым, добиться требуемого терапевтического эффекта. Это позволяет считать ГТ важной областью лекарственного лечения онкологических заболеваний.

В то же время, как известно, любые воздействия, прямо затрагивающие эндокринную систему, всегда сопряжены с риском грубого нарушения весьма лабильного гормонального равновесия, способного приводить к развитию непрогнозируемых регуляторных эффектов и, в том числе, к негативным для пациента последствиям.

Поэтому важными условиями успешного применения гормональных препаратов считаются: 1) корректное определение показаний к их назначению у каждого больного и их объективное обоснование и, главное, определение степени экспрессии соответствующих рецепторов гормонов в клетках опухоли-мишени; 2) тщательное сопоставление ожидаемого от их введения эффекта с возможными побочными действиями этих препаратов или иными клинически значимыми последствиями, сопряженными с применением ГТ и 3) осуществление в процессе проведения ГТ постоянного мониторинга терапевтической эффективности терапии.

**ИММУНОТЕРАПИЯ.** Идеологическая основа разработки методов иммунной терапии (ИТ) сложилась в процессе накопления фактов, указывающих на способность иммунной системы формировать комплекс защитных реакций, направленных против ОК и противодействующих росту ЗО и ее распространению по организму.

Методы ИТ развивались в 2 направлениях: 1) стимуляция противоопухолевого иммунитета (ПОИ), опосредуемого антителами к антигенам ОК и 2) стимуляция иммунологической реактивности, не связанной с антигенами ОК, т.е. по существу, естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР).

Развитие 1-го направления - "специфической ИТ" началось с попыток применения для этой цели противоопухолевых "вакцин" - препаратов, полученных путем иммунизации животных антигенами ЗО человека. Но испытанные в разное время ауто- и гетерологические вакцины, изготовленные из лизированных или живых ОК, равно как из ксеногенно гетерогенизированных различными вирусами ОК (для усиления их антигенных свойств), ожидаемого терапевтического эффекта не дали.

Реальные успехи в развитии этого направления были достигнуты лишь в середине 90-х гг. прошлого века, когда удалось получить моноклональные антитела к антигенам, ассоциированным с некоторыми ЗО и к кластерам дифференцировки клеток ряда гистогенетически однородных ЗО. Эти антитела, будучи введены в организм больного, селективно связываются с названными антигенами ОК, превращая их в избирательные "мишени", атакуемые цитотоксическими иммунными клетками.

На основе этой технологии уже получен ряд применяемых в клинике лекарственных препаратов и, в частности, мабтера (на основе антител к кластеру CD20 В-лимфоцитов), используемая при лечении неходжкинских лимфом, и герцептин (на основе антител к рецептору эпидермального фактора роста HER2, экспрессирующемуся на клетках рака молочной железы и толстой кишки), нашедший применение в лечении соответствующих заболеваний.

Второе направление, известное как "неспецифическая ИТ", начало интенсивно развиваться после получения в самом начале 70-х гг. XX в. первых обнадеживающих результатов применения для стимуляции ПОИ онкологических больных противотуберкулезной вакцины БЦЖ. Согласно этим данным, введение БЦЖ больным меланомой обеспечило замедление прогрессии этого заболевания как на начальных стадиях, так и при наличии отдаленных метастазов. Аналогичные данные были получены и при использовании БЦЖ при лечении больных с начальными стадиями рака легкого, молочной железы и других опухолей.

В этой связи было высказано мнение о том, что БЦЖ, будучи иммунологическим адьювантом, способна стимулировать иммунный ответ к широкому спектру антигенов и, в том числе, опухолевых. Это указывало на то, что полученный при применении БЦЖ противоопухолевый эффект неспецифичен и является одним из побочных проявлений реакции гиперчувствительности замедленного типа.

В то же время, вскоре было доказано, что использование БЦЖ в качестве средства неспецифической ИТ далеко не во всех случаях приводило к ожидаемому результату. Более того, оказалось, что в целом ряде случаев вакцинация приводила к усилению опухолевого роста, ускорению процесса метастазирования и ухудшению прогноза онкологических заболеваний.

В конце 70-х гг. XX в. началось исследование возможностей использования в онкологической клинике нескольких типов иммуномодулирующих препаратов и, в том числе, левамизола (декариса), препаратов, полученных из тимуса и некоторых других веществ, способных активизировать функционирование отдельных элементов иммунной системы. Опыт, накопленный в ходе этих исследований, позволил оценить клиническое значение данных препаратов.

В частности, в большинстве наблюдений, в которых были использованы разные иммуномодулирующие препараты, было установлено, что в силу наличия у онкологических больных множественных иммунорегуляторных дефектов, затрагивающих, практически, все звенья иммунной системы и по-разному выраженных у разных больных, спектр эффектов, обусловленных действием различных иммуномодуляторов, может быть довольно широким. При этом, конечные результаты иммуностропного их действия, во многом, зависят не только от свойств и активности иммуномодулятора, их доз, режимов и продолжительности ИТ, а также особенностей онкологического заболевания и степени распространенности опухолевого процесса, но и, в первую очередь, от индивидуальных особенностей функционального состояния иммунной системы организма больных и, в частности, от его HLA-принадлежности и степени его иммунокомпromетации.

Поэтому результаты ИТ не всегда предсказуемы и она может приводить как к торможению роста ЗО и развитию терапевтического эффекта, так и из-за резкого нарушения физиологического баланса иммунорегуляторных клеток вызывать стимуляцию опухолевого роста и ускорение прогрессирования заболевания.

С учетом этих обстоятельств, уже к середине 80-х гг. прошлого века сложилось представление об ограниченных терапевтических возможностях использования иммуномодулирующих препаратов в клинической онкологии. Стало очевидным, что из-за плейотропности их действия и сложности с их помощью обеспечить селективную стимуляцию лишь определенных звеньев иммунной системы, без воздействия на ее другие звенья, целесообразно назначать их, в основном, в малых дозах и короткими курсами и лишь на относительно ранних стадиях опухолевого процесса и в сочетании с другими методами лечения. Это и определило их сохранившееся до сих пор место в лечении онкологических заболеваний.

Более того, было установлено, что поиск новых иммуномодулирующих препаратов и их эффективное применение возможны только с учетом важнейших патогенетических механизмов, лежащих в основе иммунологических нарушений, формирующихся у онкологических больных, а определение показаний к проведению ИТ должно осуществляться для каждого больного индивидуально и на основе результатов его всестороннего иммунологического и биохимического обследования.

Наконец, с середины 80-х гг. XX в. началось интенсивное развитие двух, как оказалось, перспективных направлений ИТ больных ЗО, основанных на успехах, достигнутых в области изучения роли отдельных субпопуляций лимфоцитов в формировании иммунообусловленных механизмов противоопухолевой защиты организма.

Первое направление начало развиваться после доказательства к концу 70-х гг. XX в. исключительного значения в противоопухолевой защите механизмов ЕПР и непосредственного участия в них естественных киллерных клеток. Поскольку важнейшими регуляторами активности последних оказались ИФН, было начато клиническое использование препаратов ИФН, а также препаратов интерфероногенов (супер-

индукторов ИФН) в качестве средства для стимуляции ЕПР. Выяснилось также, что с этой же целью может использоваться препарат интерлейкина-2 (ИЛ-2).

Второе направление было связано с открытием важной роли цитотоксических Т-лимфоцитов в формировании антиген-зависимых реакций ПОИ и возможности стимулирования их активности путем обработки их ИЛ-2. Позднее выяснилось, что аналогичный эффект может быть получен при введении ИЛ-2 в организм. Это послужило теоретической основой для начала использования в онкологии сначала препаратов ИЛ-2, а впоследствии и других цитокинов (цитокиновая ИТ).

**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ.** Расширение масштабов применения высокодозной ХТ, проведение которой почти во всех случаях сопровождалось развитием выраженных, нередко тяжелых, проявлений побочного токсического действия ПОП, потребовало разработки методов и изыскания средств для профилактики этих проявлений и их лечения. В итоге уже к началу 80-х гг. XX в. сформировалось самостоятельное и быстро развивающееся направление лекарственного лечения больных ЗО, названное "поддерживающей терапией" (ПТ).

Первоначально целью ПТ считалось повышение переносимости больными ХТ и, соответственно, обеспечение возможности введения им ПОП в дозах, необходимых для получения высокого терапевтического эффекта. Однако, в дальнейшем ПТ стала рассматриваться как неотъемлемый компонент консервативного лечения онкологических больных.

Сегодня основу ПТ составляет рациональное использование комплекса терапевтических подходов и средств, направленных, в основном, на восстановление изменений гомеостаза (обусловленных как применением средств каузальной терапии, так и самим онкологическим заболеванием), или, по меньшей мере, на минимизацию тех последствий гомеостатических сдвигов, которые отрицательно влияют на "качество жизни" онкологических больных.

Под категорией "нормальное качество жизни" принято понимать "тот уровень здоровья пациента, который позволяет ему физически и психологически ощущать комфортность пребывания в обычных для него условиях и отражает его способность самостоятельно, без посторонней помощи, полностью удовлетворять весь спектр своих физиологических, социальных и других потребностей и вести привычный активный образ жизни". Для оценки уровня качества жизни Д.Карновский еще в 1948 г. предложил шкалу критериев, характеризующих состояние пациентов. Позднее на ее основе были разработаны системы более точных критериев и соответствующие анкеты-опросники, позволяющие объективно оценивать качество жизни онкологических больных.

Как известно, в организме больных ЗО имеется целый ряд гомеостатических сдвигов, прямо или косвенно обусловленных самим заболеванием и его осложнениями, а в части случаев, преморбидной и интеркуррентной патологией. В ситуациях, когда они подвергаются длительному противоопухолевому лечению, эти сдвиги, так или иначе, суммируются и потенцируются с побочными эффектами терапии, приводя к еще более выраженным изменениям показателей метаболического гомеостаза и значительному снижению качества жизни больных.

Итак, основу ПТ составляют патогенетически обоснованные усилия по устранению или, по крайней мере, ослаблению последствий гомеостатических сдвигов в организме, обусловленных как развитием в нем ЗО, так и применением лечебных средств, действующих на эту ЗО. В силу этого, ПТ следует относить к компонентам патогенетической и, частично, симптоматической фармакотерапии больных ЗО, призванных восстановить и усилить адаптационный потенциал их организма и, соответственно, уменьшить их тягостные ощущения и, в итоге, повысить качество их жизни.

Учитывая, что перечень всех показаний к проведению ПТ достаточно велик, ниже мы приведем лишь перечень ее важнейших направлений. Таковыми являются: 1) лечение болевого синдрома; 2) лечение анорексии и тошнотно-рвотного синдрома; 3) коррекция проявления дистрофического синдрома (снижения массы тела, гипотрофии мышц, гиперкальциемия, нарушений водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия); 4) лечение проявлений миелодепрессивного синдрома (анемии, лейкоцитопении, тромбоцитопении); 5) лечение вторичных бактериальных и вирусных инфекций; 6) лечение гемодинамических и волевых нарушений; 7) лечение проявления органной и тканевой токсичности лекарственных препаратов (гепатотоксичности, нефротоксичности, нейротоксичности, кардиотоксичности и др.); 8) лечение эндотоксикозов; 9) лечение поздних лучевых реакций и 10) коррекция психологического дисадаптоза.

ПТ больных ЗО носит многокомпонентный характер и ее корректное проведение требует от врача глубоких знаний не только общей патофизиологии онкологических заболеваний и патогенеза регулируемых гомеостатических сдвигов и возможных механизмов их сопряжения между собой, но и ключевых положений интенсивной терапии и ряда других отраслей клинической медицины.

Кроме того, поскольку число лекарственных препаратов, используемых для ПТ, достаточно велико и постоянно пополняется все новыми и современными типами лекарственных препаратов (и в том числе, с узко селективной активностью), залогом ее успешного проведения является наличие у врача знаний о механизмах их действия и возможных побочных эффектах.

В частности, за последние 25 лет при проведении ПТ, помимо традиционно применяемых в общей и интенсивной терапии анальгетиков, антибиотиков и других лекарственных препаратов, нашли применение и специфические для онкологической клиники лекарственные препараты, позволяющие эффективно осуществлять коррекцию соответствующих нарушений, регулярно развивающихся у больных ЗО.

Среди них в первую очередь, следует упомянуть: новые антиэметические препараты, эффективно купирующие проявления тошнотно-рвотного синдрома; анаболические препараты, позволяющие бороться с анорексией и тормозить развитие полисистемно-дистрофического синдрома; препараты эритропоэтина, успешно применяемые для лечения анемий; препараты тромбопоэтина, позволяющие бороться с тромбоцитопенией, препараты колониестимулирующих факторов (G-CSF и GM-CSF), позволяющие быстро коррегировать лейкоцитопению и предотвращать ее последствия и, в том числе, развитие фебрильной нейтропении; гистопротекторные препараты, позволяющие ослаблять селективно-токсическое действие цитостатических препаратов и ЛТ на отдельные ткани и органы, а также препараты, активно стимулирующие репаративные процессы, гормональные препараты с широким спектром функциональной активности и др.

Следует отметить, что значение ПТ в общем комплексе лечебных мероприятий в онкологической клинике все более возрастает и ее совершенствованию уделяется все больше внимания. Широкое использование при ее проведении биотехнологических лекарственных препаратов, с помощью которых удается решать основные клинические задачи ПТ, объясняет то обстоятельство, что финансовые затраты на ее осуществление в несколько раз превышают стоимость "чисто" противоопухолевого лечения.

Завершая краткий обзор методов лечения онкологических больных, не трудно придти к заключению о том, что каждый из этих методов обладает своими достоинствами и недостатками. Использовать преимущества одних и ослабить недостатки других методов и, соответственно, повысить эффективность лечения онкологических больных позволяет принцип рационального одновременного или последовательного использования комбинации двух методов (комбинированное лечение) или трех и более методов (комплексное лечение), который в современной онкологии сегодня занимает ведущее место.

**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ТЕРАПИИ.** Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в области лечения онкологических больных, авторитетные ученые считают, что в этой области имеется больше проблем, чем решенных задач. Поэтому поиски новых возможностей для дальнейшего повышения эффективности лечения и расширения его возможностей продолжаются.

Перспективным остается развитие всех "классических" направлений консервативного лечения ЗО: ХТ, ГТ и ИТ. Оно осуществляется в трех направлениях.

Первым является совершенствование метода ХТ и, в частности, поиск новых классов ПОП, разработка их новых лекарственных форм. В его границах интенсивно изучаются механизмы множественной лекарственной устойчивости к ПОП и поиск путей их преодоления.

Поскольку в основе оптимизации программ лечения лежит развитие высокодозной ХТ, вторым направлением является совершенствование существующих и создание новых способов и средств для снижения токсического действия ПОП и защиты от него жизненно важных органов и тканей. Эти разработки осуществляются на основе изучения функционального состояния различных подсистем противоопухолевой защиты организма в процессе прогрессирования опухолевого процесса и поиска средств коррекции выявленных в них нарушений.

Третье направление сводится к совершенствованию подходов к комплексной терапии, заключающейся: а) в поисках наилучших сочетаний в применении местных (хирургический метод и ЛТ) и системных воздействий (ХТ, ГТ и ИТ) при лечении больных разными ЗО, а также продолжении исследований по оптимизации каждого компонента сложной, иногда многоступенчатой терапии; б) в разработке новых программ комбинированного и комплексного лечения; в) активное использование новых лечебных технологий (микрохирургии, лазерной хирургии, гипертермии, фотодинамической терапии и др.) и, в том числе, в сочетании с уже применяемыми подходами.

Полученные за последние четверть века сведения, существенно расширившие представления о канцерогенезе и биологии ЗО, позволили подойти к проблеме противоопухолевой терапии с новых позиций, изменить концепцию лекарственной терапии и определить новые "мишени" для целенаправленного воздействия существующими и принципиально новыми препаратами. Успехи, достигнутые в тонком химическом синтезе и генной инженерии, легли в основу перспективного направления лекарственного лечения - "таргетной" терапии (от английского "target" - мишень), основанной на создании и использовании препаратов, селективно воздействующих на эти мишени.

Уже созданы и применяются ПОП, избирательно воздействующие на молекулярные мишени – нуклеиновые кислоты и белки (и ферменты) ОК. Однако, отличительной особенностью современного периода развития терапии ЗО стало появление новых мишеней - супрамолекулярные структуры генного, рецепторного и сигнал-проводящего аппаратов клетки, а также других отделов клетки.

Теория и практика воздействия на эти мишени ныне объединяются под названием "биотерапии" (БТ) и становятся важным компонентом консервативного лечения ЗО. На это указывает факт сравнительно недавнего создания в США Института биотерапии рака и издание за рубежом специальных изданий, посвященных БТ рака. Важнейшим направлением БТ считается поиск средств, обеспечивающих подавление деления ОК и их гибель за счет непосредственного влияния на них. Ниже мы назовем важнейшие подходы достижения этой цели.

1. Прерывания аутокринной и паракринной стимуляции клеточного деления и, в частности, блокирование как рецепторов факторов роста и гормонов, так и процесса внутриклеточной передачи митогенных сигналов. Блокирование этих рецепторов приводит к формированию рефрактерности клеток к митогенным воздействиям извне, равно как блокирование любого из этапов внутриклеточной передачи ими митогенных сигналов приводит к нарушению регуляции пролиферации ОК клеток и потенциально - к торможению роста ЗО.

Известно немало веществ, влияющих на эти процессы – таковыми являются: специфические и неспецифические блокаторы связывания факторов роста с лигандами, ингибиторы тирозинкиназы и МАП-киназ, блокаторы связывания SH2-доменов эффекторных белков с активированным рецептором, соединения, подавляющие активацию гена *ras*, в том числе ингибиторы фарнезилирования. Таким действием обладают тамоксифен, аналоги люлиберина и аналоги соматостатина, уже нашедшие применение в клинической практике.

Процессы передачи митогенных сигналов можно затормозить, используя антисмысловые РНК (или олигонуклеотиды) к различным компонентам этой системы, которые способны подавлять биосинтез соответствующих белков - такие РНК уже "сконструированы" для рецептора некоторых факторов роста и других регуляторных молекул.

Однако, результативность поисков и использования подобных препаратов требуют проведения исследований по: а) изучению структурных особенностей молекул-мишеней для создания наиболее специфичных блокаторов, б) детальной расшифровке механизмов передачи митогенного сигнала для выявления новых потенциальных мишеней; в) уточнению механизмов действия созданных препаратов в условиях *in vitro*; г) выявлению спектра потенциально наиболее чувствительных ЗО, основанного на определении соотношения экспрессии рецепторов и их лигандов с активностью и экспрессией рецептор-регулируемых ферментов и процессов в ЗО человека и д) оценке возможности избирательного действия препарата на ОК путем сравнения экспрессии белков-мишеней или активности ингибируемых процессов в ЗО и в окружающей ее гистологически неизменной ткани.

2. Торможение неоангиогенеза и снижение инвазивного (и метастатического) потенциала ОК. Доказано, что замедляя образование новых сосудов в ЗО, можно добиться нарушения роста ЗО и уменьшения ее потенциала к распространению и, соответственно, получить терапевтический эффект. Избирательно снизить инвазивную и метастатическую активность ОК можно с помощью антагонистов молекул адгезии и миграции клеточного гликокаликса и ингибитора ферментов и факторов, дезинтегрирующих внеклеточные и базально-мембранные структуры ОК. Снижение же инвазивной активности, как правило, сопровождается и повышением чувствительности ОК к воздействию ЛТ, а также ХТ и ГТ, тормозящих пролиферацию.

Способностью вызывать такие эффекты обладают факторы, влияющие на пролиферацию и дифференцировку эндотелиоцитов и фибробластов, ингибиторы сериновых протеиназ, гепарин, некоторые стероиды, ангиостатин, эндостатин, талидомид, антрациклиновые антибиотики, альфа-интерферон и интерлейкин-1. Поиск препаратов из этой группы представляется весьма перспективным.

3. Восстановление активности генов-супрессоров. Известно, что именно инактивация генов-супрессоров, являющаяся важным условием малигнизации трансформированных клеток, приводит к утрате негативного контроля пролиферации на уровне циклинов, отмене индукции апоптоза (и, в том числе, обусловленного лучевой терапией и ХТ), нарастанию генетической нестабильности клеток, а также способствует обретению ими способности к инвазии и метастазированию. Поэтому восстановление функции этих генов в ОК и, в частности, гена *p53* может привести не только к возобновлению контроля над клеточным делением и к торможению (и даже к остановке) пролиферации, но и к снижению инвазивной и метастатической активности, а также к повышению их чувствительности к ХТ, ГТ и ЛТ.

4. Индукция апоптоза. Идеологической основой этого направления является представление о том, что опухолевый рост – результат дисбаланса между процессами пролиферации клеток и апоптоза. При этом, существует несколько вариантов лекарственного воздействия, приводящего к индукции апоптоза в ОК и их гибели: а) подавление продукции растворимого Fas-белка, повышающее чувствительность FasL-экспрессирующих опухолей к апоптозу; б) воздействие на активность металлопротеиназы mFasL, участвующей в регуляции апоптоза и в) реактивацию гена-супрессора *p53*.

5. Индукция дифференцировки клеток. Поскольку принципиальная возможность "нормализации" ОК путем индукции их дифференцировки и стабилизации за счет этого структуры тканевого гомеостаза уже доказана, сегодня всерьез рассматривается возможность использования для лечения, по крайней мере,

некоторых 30 лекарственных препаратов (ретиноиды и препараты витамина D и др.), способных "включать" программу дифференцировки клеток. Не исключено, что данный подход сможет стать полезным дополнением к методам ХТ, тем более, что препараты с такими свойствами малотоксичны.

6. Разработка и клиническое применение различных препаратов, обеспечивающих селективно направленную "адресную" доставку (иммунологическую или химическо-аффинную) действующих на 30 веществ (например, токсинов) к соответствующим "мишеням" воздействия. Реальные успехи в развитии этого направления во многом будут зависеть от того, насколько эти агенты окажутся специфичными и от степени доступности мишени и возможностей доставки этих агентов.

Не менее важным направлением БТ онкологических заболеваний считается комплекс подходов, направленных на управление ПОИ и ЕПР. При этом, перспективными подходами к развитию этого направления считаются: а) повышение иммунологической "распознаваемости" ОК за счет усиления экспрессии определенных поверхностных антигенов, относящихся к системе гистосовместимости либо путем химической и биологической модификации цитомембранных структур, что может стимулировать индивидуальный иммунно-обусловленный противоопухолевый ответ организма и б) повышение активности эффекторных иммуноцитов либо путем повышения или восстановления (подавленного влиянием 30) эффекторного звена иммунной системы, либо путем подавления компонентов реакции организма на 30 (супрессорные факторы), снижающих противоопухолевое действие.

В этом же контексте заслуживают упоминания усилия по развитию "генной терапии", основанной на использовании технологии "переноса" специфических генов (например, гена интерлейкина-2) либо в клетки организма, приводящего к усилению иммунного ответа на опухоль и улучшения переносимости ПОП, либо в ОК для повышения их чувствительности к цитостатическим факторам.

Привлекательно и применение методов генной терапии для создания "противораковых (лечебных) вакцин", введение которых позволит направленно инактивировать цитокины и их рецепторы, опухолеассоциированные антигены, субстанции, оказывающие супрессорное действие на иммуноциты и другие мишени. Продолжаются разработки "противораковых вакцин" с использованием дендритных клеток, которые, презентирова антигены ОК сенсибилизируемым иммуноцитам, повышают интенсивность осуществляемого ими киллинга ОК клеток.

И, наконец, самостоятельным и достаточно обширным направлением биотерапии является повышение естественной способности нормальных клеток организма переносить в процессе лечения повреждающее действие ПОП и ЛТ, а также применение средств, обеспечивающих протекцию нормальных тканей от повреждающего воздействия ХТ или ЛТ или ускорение восстановления вызванных ими повреждений.

В границах этого направления изыскиваются новые возможности и средства для адаптивной ИТ, в основном, цитокиновыми препаратами, гемостимулирующей терапии с широким использованием различных колониестимулирующих факторов, средств адаптогенной и коррегирующей ГТ и метаболической терапии, антиоксиданты и др. При этом, и в качестве мишеней воздействия таких препаратов могут становиться различные стволовые и клоногенные клетки-предшественники, биохимические системы клеток и другие объекты.

Задачи БТ решаются методами биотехнологии, молекулярной генетики (гибридизационные и трансляционные технологии) и лекарственной модификации биологических реакций, а также методами иммунологии и генной терапии, основанной на искусственном введении в клетки или удалении из них тех или генов, отвечающих за соответствующие свойства клеток (объектами манипуляции являются гены как ОК, так и клеток иммунной системы).

Таким образом, активно изучается в эксперименте и клинике четвертая модальность для лечения рака, которая, как уже сейчас ясно, будет являться эффективным приложением к существующим трем модальностям: хирургии, ЛТ и лекарственной терапии. Вместе с тем, клиническая экстраполяция основных экспериментальных принципов и концепций этой новой модальности требует нововведений, упорства, руководства в концептуальных, предклинических и клинических исследованиях.

## XRONIKA – CHRONICLE – ХРОНИКА

### *ОБ ИТОГАХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ В ГОРОДЕ ГЯНДЖА*

2-3 мая 2008 г в г Гянджа состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики новообразований».

Конференция была посвящена важнейшим вопросам ранней диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований. Она была организована при активном участии ведущих онкологов и радиологов страны, в частности, сотрудников Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики, Азербайджанского Института усовершенствования врачей им.А.Алиева, а также представителей ряда межрайонных онкологических диспансеров Республики. Спонсором проведения конференции явилась известная в Азербайджане фармацевтическая компания Janssen-Cilag (Бельгия), представители которой приняли активное участие в работе конференции.

Конференцию открыл заместитель председателя Исполнительной власти г.Гянджа Ровшан Садыхов, который пожелал всем участникам успехов в работе столь представительного форума. Далее с приветственным словом у собравшимся обратился начальник управления здравоохранения г.Гянджа Мехман Рзаев, кратко охарактеризовавший состояние онкологической службы в городе.

Главный онколог Минздрава Азербайджанской Республики Ф.А.Марданлы в своем выступлении кратко охарактеризовал состояние онкологической службы в Республике, в частности и в г Гянджа.

И.Г.Исаев представил вниманию слушателей доклад о современных проблемах лучевого лечения злокачественных опухолей.

Доклад А.А.Алиева был посвящен патогенезу анемии у больных злокачественными опухолями и ее лечению альфа-эритропоэтином (Эпрексом).

Проблеме лечения хронического болевого синдрома у больных злокачественными опухолями было посвящено выступление Р.С.Зейналова. Также был заслушан его доклад о различных путях лечения анемии у больных злокачественными опухолями при проведении им химиотерапии.

А.А.Солтановым был сделан доклад, в котором освещались вопросы клиники, диагностики и хирургического лечения рака легкого в Азербайджане.

Доклад Э.Г.Гулиева был посвящен вопросам применения брахитерапии в Азербайджане.

Современные подходы хирургического лечения рака молочной железы были представлены в докладе, сделанном Т.А.Наджафовым.

В прениях выступили представители онкологических кабинетов и отделений города Гянджа и ряда районов Республики.

Конференция завершила работу 3 мая 2008 года.

Ф.А.Марданлы, Н.А.Бахшалиева

### **НА V СЪЕЗДЕ ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СНГ**

14-16 мая 2008 г. в г.Ташкенте Республики Узбекистан под эгидой Министерства здравоохранения Республики, Ассоциации директоров центров и институтов онкологии, радиологии и рентгенологии СНГ, Республиканского Онкологического Научного Центра Минздрава Республики и Ассоциации Онкологов Узбекистана состоялся V съезд онкологов и радиологов СНГ.

Торжественное открытие столь знаменательного мероприятия началось 14 мая в Государственном Академическом Большом Театре им. А.Навои.

Участников съезда приветствовал директор РОНЦ Минздрава Республики Узбекистан, профессор С.Н.Наврззов.

С приветствием к делегатам обратился Президент Ассоциации директоров центров и институтов онкологии, радиологии и рентгенологии СНГ академик РАН и РАМН, президент РАМН - М.И.Давыдов.

Участникам съезда приветствовал заместитель Премьер-министра Республики Узбекистан Р.С.Касымов.

*От имени Председателя исполнительного Комитета СНГ С.Лебедева делегатов форума поздравил и пожелал им успехов в проведении столь значительного для Республики съезда Советник департамента гуманитарного сотрудничества, общеполитических и социальных проблем Исполнительного Комитета СНГ - Г.А.Нарушевич.*

*С приветствием выступил также почетный Председатель Съезда - Министр здравоохранения Республики, профессор Ф.Г.Назыров.*

*В работе съезда приняли участие 1132 представителя из стран СНГ, а также Дальнего Зарубежья: Германии, Австрии, Чехии, Индии, Сербии, Бельгии и Канады.*

*Гостями форума были председатель Европейского Общества Клинической Онкологии, президент Европейской Школы Онкологии, профессор А.Eggermont и представитель Международного Противоракового Союза (UICC) A.Pavlovskа.*

*Среди делегатов было 26 академиков и членов-корреспондентов Академий наук, 214 докторов наук, профессоров и 225 кандидатов наук.*

*Азербайджанская Республика была представлена 29 делегатами из Национального центра онкологии и Азербайджанского медицинского университета.*

*Вечером в Государственном Академическом Большом Театре им. А.Навои состоялся концерт мастеров искусств Республики Узбекистан.*

*Были заслушаны образовательные лекции, посвященные вкладу академика Н.Н.Трапезникова в развитие современной онкологии, прогрессу в изучении онкогематологических заболеваний, проблемам и перспективам лечения костных сарком, современному состоянию развития онкологической ортопедии, новым подходам в лечении сарком мягких тканей, интервенционной радиологии в лечении рака гепатопанкреатодуоденальной зоны, а также значению парентеральных вирусных гепатитов в онкологии.*

*Всего было проведено 24 секционных заседания, которые проходили одновременно в 8 залах Бизнес-центра и на которых 196 докладчиков представили вниманию делегатов результаты собственных исследований, посвященных вопросам ранней диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований различных локализаций, изучения роли фундаментальных наук и прогрессу в клинической и экспериментальной онкологии.*

*Делегаты из Азербайджана представили серию интересных докладов, посвященных изучению результатов лечения нейроэктодермальных опухолей торакопульмональной зоны; клинических и прогностических особенностей эндокринно-клеточного рака шейки матки; использованию иммуногистохимического исследования в диагностике фиброгистиоцитарных опухолей мягких тканей; использовании голосовых протезов после ларингэктомии; эффективности неоадьювантной полихимиотерапии местно-распространенного рака молочной железы при различных вариантах гормонального - рецепторного статуса самой опухоли; эпидемиологическим аспектам рака желудка в регионе.*

*18 фармацевтических компаний различных стран представили свою продукцию на выставке «Онкология 2008».*

*Были опубликованы материалы съезда, включающие избранные лекции и доклады ведущих онкологов, а также 1752 тезиса, в том числе 93 - из нашей Республики.*

*V съезд онкологов и радиологов СНГ завершил работу 16 мая. Была принята Резолюция V съезда онкологов и радиологов СНГ.*

*Н.А.Бахшалиева*

**ПРОГРАММА-МИНИМУМ**  
**кандидатского экзамена по специальности 14.00.14 - "онкология"**  
**по медицинским и биологическим наукам\***

Настоящая программа-минимум отражает современное состояние данной отрасли и включает ее важнейшие разделы, знание которых необходимо высококвалифицированному специалисту.



Программа разработана Экспертным советом Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики

## I. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Биология опухолевого роста. Клеточное деление и принципы его регуляции. Клеточный цикл, пролиферация и дифференцировка клеток и их регуляция. Роль гормонов и факторов роста. Генетическая регуляция клеточного деления и роль протоонкогенов и протоонкобелков. Стабильность клеточного генома и роль генов-супрессоров в ее обеспечении. Апоптоз и его роль в обеспечении структурного гомеостаза.

Представления о структурном гомеостазе, его уровнях и механизмах его обеспечения. Опухолевый рост как результат нарушения регуляции клеточного деления, пролиферации и дифференцировки. Тканевой гомеостаз и его нарушение при опухолевом росте.

Биология опухолевых клеток и их основные характеристики: неконтролируемое деление, нарушения в программе конечной дифференцировки, нарушения в программе клеточной смерти, способность к метастазированию, усиление механизмов устойчивости к неблагоприятным воздействиям.

Морфологические и функциональные особенности опухолевых клеток. Особенности пролиферации опухолевых клеток. Сигнальные пути, приводящие к пролиферации. Основные понятия о митотическом цикле клетки (фазы цикла, фракция роста, фактор потери клеток; особенности кинетики пролиферации опухолевых клеток).

Биохимические особенности опухолевых клеток. Особенности энергетического обмена злокачественных опухолей. Анаэробный и аэробный гликолиз. Отрицательней Пастеровский эффект. Феномен субстратных "ловушек". Синтез опухолями белков и изоферментов эмбрионального типа.

Иммунологические особенности опухолевых клеток. Специфические трансплантационные антигены опухолевых клеток. Антигены индуцированных (вирусами, физическими и химическими агентами) и спонтанных опухолей.

Основные биологические особенности опухолевой ткани: трансформация и амортализация опухолевых клеток, автономность опухолевого роста, атипизм опухоли (морфологический, функциональный, биохимический, антигенный), инвазивный рост, метастазирование, рецидивирование. Закономерности метастазирования злокачественных опухолей.

Понятие о прогрессии опухолей. Клональная природа опухолей. Характеристика основных этапов опухолевой прогрессии. Изменения чувствительности клеток к гормонам и факторам роста в процессе прогрессии, их механизмы.

Неоангиогенез в опухоли. Его стимуляторы и ингибиторы. Классификация и номенклатура опухолей. Принципы классификации опухолей: гистологические, гистогенетические, клинко-морфологические и др.

Понятие о доброкачественных, злокачественных и местнодеструктирующих опухолях и их отличительных особенностях. Понятие о фоновых и предопухолевых состояниях. Предопухолевые изменения (метаплазия, дисплазия).

Общая теория канцерогенеза. Возникновение опухолей как основа онкологических заболеваний. Развитие взглядов на происхождение опухолей и важнейшие теории канцерогенеза.

Единая концепция о происхождении опухолей как результат интеграции прежних теорий канцерогенеза.

Молекулярно-генетические процессы, лежащие в основе трансформации и малигнизации клеток. Онкогены и онкобелки. Роль других генов в канцерогенезе: антионкогенов, генов-модуляторов и др.

Функции онкобелков (факторы роста, мембранные и цитоплазматические рецепторы, тирозинкиназы, факторы транскрипции, регуляторы апоптоза и др.).

Механизмы активации протоонкогенов: делеция, мутация, амплификация, хромосомные перестройки. Методы определения онкогенов и генных нарушений. Роль цикин-зависимых киназ. Роль теломеразы в процессах пролиферации опухолевых клеток.

---

\* утверждена на заседании Ученого Совета Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики 27 декабря 2008 г. (протокол № 8)

Канцерогенез как многостадийный процесс. Накопление генетических нарушений как основа неопластической трансформации клеток. Понятия инициации, промоции и прогрессии опухолей.

Предиспозиция к опухолевому росту. Специфические изменения генома в клетках злокачественных опухолей. Прогностическое значение отдельных генетических аномалий.

Канцерогенные факторы и типы канцерогенеза. Физический канцерогенез. Ультрафиолетовое излучение и рак. Роль генетической предрасположенности в УФ-канцерогенезе. Радиационный канцерогенез.

Основные виды ионизирующих излучений, способных вызывать опухоли. Радиоактивные элементы и их тканевой тропизм. Радиочувствительность клеток, тканей и органов и ее факторы. Радиопротекторы и радиосенсибилизаторы. Механизмы канцерогенного действия ионизирующей радиации.

Злокачественные опухоли как отдаленные последствия облучения. Источники облучения человека и проблемы "малых" доз облучения. Радиационные опухоли человека.

Химический канцерогенез. Гигиеническая классификация химических канцерогенов. Классификация генотоксических канцерогенов по механизму действия. Негенотоксические (эпигеномные) канцерогены и механизмы их действия. Механизмы метаболической активации и дезактивации канцерогенных соединений в организме. Прямые и непрямые канцерогены. Канцерогенные вещества во внешней среде.

Биологический и вирусный канцерогенез. Эндогенные бластомогенные вещества, механизмы их образования и действия.

Роль гормонов в развитии опухолей: а) экзокринных и эндокринных желез, желез смешанной секреции и б) органов-мишеней (молочной железы, яичников, эндометрия). Механизмы гормонального канцерогенеза. Гормоно-зависимые и гормоно-продуцирующие опухоли.

Бактериальные агенты и канцерогенез (*Helicobacter*, *Mycobacteria*).

Вирусный канцерогенез. Основные биологические свойства ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Инфекционный и онкогенные вирусы. Вирусогенетическая концепция рака. Механизмы опухолевой трансформации клеток под действием ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Продукты экспрессии вирусных генов, участвующие в канцерогенезе. Экзогенные и эндогенные вирусы.

Основные семейства онкогенных вирусов животных и человека. Опухоли человека, ассоциированные с хроническими вирусными инфекциями: Т-клеточный лейкоз, лимфома Беркитта, ходжкинская лимфома, рак носоглотки, рак шейки матки, рак печени. Неходжкинские лимфомы и вирус гепатита С. Возможная роль неонкогенных (инфекционных) вирусов в этиопатогенезе опухолей человека.

Взаимоотношения опухоли и организма. Действие опухоли на организм как основа патогенеза онкологических заболеваний. Локальное действие и его проявления и последствия.

Системное действие опухоли - механизмы его реализации и последствия: паранеопластические синдромы и кахексия.

Кооперативные взаимодействия опухолевых клеток и организма (стромальными элементами, сосудами, иммунной системой).

Механизмы противоопухолевой защиты организма - неиммунологические и иммунологические. Иммунологический надзор организма. Естественная противоопухолевая резистентность и противоопухолевый иммунитет - особенности, различия и значение. Эффекторные механизмы резистентности и иммунитета.

Роль субпопуляций лимфоцитов в обеспечении противоопухолевого иммунитета (натуральные киллеры, макрофаги, цитотоксические лимфоциты, дендритные клетки и др.). Роль цитокинов в обеспечении противоопухолевого иммунитета.

Теоретические основы диагностики опухолей. Основы инструментальной диагностики опухолей. Принципы и направления лабораторной диагностики опухолей. Значение биохимических и иммунологических методов. Молекулярно-генетические методы в диагностике опухолей и оценке относительного риска их возникновения.

Молекулярные основы противоопухолевой терапии. Антипролиферативные (цитостатические) агенты как основа противоопухолевой терапии.

Механизмы противоопухолевого действия различных классов лекарственных цитостатических препаратов.

Механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Р-гликопротеин, MRP, LRP, обезвреживание препарата, изменение или репарация мишени. Роль генов, контролирующих апоптоз, в лекарственной устойчивости опухолевых клеток.

Теоретические основы гормонотерапии опухолей и ее методы. Применение модификаторов биологических реакций в лечении онкологических заболеваний. Препараты интерферонов и цитокинов. Иммуноотерапия злокачественных опухолей и типы иммуномодуляторов. Основы ангиогенной терапии рака.

Моноклональные антитела в лечении онкологии. Принципы генной терапии злокачественных опухолей.

Эпидемиология злокачественных опухолей и ее место в изучении этиологии злокачественных новообразований. Основные методы изучения эпидемиологии опухолей.

Роль, место и виды статистических методов исследования, используемых при изучении эпидемиологии опухолей. Характеристика основных показателей частоты заболевания (заболеваемость, смертность, распространенность, интенсивные, экстенсивные, стандартизованные показатели).

Структура и уровень заболеваемости злокачественными опухолями основных локализаций и смертности от них в различных частях земного шара.

Дескриптивная эпидемиология. Понятие о факторах риска возникновения опухолей. Основные факторы риска: курение, питание, алкоголь, профессиональные факторы, загрязнение окружающей среды, УФ и ионизирующее излучения, хронические инфекции.

Первичная профилактика рака - ее цели, задачи и краткая характеристика основных направлений. Гигиеническая профилактика: ее достижения и перспективы.

Ведущие канцерогенные факторы окружающей среды (химические, физические, биологические), их основные источники, регламентирование и меры профилактики. Профессиональные опухоли и их профилактика.

Медико-генетическая профилактика. Наследуемые опухоли: различные формы, частота, методы и возможности профилактики. Принципы формирования и диспансеризации групп генетического риска возникновения разных форм опухолей.

Биохимическая профилактика рака. Возможности направленных биохимических воздействий на механизмы, блокирующие канцерогенез. Роль витаминов и биодобавок в первичной профилактике рака. Гормонально зависимые опухоли и возможности их профилактики.

Основные направления иммунобиологической профилактики рака (иммунодефицитные состояния и опухоли, опухоли человека вирусной этиологии, опухолевые маркеры). Противоопухолевые вакцины.

Задачи и методы противораковой пропаганды. Экспериментальная онкология - основные задачи и методология. Основные модели, применяемые в экспериментальной онкологии; лабораторные животные, индуцированные и перевиваемые опухоли и их штаммы, клеточные и органые культуры.

Скрининг на канцерогенную активность: химический и биологический. Тесты на мутагенность, Генетические и цитогенетические тесты. Особенности экологического мониторинга канцерогенов.

Экспериментальные модели гормонального канцерогенеза. Экспериментальная терапия опухолей. Модели и методы для изучения противоопухолевой активности различных соединений. Фазы предклинического и клинического испытания противоопухолевых препаратов. Оценка их токсикологических и других свойств.

## II. ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Клиническое значение факторов риска. Представление о предопухолевых состояниях (факультативный и облигатный рак). Наследственные синдромы, ведущие к развитию злокачественных опухолей у человека. Значение наследственности в детской онкологии.

Клиническая онкогенетика. Методы изучения роли наследственных факторов в развитии онкологических заболеваний человека. Применение клинико-генеалогического и близнецового методов в онкологии. Роль наследственности и среды в этиологии и патогенезе злокачественных заболеваний.

Клиническая патофизиология онкологических заболеваний и развитие важнейших синдромов, обусловленных локальным и системным действием опухоли. Преморбидный фон и сопутствующие заболевания и их влияние на течение и прогноз онкологических заболеваний. Патогенез типичных осложнений злокачественных опухолей. Вторичные (интеркуррентные) инфекции в онкологической клинике.

Общие принципы диагностики онкологических заболеваний. Понятия: "онкологическая настороженность", "раннее (доклиническое) и своевременное распознавание" онкологических заболеваний. Понятие о первичной и уточняющей диагностике.

Принципы применения инструментальных методов в диагностике онкологических заболеваний.

Лучевая диагностика в онкологии. Принципы и методические основы методов лучевой диагностики: рентгенодиагностики, рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии. Применение радионуклидной (изотопной) диагностики и ультразвуковых исследований. Фотодинамическая диагностика.

Эндоскопические методы диагностики в онкологии и их значение в выявлении ранних форм рака дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей.

Лабораторная диагностика в клинической онкологии и ее основные направления: морфологические, клинико-лабораторные, биохимические, иммунологические и серологические, молекулярные.

Морфологическая диагностика опухолей (гистологическая, цитологическая). Иммунофенотипирование опухолей. Значение различных методов диагностики при злокачественных опухолях отдельных локализаций. Методы оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

Классификация злокачественных опухолей по стадиям. Международная классификация степени распространения опухоли по системе TNM. Общие принципы определения стадии опухолевого процесса. Роль специальных методов в оценке распространенности опухолей.

Иммунологическая диагностика в онкологии. Серологические опухолевые маркеры и их применение в диагностике и мониторинге онкологических заболеваний.

Оценка состояния гуморального и клеточного иммунитета у онкологических больных. Моноклональные антитела в лабораторной диагностике онкологических заболеваний.

Молекулярно-генетические исследования. Методы молекулярной гибридизации. Полимеразная цепная реакция в клинических исследованиях.

Основные методы лечения злокачественных новообразований: хирургический, лучевой, лекарственный. Комбинированное, сочетанное и комплексное лечение. Радикальное, паллиативное и симптоматическое лечение. Принцип составления плана лечения онкологического больного. Факторы, определяющие индивидуализацию методов лечения в онкологии.

Хирургическое лечение и его особенности в онкологии: абластика и соблюдение принципа зональности и футлярности. Расширенные и комбинированные операции. Объем операций в зависимости от локализации, форм роста и распространенности опухоли. Дополнительные способы хирургического лечения в онкологии (электрохирургия, лазерное и криогенное воздействие), показания к их применению. Понятие об органосохранных вмешательствах в онкологии.

Лучевое лечение. Биологические предпосылки использования ионизирующего излучения для лечения опухолей. Понятие о радиочувствительности. Значение дозы, мощности и фактора времени при лучевой терапии.

Понятие о радиомодификации, способы усиления радиочувствительности опухоли и защиты нормальных тканей.

Радиотерапевтическая аппаратура (гамма-установки, ускорительные комплексы, источники протонного излучения и др.), основные характеристики, показания к использованию при различных опухолях.

Применение открытых и закрытых источников ионизирующего излучения для лечения онкологических больных.

Самостоятельная лучевая терапия и лучевая терапия в рамках комбинированного и комплексного лечения. Понятие о радикальной, паллиативной и симптоматической лучевой терапии. Виды лучевой терапии (дистанционная и контактная: внутримолочная, внутритканевая, аппликационная и внутренняя лучевая терапия). Пред-, интра- и послеоперационная лучевая терапия.

Лучевые реакции и осложнения. Показания и методы лучевой терапии при опухолях основных локализаций (раке пищевода, легкого, опухолях челюстно-лицевой зоны, раке молочной железы, опухолях женских половых органов, раке прямой кишки, лимфомах).

Фотодинамическая терапия и механизмы ее противоопухолевого воздействия. Методические основы проведения фотодинамической терапии у онкологических больных.

Химиотерапия онкологических заболеваний. Классификация противоопухолевых препаратов: основные группы противоопухолевых препаратов в зависимости от механизма их действия: а) алкилирующие; б) антиметаболиты; в) противоопухолевые антибиотики; г) препараты растительного происхождения.

Препараты на основе моноклональных антител и модификаторов биологических реакций (интерфероны, цитокины, колониестимулирующие факторы) и их применение.

Основы эндокринотерапии опухолей. Виды гормонального воздействия (хирургический, лучевой, лекарственный). Понятие о гормональных рецепторах. Группы гормональных препаратов и антагонистов: эстрогены и их производные, антиэстрогены, андрогены, антиандрогены, прогестины, ингибиторы ароматазы, агонисты LH-RH, кортикостероиды.

Показания к назначению противоопухолевой лекарственной терапии. Понятие о самостоятельной, неoadьювантной и адьювантной лекарственной терапии. Задачи адьювантной и неoadьювантной химиотерапии.

Противопоказания к назначению химиотерапии. Монохимиотерапия и полихимиотерапия. Принципы составления комбинаций химиопрепаратов. Использование химиопрепаратов в качестве радиомодификаторов. Понятие избирательности противоопухолевого действия, терапевтическая широта.

Понятие первичной и вторичной резистентности опухоли к противоопухолевым препаратам. Перекрестная устойчивость опухоли.

Критерии оценки противоопухолевого эффекта. Объективный и субъективный эффект.

Критерии оценки эффекта (объективный и субъективный эффект? качество жизни?).

Продолжительность эффекта (понятия: эффект, ремиссия, рецидив и метастазы, прогрессирование, излечение, клиническое выздоровление, общий эффект, полный и частичный эффект, продолжительность жизни). Статистическая оценка непосредственных результатов (критерий  $O$ ,  $t$ ,  $\chi^2$ , непосредственный и относительный риск, малое число наблюдений). Общие сведения о таблицах дожития, методы их построения (интервальный, моментный). Выживаемость, средняя и медианная продолжительность жизни.

Токсические реакции противоопухолевой терапии. Шкала токсичности. Токсическое действие противоопухолевых препаратов на кроветворение, желудочно-кишечный тракт, функцию печени, почек и др. Поздние осложнения.

Паллиативная помощь в онкологии и ее современное состояние. Методологические аспекты паллиативной помощи.

Поддерживающая терапия: значение и средства проведения. Хронический болевой синдром. Принципы лекарственной терапии. Психологическая помощь в онкологии. Понятие хосписа.

Реабилитация онкологических больных и ее медико-социальное значение. Общие принципы и виды реабилитации. Реабилитационные мероприятия при основных видах опухолей (опухоль костей, молочной железы, желудка, гортани). Реконструктивно-пластические операции в онкологии. Современные возможности, показания, сроки выполнения. Метод микрохирургической трансплантации аутоклет в онкологии. Социальная значимость реабилитационных мероприятий у онкологических больных.

Планирование, организация и проведение клинических исследований. Биоэтические принципы. Типы и организационные формы проведения клинических исследований (контролируемые и неконтролируемые, кооперированные исследования; протокол исследования). Формирование групп наблюдения при контролируемых исследованиях (сопоставимость групп, рандомизация и стратификация). Необходимая численность групп наблюдения. Оценка результатов клинических исследований.

Организация онкологической службы. Основные этапы развития онкологической службы в Азербайджане. Основы законодательства по обеспечению онкологических больных специализированной помощью.

Структура онкологической службы в Азербайджане. Структура, задачи и методы работы онкологических диспансеров и онкологических кабинетов, поликлинического онкологического отделения.

Регистрация и учет онкологических больных, принцип определения клинических групп и их формы. Порядок заполнения извещений, составление выписок из историй болезней, протоколов завершенности. Раковый регистр.

Организация и роль онкологической службы в активном выявлении злокачественных опухолей. Профилактические осмотры, их виды. Современные средства массового осмотра (обследования) населения с целью ранней диагностики онкологических заболеваний. Скрининг (понятие, цель, примеры системы скрининга).

Современные подходы к формированию групп повышенного риска возникновения злокачественных опухолей при диспансеризации и профилактических осмотрах (анкетный метод с учетом экзогенных, эндогенных факторов).

Система динамического наблюдения лиц, выделенных в группы повышенного риска. Методы и сроки обследования. Роль врача общей врачебной сети в формировании и наблюдении групп повышенного риска. Роль онколога в мероприятиях по формированию и наблюдению групп повышенного риска.

### III. ЧАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Базалиома и рак кожи. Предраковые изменения кожи и их лечение. Клиника и диагностика базалиомы и рака кожи. Лечение первичной опухоли, рецидивов и метастазов (хирургическое лечение, лучевая терапия). Роль фотодинамической терапии. Отдаленные результаты и прогноз.

Меланома кожи. Оценка различных видов пигментных образований кожи в развитии меланомы. Классификация меланом. Особенности клинического течения. Диагностика. Особенности метастазирования. Лечение первичной опухоли и метастазов (хирургическое, лучевое, химиотерапия, иммунотерапия). Роль пластических операций в лечении рака и меланомы кожи. Отдаленные результаты лечения и прогноз.

Рак нижней губы. Предраковые состояния. Классификация. Клиника и диагностика. Особенности метастазирования. Лечение первичной опухоли, рецидивов и метастазов. Отдаленные результаты и прогноз.

Злокачественные опухоли слизистой оболочки полости рта (рак языка, дна полости рта, щеки, неба). Предраковые состояния. Клиника и диагностика. Особенности метастазирования. Современные методы лечения. Отдаленные результаты и прогноз.

Опухоли слюнных желез. Классификация. Клиника и диагностика. Особенности хирургического и комбинированного лечения. Отдаленные результаты и прогноз.

Злокачественные опухоли верхних дыхательных путей. Рак гортани. Предопухольные состояния. Классификация. Клиника и диагностика. Лечение (хирургическое, лучевое, комбинированное). Органо-сохранный подход и реконструктивно-пластические операции при раке гортани. Лечение регионарных метастазов. Прогноз и результаты лечения.

Злокачественные опухоли полости рта, полости носа и придаточных пазух. Клиника, диагностика, лечение. Результаты лечения и прогноз.

Злокачественные опухоли щитовидной железы. Классификация. Клиническое течение различных форм рака. Закономерности метастазирования. Диагностика. Методы лечения и прогноз.

Опухоли шеи. Классификация. Внеорганные опухоли шеи (нейрогенные, мезенхимальные, дисэмбриональные). Диагностика. Специальные методы диагностики. Принципы лечения (хирургического, лу-

чевого, комбинированного). Метастазы рака в лимфатические узлы шеи без выявления первичной опухоли. Диагностическая и лечебная тактика.

Рак пищевода. Предраковые состояния. Клиническая картина рака пищевода. Диагностика. Методы лечения (хирургический, лучевой, комбинированное и комплексное лечение), показания в зависимости от локализации и распространенности опухолевого процесса. Отдаленные результаты и прогноз.

Рак желудка. Предопухолевые заболевания желудка, лечебная тактика. Классификация рака желудка. Пути регионарного метастазирования рака желудка (классификация Японского общества по изучению рака желудка). Первичная и уточняющая диагностика.

Хирургическое лечение рака желудка: показания к отдельным видам оперативных вмешательств, их объем, комбинированные операции. Роль расширенной лимфаденэктомии. Лечение ранних форм рака желудка (органосохранные вмешательства, эндоскопическое лечение, ФДТ). Осложненный рак желудка – клиника, лечебная тактика. Рецидивы рака желудка – диагностическая и лечебная тактика. Рак оперированного желудка. Возможности лучевой и лекарственной терапии при раке желудка. Непосредственные и отдаленные результаты лечения, прогноз.

Рак слепой, ободочной и прямой кишки. Полипы и ворсинчатые опухоли толстой кишки как предопухолевые заболевания, лечебная тактика. Клиника рака слепой, ободочной и прямой кишки в зависимости от локализации и формы роста опухоли. Особенности метастазирования. Первично-множественный рак ободочной кишки. Осложненный рак ободочной кишки, лечебная тактика. Принципы хирургического лечения рака слепой, ободочной и прямой кишки. Объем оперативных вмешательств. Сфинктеросохраняющие операции.

Роль лучевой терапии в лечении рака прямой кишки. Комбинированное лечение рака прямой кишки. Адьювантная химиотерапия рака толстой кишки. Отдаленные результаты лечения и прогноз. Лечебная тактика при солитарных метастазах в печень и легкие.

Рак молочной железы. Предопухолевые заболевания. Классификация. Современные методы диагностики. Лечение (хирургическое, лекарственное, лучевое, гормональное). Оценка рецепторного статуса и выбор метода лечения. Комбинированное и комплексное лечение. Органосохранные операции при раке молочной железы, показания и противопоказания. Реконструктивно-пластические операции: показания, сроки выполнения. Отдаленные результаты лечения и прогноз рака молочной железы. Рак грудной железы у мужчин, особенности клинического течения, лечебная тактика.

Организационно-методические аспекты ранней диагностики рака молочной железы (самообследование молочных желез, скрининг). Роль маммографии и ультразвукового исследования в диагностике рака молочной железы в зависимости от возраста больных.

Опухоли билио-панкреато-дуоденальной зоны. Синдром механической желтухи. Дифференциальная диагностика желтух. Ультразвуковое исследование, компьютерная томография и ангиография в дифференциальной диагностике опухолей билио-панкреатодуоденальной зоны. Методы их лечения. Паллиативное и радикальное лечение рака головки поджелудочной железы. Возможности консервативной терапии. Результаты лечения и прогноз.

Опухоли печени. Первичные и метастатические опухоли печени. Эпидемиология и гистогенез первичного рака печени. Роль специальных методов в диагностике опухолей печени. Значение альфа-фетопротеина в дифференциальной диагностике. Методы лечения первичного рака печени. Результаты и прогноз.

Внеорганные забрюшинные опухоли. Классификация, гистогенез. Особенности клинического течения. Роль ультразвуковой и компьютерной томографии в диагностике. Методы лечения забрюшинных неорганных опухолей: хирургический, лучевой, лекарственный. Лечебная тактика при рецидивах заболевания. Отдаленные результаты лечения и прогноз.

Рак легкого. Классификация. Особенности клинического течения в зависимости от локализации и формы роста. Атипичические формы рака легкого. Закономерности метастазирования. Диагноз и методы лечения (хирургический, лучевой, лекарственный, комбинированное и комплексное лечение). Отдаленные результаты лечения, прогноз. Мелкоклеточный рак легкого – особенности клинического течения и лечебной тактики.

Опухоли средостения. Классификация. Клиническая картина. Диагностическая тактика. Роль специальных методов в диагностике. Лечебная тактика.

Рак почки. Классификация. Клиника и диагностика. Роль специальных методов в диагностике первичной опухоли и оценке распространенности опухолевого процесса. Хирургическое лечение. Органосохранное лечение. Особенности лечебной тактики при наличии отдаленных метастазов. Роль консервативной терапии (химиотерапия, иммунотерапия). Отдаленные результаты лечения и прогноз. Особенности клиники, диагностики и лечения опухолей лоханки.

Рак мочевого пузыря. Особенности клинического течения. Диагностика. Лечебная тактика при поверхностном раке мочевого пузыря. Роль фотодинамической диагностики и лечения. Роль внутривезикулярной иммунотерапии и химиотерапии. Лечение инвазивного рака. Хирургическое, комбинированное и

комплексное лечение местнораспространенного и генерализованного рака мочевого пузыря. Возможности консервативного лечения. Отдаленные результаты. Прогноз.

Злокачественные опухоли предстательной железы. Особенности клинического течения и метастазирования. Диагностика. Роль простатспецифического антигена в диагностике и мониторинге рака предстательной железы. Принципы лечения локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы. Хирургическое, гормональное и лучевое лечение. Понятие о максимальной андрогенной блокаде. Принципы лечения гормонрефрактерного рака предстательной железы. Отдаленные результаты лечения и прогноз.

Злокачественные опухоли яичка. Классификация. Клиника и диагностика. Роль опухолевых маркеров в диагностике и мониторинге опухолей яичка. Особенности течения и метастазирования. Принципы лечения герминогенных опухолей. Принципы лечения негерминогенных опухолей. Показания к парааортальной лимфаденэктомии при опухолях яичка. Результаты лечения и прогноз.

Рак полового члена. Предопухолевые заболевания. Патологическая анатомия. Особенности клинического течения, метастазирования. Принципы лечения - хирургического, лучевого, комбинированного. Отдаленные результаты лечения и прогноз.

Опухоли мягких тканей туловища и конечностей. Классификация. Виды рецидивирующих и метастазирующих опухолей мягких тканей. Особенности клинического течения в зависимости от локализации, формы роста и распространенности. Особенности метастазирования. Методы диагностики. Методы уточнения гистогенеза. Роль иммунофенотипирования. Принципы лечения, результаты, прогноз.

Опухоли костей. Классификация. Особенности клинического течения. Закономерности метастазирования. Диагностика и дифференциальная диагностика опухолей костей. Методы лечения (хирургический, лучевой, лекарственный, комбинированное лечение). Органосохраняющие вмешательства. Результаты лечения и прогноз.

Рак шейки матки. Предраковые состояния, диагностическая и лечебная тактика. Роль массовых цитологических исследований в ранней диагностике. Классификация рака шейки матки. Особенности распространения и метастазирования. Лечебная тактика в зависимости от стадии и формы роста. Методы лечения (хирургическое, лучевое, комбинированное и комплексное лечение). Органосохраняющее лечение при ранних стадиях заболевания. Отдаленные результаты лечения и прогноз.

Рак тела матки. Предраковые состояния, их выявление и лечение. Особенности клинического течения и метастазирования. Диагностика. Принципы хирургического, комбинированного и комплексного лечения. Гормональное лечение (самостоятельное и в рамках комплексного лечения). Отдаленные результаты лечения и прогноз.

Рак яичников. Особенности клинического течения. Диагностика и дифференциальная диагностика. Лечение начальных форм рака яичников. Лечение распространенных форм рака яичников, роль адъювантной и неоадъювантной химиотерапии. Лечебная тактика при рецидивах заболевания. Отдаленные результаты лечения и прогноз.

Хорионкарцинома матки. Патогенез. Особенности клинического течения. Методы диагностики. Лечебная тактика. Методы лечения. Отдаленные результаты лечения, прогноз.

Рак наружных половых органов и влагалища. Предопухолевые состояния. Особенности клинического течения и метастазирования. Роль специальных методов в диагностике и дифференциальной диагностике. Лечение. Отдаленные результаты и прогноз.

Острый и хронический лейкозы. Классификация. Роль современных методов (в т.ч. иммунологических) в диагностике и определении вариантов течения. Дифференциальный диагноз. Клинические стадии. Принцип лечения. Отдаленные результаты и прогноз.

Лимфомы. Классификация. Ходжкинские и неходжкинские лимфомы. Особенности клинического течения. Методы диагностики и роль современных методов в диагностике и оценке распространенности лимфом. Принципы лечения. Прогноз.

Детская онкология. Особенности диагностики и лечения опухолей у детей. Особенности лекарственной и лучевой терапии. Злокачественные опухоли - диагностика и лечение. Опухоль Вильмса - диагностика, лечение, прогноз. Нейробластома - диагностика, лечение, прогноз. Особенности течения лейкозов, лимфогранулематоза и гематосарком у детей. Методы диагностики. Принципы лекарственного и лучевого лечения. Результаты и прогноз.

## **ПРОГРАММА-МИНИМУМ**

### **кандидатского экзамена по специальности 14.00.19 - "лучевая диагностика и терапия" по медицинским наукам**

В основу настоящей программы положены базовые разделы следующих специальностей: 1) рентгенология (включая компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, интервенционную

радиологию); 2) ультразвуковая диагностика; 3) радионуклидная диагностика и 4) клиническая радиология (лучевая терапия).

Программа разработана Экспертным советом Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики.

## I. ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ

Медицинская радиология как научная и клиническая дисциплина. Основные этапы медицинской радиологии и формирование ее основных направлений: рентгенодиагностики, рентгенотерапии, радиотерапии, радионуклидной диагностики, радионуклидной терапии, ультразвуковой диагностики, рентгеновской компьютерной диагностики, магнитно-резонансной диагностики и др.

## II. ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МИНИМУМ ПО ФИЗИКЕ ИЗЛУЧЕНИЙ, ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫМ ВОЛНАМ И ДОЗИМЕТРИИ

Строение материи. Основные характеристики атома: масса и заряд ядра, электронные оболочки, внутриатомные связи, энергетические уровни. Радиоактивность и радионуклиды (радиоактивные изотопы). Виды ионизирующих излучений, их характеристика и способы получения.

Статическое электричество. Проводники и диэлектрики. Электрический ток, его природа и измерение: сила тока, напряжение, энергия и мощность электрического тока. Закон Ома. Переменный ток: амплитудное, среднее и действующее значение силы тока и напряжения. Источники тока. Предохранители. Заземление. Электрические и магнитные поля.

Колебательные движения: амплитуда, период, частота, фаза. Волны: длина волны, скорость распространения.

Электромагнитные волны и их двойственная (корпускулярно-волновая) природа. Шкала электромагнитных волн. Видимый свет. Инфракрасное, ультрафиолетовое, рентгеновское и гамма-излучение.

Воздействие излучения на вещество и важнейшие физические эффекты: фотоэлектрическое поглощение, комптоновское рассеяние, образование пар. Ионизация. Взаимодействие с фотоэмульсией. Рентгенолюминесценция. Тормозной спектр излучения, характеристическое излучение.

Понятие экспоненциальных и поглощенных доз. Дозиметрические величины и единицы: экспозиционная доза (рентген и Кл/кг), поглощенная доза и керма (рад и грей), эквивалентная доза и эффективная доза (бер и зиверт).

Взвешивающие коэффициенты для тканей и органов при расчете эффективной дозы, коллективная эффективная доза, поверхностная доза, входная и выходная дозы. Мощность излучения (дозы) и единицы ее измерения.

Методы регистрации излучения: ионизационный, фотографический, термолюминесцентный. Дозиметрическая аппаратура. Индивидуальная дозиметрия. Определение свинцового эквивалента.

## III. КЛИНИЧЕСКАЯ РАДИОБИОЛОГИЯ

Действие ионизирующих (корпускулярных и квантовых) излучений на живые организмы. Поглощение излучения тканями организма при внешнем и внутреннем облучении.

Молекулярные, функциональные и морфологические изменения в клетках, тканях и органах, подвергшихся ионизирующему облучению. Радиочувствительность тканей и относительная биологическая эффективность (ОБЭ) излучений.

Понятие о детерминированных (пороговых) и стохастических (вероятностных) эффектах облучения.

Острые лучевые повреждения тканей и организма. Острая лучевая болезнь - общая характеристика, симптоматология, периоды течения, клинические проявления, лечение.

Хронические лучевые поражения, особенности их проявлений и лечение. Хроническая лучевая болезнь (миелодиспластический, нейропатический и иммунодепрессивный синдромы). Биологическое действие относительно малых доз и связанные с ним проблемы.

Отдаленные последствия облучения. Сокращение продолжительности жизни, развитие лейкозов и злокачественных опухолей.

Местные лучевые повреждения и их лечение. Влияние ионизирующего излучения на зародыш и плод в период беременности. Генетические последствия облучения. Современная окружающая радиационная среда. Естественный радиационный фон. Искусственные источники ионизирующего излучения.

Биологическое действие ультразвука, сверхвысокочастотных излучений лазера, магнитных полей.

## ПРИНЦИПЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И ОХРАНА ТРУДА



Методы радиационной безопасности. Номенклатура средств противорадиационной защиты персонала и пациентов.

Оценка уровня облучения пациентов приборными средствами. Контроль и учет индивидуальных доз облучения персонала и пациентов. Нормы радиационной безопасности.

Категории облучаемых лиц. Дозовые пределы для персонала, пациентов, населения.

Мероприятия по обеспечению радиационной безопасности медицинского персонала и граждан при проведении медицинских рентгенорадиологических процедур.

Режим работы в рентгенодиагностических, КТ и МРТ и радионуклидных и ультразвуковых кабинетах, в кабинетах лучевой терапии.

Совокупность устройств и мероприятий, предназначенных для снижения дозы излучения, действующей на человека, ниже дозовых пределов, установленных для разных категорий облучаемых лиц. Понятие о критических органах. Основные дозовые пределы для групп критических органов. Факторы противолучевой защиты: размещение кабинетов, наличие стационарных и нестационарных защитных устройств, размещение аппаратуры. Средства индивидуальной защиты персонала и пациентов. Организация радиационного контроля.

## ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ИНТРОСКОПИИ

Получение медицинских изображений. Аналоговые и цифровые сигналы и изображения. Аналого-цифровое преобразование. Детекторы сигналов и приемники изображения.

Параметры изображения. Энергетические характеристики: яркость, плотность изображения, коэффициент преобразования. Градационные характеристики: контраст, коэффициент сохранения контраста, контрастная чувствительность, динамический диапазон, фотографическая широта. Пространственные характеристики: размер рабочего поля, геометрические искажения. Понятия пиксела и воксела. Временные характеристики: инерционность, временное разрешение. Частотно-контрастная характеристика, функция передачи модуляции, квантовый шум, шум системы, отношение сигнал/шум.

Свойства зрительного анализатора. Согласование параметров изображения с характеристиками глаза.

## ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ В МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ

Автоматизированные системы управления отделениями лучевой диагностики. Автоматизированное рабочее место врача, рентгенолаборанта, медицинской сестры. Автоматизированная лучевая диагностика и ее программное обеспечение. Госпитальная система получения, обработки, архивирования и передачи изображения. Автоматизация сбора, анализа и хранения данных.

Персональный компьютер - принцип действия и значение вспомогательных устройств. Технические параметры и возможности компьютера. Защита зрения при работе на персональном компьютере.

Телерадиология, принципы, организация и оснащение.

## РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Структурная схема и основные элементы рентгеновского аппарата. Излучатель и рентгеновская трубка, их устройство. Конструкция рентгеновской трубки: анод, катод, колба. Действительный и оптический фокус. Характеристики рентгеновской трубки. Допустимая мощность. Типы рентгеновских аппаратов. Флюорографы.

Общая характеристика вспомогательного оборудования и расходных материалов (пленки, растворы для проявления изображения, контрастные вещества и др.).

Формирование рентгеновского изображения и его особенности (суммационный характер, суперпозиция и субтракция теней, тангенциальный эффект, проекционное искажение величины, формы и размеров объекта).

Рентгенография и ее виды (пленочная, цифровая, с прямым увеличением изображения, телерентгенография, электрорентгенография). Обзорные и прицельные снимки. Серийная рентгенография. Рентгенографические цифровые преобразователи.

Линейная аналоговая томография. Выбор проекции исследования, направления движения излучателя и кассеты, глубины и толщины выделяемого слоя. Радиационная защита при томографии, дозовые нагрузки.

Рентгеноскопия и ее виды (ортоскопия, латероскопия, трохоскопия). Импульсная рентгеноскопия. Радиационная защита пациентов и персонала при рентгеноскопии. Дозовые нагрузки при рентгеноскопии.

Рентгенологическое исследование кровеносных и лимфатических сосудов (ангиография). Артериография посредством пункции или катетеризации сосуда. Венография посредством пункции или катетеризации сосуда. Дигитальная субтракционная артерио- и венография. Лимфография - методика, выбор и введение контрастного препарата. Радиационная защита при ангиографии, дозовые нагрузки.

## МЕТОД РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Принципы формирования компьютерного томографического (КТ) изображения. Выбор параметров исследования: толщина слоя, расстояния между слоями, мА, кВ, время сканирования, математический алгоритм.

Общая схема компьютерного томографа. Система сбора данных: рентгеновский излучатель, коллиматоры, детекторы. Механика сканирования. Последовательное и спиральное сканирование. Аналого-цифровой преобразователь данных. Компьютер. Дисплей. Рабочее место оператора. Станции обработки изображения. Реконструкция и воспроизведение изображения. Матрица изображения. Увеличение изображения. Поле обзора. Единицы Хаунсфилда. Усреднение частичного объема. «Окно» изображения, его ширина и уровень. Координаты изображения (оси X, Y и Z). Мультипланарное и трехмерное преобразование изображения. Качество изображения: пространственное и контрастное разрешение. Шум. Контроль качества изображения. Артефакты изображения, их причины и способы устранения. Архивирование изображений на электронных и твердых носителях.

Методика прямого и непрямого контрастирования в КТ. Показания и противопоказания к применению контрастных средств. Виды контрастных веществ, их дозировка и способы введения.

Специальные методики: динамическая КТ, КТ-ангиография, КТ-урография, КТ- холангиография.

Рентгеноанатомический и денситометрический анализ компьютерных томограмм.

Биопсия и дренирование под контролем КТ. КТ в планировании лучевой терапии опухолей. Радиационная защита при КТ, дозовые нагрузки.

## МЕТОД МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Физические основы и техника магнитно-резонансной интроскопии. Ядерный магнетизм. Ларморовская частота. Прецессия. Явление ядерно-магнитного резонанса. Радиочастотный импульс. Релаксация. Магнитные характеристики ткани: T1 релаксация, T2 релаксация, спиновая плотность. Основные пульсовые последовательности: спин-эхо, инверсия-восстановление, градиент-эхо, быстрые последовательности. Понятие градиента. Селекция слоя. Фазовое и частотное кодирование сигнала. Матрица МР-изображения. Проекция максимальной интенсивности. Мультипланарная реконструкция.

Конструкция МР-томографов: виды магнитов, строение катушки, передающие и принимающие катушки, градиентные катушки. Настройка катушки. Гомогенность магнитного поля. Радиочастотная защита. Криогенная система. Компьютер. Рабочее место оператора. Станции обработки изображения. МР-томографы с открытым доступом. Дополнительное оборудование кабинета МРТ.

Особенности МР-изображения. Основы МР-анатомии. Качество изображения: толщина слоя, ориентация слоя, пространственное и контрастное разрешение. Понятие отношения сигнал/шум. Гомогенность магнитного поля. Радиочастотная защита. Изображения, взвешенные по T1, T2 и по протонной плотности.

Контрастирование в МРТ. Показания и противопоказания к нему. Виды контрастных веществ, их дозирование и способы введения. Предупреждение осложнений от введения контрастных препаратов и способы борьбы с ними.

Методика проведения исследования. Выбор параметров исследования: TR, TE, T1, число усреднений сигнала, угол наклона вектора (flip angle), поле обзора (FOV), размер матрицы, число срезов, толщина слоя и расстояние между ними, время сканирования, факторы, влияющие на него.

Специальные методики: динамическая МРТ, МР-ангиография, МР-сиалография, МР-лимфография грудного протока, МР-урография, МР-холангиопанкреатография. Программированные протоколы исследования. Интервенционные вмешательства под контролем МР-интроскопии.

Побочные эффекты постоянного магнитного, переменного градиентного и радиочастотного полей на организм. Специфические противопоказания к МРТ. Премедикация пациентов. Меры безопасности для пациентов и персонала в кабинете МРТ. Неотложные процедуры: гашение магнита (quench), эвакуация пациента.

МР-спектроскопия. Ядерно-магнитный спектрометр. Лабораторная МР-спектроскопия. Клиническая (прижизненная) МР-спектроскопия.

## МЕТОД УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ИНТРОСКОПИИ

Физические основы ультразвука. Ультразвуковые волны и их свойства (проникающая способность, отражение, поглощение, рассеивание). Интенсивность ультразвукового излучения. Частота ультразвуковых колебаний, период и длина волны. Пьезоэффект, генерация и детекция. Трансдюсер и ультразвуковой луч. Типы и разрешающая возможность ультразвуковых датчиков.

Общая схема эхоимпульсного ультразвукового прибора и приборов для доплерографии. Аппараты дуплексной сонографии. Типы аппаратов ультразвуковой диагностики: по области применения, габаритам, способу получения диагностической информации, виду сканирования, методу обработки отраженных эхосигналов.

Формирование ультразвукового изображения. Эхонегативность, эхопозитивность. Понятие критического угла падения ультразвукового луча. Зависимость получаемой информации от частоты ультразвуковых колебаний. Методики ультразвукового исследования: одномерная эхография, двухмерная эхография (сонография, ультразвуковое сканирование), доплерография, доплерография с цветовым картированием, дуплексная сонография. Трехмерная эхокардиография. УЗ-ангиография. УЗ-исследование по методике силового (энергетического доплера и нативной тканевой гармоника). Эластография. Внутрисосудистое УЗИ. Ультразвуковые микродатчики для эндолюминальных манипуляций. Контрастные средства в ультразвуковой диагностике.

Возможности ультразвуковых методик в изучении морфологии и функции органов. Показания к ультразвуковому исследованию.

Роль ультразвукового метода при исследовании детей и беременных. Значение ультразвукового метода при обследовании диспансерных групп. Интервенционные вмешательства под ультразвуковым наведением. Ультразвуковые исследования на операционном столе.

Биологическое действие ультразвука. Изменение среды проникновения ультразвуковых колебаний. Потенциальные последствия воздействия ультразвукового излучения, меры профилактики.

## РАДИОНУКЛИДНЫЙ МЕТОД

Радионуклидная диагностическая система: источник излучения, объект исследования, приемники излучения.

Радиофармацевтические препараты (РФП) для исследований *in vivo*: способы получения, характеристика важнейших препаратов, выбор препарата, расчет активности и объема препарата. Контроль качества чистоты и устойчивости РФП в процессе хранения. Реагенты, используемые для исследования *in vitro*.

Методы детекции: ионизационные, сцинтилляционные, фотографические, термолюминесценция, автордиография.

Радиодиагностическая аппаратура: радиометры, дозокалибраторы, сканеры, гамма-камеры, эмиссионные томографы (однофотонные и позитронные), прибор СИЧ. Гамма-автоматы. Позитронная камера. Автоматические счетчики проб.

Показания и противопоказания к радионуклидным исследованиям. Выбор исследования в зависимости от целей (оценка структурного или функционального состояния).

Способы исследования *in vivo*: радиометрия (дистанционная, контактная), радиография. Сцинтиграфия: статическая, динамическая. Эмиссионная компьютерная томография: однофотонная, позитронная. Нейтронно-активационный анализ.

Способы исследования *in vitro*. Радиоиммунный анализ (РИА) и радиотестирование, основанное на неиммунных принципах. Использование катетеризационного забора проб.

Анализ результатов радионуклидного исследования. Оценка изображения. Построение графиков и гистограмм. Оценка результатов РИА. Статистическая обработка данных. Оформление протокола радионуклидного исследования.

Радионуклидная диагностическая лаборатория: организация работы, структура, штаты. Правила радиационной безопасности, санитарные правила работы с РФП, их хранение и контроль. Дозовые нагрузки персонала при радионуклидных исследованиях. Регламентация облучения больных.

## МЕТОД МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМОГРАФИИ

Принцип термографии. Контактная жидкокристаллическая термография. Дистанционная инфракрасная термография. Жидкокристаллические, термоиндикаторные пленки и экраны. Термографы, радиотермографы - принцип действия.

Показания к термографии. Подготовка пациента к исследованию. Термоскопия, термография, термометрия. Основные признаки патологических изменений, выявляемые при термографическом исследова-

нии: зона гипертермии, зона гипотермии, нарушение изображения сосудистого рисунка. Возможности термографии в современной клинике.

## ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ЛУЧЕВЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Эндовазальные рентгеновские, ультразвуковые, КТ- и МРТ-вмешательства: общие принципы, инструментарий, медикаментозное обеспечение. Рентгеноэндоваскулярная дилатация и реканализация. Рентгеноэндоваскулярное протезирование, установка фильтров и стентов. Рентгеноэндоваскулярная окклюзия (механическая, фармакологическая). Ультразвуковые эндоваскулярные вмешательства. Лечебные эндовазальные вливания.

Экстравазальные лучевые вмешательства: эндобронхиальные, эндоэзофагеальные, эндогастральные, эндобилиарные, эндоуринальные. Вмешательства на маточных трубах. Операции на межпозвоночных дисках и фасеточных суставах позвоночника.

Пункции, биопсии и лечебные инъекции под рентгенотелевизионным, УЗ-, КТ- и МР-наведением. Кистография. абсцессография, дренирование кист абсцессов, остаточных плевральных полостей. Чрескожное удаление камней, кальцификатов, инородных тел. Чрескожное наложение соустьев между органами.

Профилактика передачи инфекций при интервенционных процедурах. Мониторинг больного в процессе интервенционных вмешательств.

## ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ

Построение плана лучевого исследования, выполнение лучевого исследования, логический анализ лучевой информации. Рациональные методы дифференциальной лучевой диагностики. Ветвящиеся диагностические программы, их значение в клинической практике.

Радиологическая терминология. Сокращения терминов (аббревиатуры). Формулировка заключения.

Лучевая диагностика заболеваний мышечно-скелетной системы. Методы лучевого исследования костей, суставов и мягких тканей. Лучевая анатомия мышечно-скелетной системы.

Морфометрия и денситометрия костей. Старение скелета. Диагностика остеопении и остеопороза. Системные остеопорозы.

Лучевая семиотика повреждений костей, суставов и мягких тканей. Лучевая семиотика заболеваний мышечно-скелетной системы. Лучевая картина инфекционных, грибковых и паразитарных поражений. Остеомиелиты, артриты, спондилиты. Туберкулез костей и суставов. Саркоидоз костно-суставного аппарата. Тендиниты и лигаментиты. Серопозитивные и серонегативные синовиальные воспалительные заболевания; роль остеоиммуноцинтиграфии.

Дистрофические поражения. Артрозы, асептические некрозы, зоны перестройки, стресс-переломы. Дистрофические процессы в позвоночнике (дискоз, остеохондроз, спондилез, фасеточный артроз, анкилозирующий гиперостоз).

Изменения скелета при эндокринных заболеваниях и болезнях системы крови. Нейрогенные и ангиогенные поражения скелета.

Опухолевидные образования и доброкачественные опухоли костей, суставов и мягких тканей. Злокачественные опухоли мышечно-скелетной системы. Лучевое выявление и лучевая картина метастазов злокачественных опухолей в скелет.

Лучевая диагностика повреждений и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ультразвуковые, рентгенологические, радионуклидные, КТ- и МРТ-методы исследования сердца и сосудов.

Повреждения сердца и аорты, инородные тела в сердце. Аномалии развития сердца, аорты, легочной артерии, крупных вен грудной полости. Эндокардиты, приобретенные пороки, миокардиты.

Кардиомиопатии. Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, аневризма сердца. Гипертоническая болезнь. Сердце при гипер- и гипотиреозе. Опухоли сердца. Перикардиты (выпотной, слигтчивый, констриктивный). Перикардальные кисты. Аортит, аневризма аорты. Стентирование при аневризме аорты. Лучевая оценка состояния плечеголового ствола и брахиоцефальных ветвей аорты. Поражения брюшной аорты и периферических артерий, острая и хроническая артериальная окклюзионная болезнь. Артерииты. Аневризмы, тромбофлебит, варикозная болезнь, посттромбофлебитический синдром. Радионуклидная диагностика острого тромбоза вен. Тромбозис. Стентирование сосудов. Заболевания лимфатических сосудов. Лучевое исследование при отеках конечности.

Лучевые исследования после хирургических вмешательств на сердце и сосудах. Диагностические программы исследования сердца, грудной аорты и легочной артерии при основных клинических синдромах.

Лучевая диагностика повреждений и заболеваний органов дыхания. Методы лучевого и инструментального исследования: рентгенография и флюорография, рентгеноскопия. КТ и МРТ, сонография, ан-

гиопульмонография, бронхиальная артериография, медиастинальная флебография, скintiграфия, радиопульмонография, радионуклидная оценка эвакуаторной функции бронхов. Плеврография, торакоскопия и биопсия плевры. Бронхологическое исследование, катетеризационная биопсия, бронхиолоальвеолярный лаваж. Трансторакальная пункция и биопсия. Медиастиноскопия и биопсия.

Лучевые симптомы и синдромы поражения органов дыхания. Лучевая картина нарушений бронхиальной проходимости, кровообращения и обмена жидкости в легких. Легочная гипертензия. Тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей, значение скintiграфии, КТ-ангиографии и МРТ в ее диагностике. Инфаркт легкого. Отеки легких. Виртуальная бронхоскопия в диагностике стенозов крупных бронхов. Повреждения грудной клетки, легких, плевры, диафрагмы. Травматические диафрагмальные грыжи.

Эмфизема средостения. Медиастинальная гематома. Инородные тела бронхов, легких, средостения. Радиационные и химические поражения легких.

Аномалии развития трахеи, бронхов, легких, диафрагмы. Гипоплазии (релаксации) диафрагмы. Диафрагмальные грыжи. Дистрофические поражения легких: исчезающее легкое, муковисцидоз, первичная эмфизема легких. Острые бронхиты. Бронхиальная астма. Хронические бронхиты.

Вторичная эмфизема легких. Бронхоэктатическая болезнь. Острый легочный дистресс-синдром. Острые пневмонии (бактериальные, вирусные, микоплазменные, пневмоцистные, аллергические, септические, послеоперационные, застойные). Грибковые поражения легких. Абсцесс и гангрена легких, хронические легочные нагноения, эмпиема плевры. Поражения легких при системных заболеваниях и болезнях крови. Поражение легких при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД). Лекарственные и радиационные поражения. Интерстициальные болезни легких. Пневмоконииозы. Неспецифические пневмосклерозы, хронические пневмонии. Саркоидоз легких. Гистиоцитоз Х.

Лучевая диагностика легочного туберкулеза. Плевриты. Доброкачественные опухоли легких. Злокачественные первичные и вторичные (метастатические) опухоли легких, плевры, диафрагмы. Раковый лимфангит и карциноматоз легких.

Функциональные расстройства диафрагмы. Парез половины диафрагмы. Острый медиастинит. Хронический медиастинит. Объемные образования в средостении (гиперплазия вилочковой железы, тимомы, внутригрудной зоб, бронхогенные и ангиогенные опухоли, мезенхимальные опухоли, тератодермоиды, бронхогенные и энтерогенные кисты, абдомино-медиастинальные липомы). Медиастинальная лимфоаденопатия при воспалительных, опухолевых поражениях и болезнях крови.

Изменения в органах дыхания в течение и после лучевой и химиотерапии опухолей. Лучевая картина после хирургических вмешательств на легких и бронхах. Стентирование трахеи и бронхов. Диагностика послеоперационных осложнений.

Лучевая диагностика повреждений и заболеваний органов системы пищеварения. Методы лучевого и инструментального исследования (рентгенологические, ультразвуковые, радионуклидные, КТ, МРТ, термография, эндоскопия). Виртуальная эзофагоскопия, гастроскопия, колоноскопия.

Лучевая картина слюннокаменной болезни, сиалозов, сиалодохитов и сиалоаденитов, новообразований.

Лучевая диагностика функциональных нарушений глотки и пищевода и дисфагий. Эзофагиты (инфекционные эзофагиты, эозинофильный эзофагит, радиационный эзофагит). Рефлюкс-эзофагит. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Ожог пищевода. Инородные тела глотки и пищевода. Заглоточный абсцесс. Прободение пищевода. Варикозное расширение вен пищевода. Ахалазия пищевода. Доброкачественные и злокачественные опухоли. Оперированный пищевод в рентгеновском изображении.

Лучевая диагностика заболеваний желудка. Повреждения, инородные тела. Ожог желудка. Аномалии развития. Заворот желудка. Острое расширение желудка. Функциональные расстройства желудка и двенадцатиперстной кишки. Острый гастрит. Флегмона желудка. Хронические гастриты. Эрозии. Язвенная болезнь и ее осложнения. Болезнь Менетрие. Дуоденит. Лимфоидная гиперплазия. Туберкулез, саркоидоз, сифилис. bezoary желудка. Полипы и полипоз. Доброкачественные и злокачественные опухоли. Лучевая картина после хирургических вмешательств на желудке и двенадцатиперстной кишке. Диагностика послеоперационных осложнений и синдромов.

Лучевая диагностика заболеваний тонкой кишки. Аномалии развития (нарушения ротации, атрезии и стенозы, Меккелев дивертикул, удвоение, дивертикулез). Малабсорбция и иммунодефициты (целиакия спру, болезнь Уиппла, лимфангизктазии, недостаток пищевых ферментов). Амилоидоз. Системный мастоцитоз. Болезнь Крона. Сосудистые нарушения (ишемия, венозный тромбоз). Инфекционные энтериты (туберкулез, иерсиниоз, сальмонеллез, кампилобактер). Эозинофильный энтерит. Язвенный энтерит. Радиационный энтерит. Лимфоидная гиперплазия. Глистные поражения. Спаечная болезнь. Полипоз. Доброкачественные и злокачественные опухоли. Механическая и динамическая непроходимость тонкой кишки. Кишечные грыжи. Лучевая картина после хирургических вмешательств на тонкой кишке.

Лучевая диагностика заболеваний толстой кишки. Повреждения, инородные тела. Аномалии развития (нарушения ротации, стенозы и атрезии, удвоение, микроколон, болезнь Гиршпрунга, аноректальные аномалии). Дивертикулез, дивертикулит. Инфекционные колиты, амебиаз, язвенный колит, грануле-

матозный колит. Ишемический колит. Туберкулез. Венерическая гранулема. Псевдомембранозный колит. Цитомегаловирусное поражение. Некротизирующий энтероколит. Радиационный колит. Кишечный пневматоз. Амилоидоз. Эндометриоз, острый и хронический аппендицит, его осложнения. Дискинезии толстой кишки, запоры. Расстройства аноректальной эвакуации (роль УЗИ и МРТ). Полипы и полипоз. Виртуальная колоноскопия толстой кишки. Механическая и динамическая непроходимость толстой кишки.

Стентирование толстой кишки при ее непроходимости. Желудочно-кишечные кровотечения. Нарушения мезентериального кровообращения. Доброкачественные и злокачественные опухоли. Лучевая картина после хирургических вмешательств на толстой кишке.

Лучевая диагностика заболеваний печени и желчных путей. Аномалии развития печени и желчных путей. Диффузные поражения печени (жировой гепатоз, гепатиты, циррозы, изменения при болезнях крови, болезни Вильсона, гемохроматозе). Очаговые поражения печени (кисты, эхинококк, альвеококк, абсцесс, фокальная узловая гиперплазия, гемангиома, аденома, гепатома, холангиокарцинома, метастазы злокачественных опухолей). Псевдоцирроз Пика. Лучевая картина синдрома Бадд Хиа ри. Аневризма печеночной артерии. Лучевая картина при портальной гипертензии. Лучевое исследование портокавальных шунтов. Трансплантированная печень, осложнения после трансплантации печени.

Желчнокаменная болезнь. Гиперпластическис холецистозы (холестероз, аденомиоматоз). Острые холециститы. Хронические холециститы. Перихолецистит. Водянка желчного пузыря. Гнойный холангит. Склерозирующий холангит. Аскаридоз желчных путей. Обызвествление желчного пузыря. Доброкачественные и злокачественные опухоли желчного пузыря и желчных протоков. Рак большого дуоденального соска. Лучевое исследование при внутреннем и наружном желчном свище. Лучевые исследования во время и после хирургических вмешательств на желчных путях. Постхолецистэктомический синдром. МР-панкреатохолангиография. Транспариетальная холангиография. Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография.

Лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы. Методы лучевого исследования. Пункция и контрастирование протока поджелудочной железы. Аномалии развития (гипоплазия, эктопическая железа, кольцевидная железа, разделенная железа). Острые панкреатиты. Абсцесс поджелудочной железы. Хронические панкреатиты, ложные кисты. Конкременты и кальцификаты. Доброкачественные и злокачественные опухоли. Синдромы сахарного диабета, ожирения, анемии, Золлингер-Эллисона, стеаторреи, Вернера-Моррисона, водной диареи. Интервенционные вмешательства на поджелудочной железе (пункции, стентирование протока и др.). Лучевая картина после хирургических вмешательств на поджелудочной железе.

Лучевая диагностика заболеваний и повреждений селезенки. Повреждения и инородные тела. Аномалии развития (аспления, полиспления, добавочные селезенки, странствующая селезенка, спленогонадное слияние). Диффузные поражения селезенки (при болезнях крови, печени и пр.). Очаговые поражения (абсцесс, туберкулез, эхинококк, инфаркт, опухоль). Аневризма селезеночной артерии.

Лучевая диагностика внеорганных заболеваний и повреждений брюшной полости. Диффузный и ограниченный перитонит. Внеорганные абсцессы (поддиафрагмальный, подпеченочный, межкишечный, тазовый). Забрюшинный фиброз. Внеорганные опухоли (брюшной стенки, брюшины, брыжейки). Лучевая диагностика поражения лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Лучевая диагностика повреждений и заболеваний мочевой системы. Методы лучевого и инструментального исследования органов выделения. Повреждения, инородные тела. Забрюшинное кровоизлияние. Аномалии развития почек, мочеточников, мочевого пузыря и уретры. Воспалительные поражения (гломерулонефрит, пиелонефрит, абсцесс, карбункул, туберкулез, пионефроз, паранефрит). Пиелозктазия, гидронефроз. Нефросклероз. Почечно-каменная болезнь. Обструктивная уропатия. Почечная тубулярная эктазия. Мозговая (губчатая) почка. "Немая" почка. Изменения почки при шистозомиазе, кандидозе, эхинококке. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Кисты почек (простая кортикальная киста, кисты при туберозном склерозе и синдроме Гиппель-Ландау, пиогенные кисты, парапельвикальные кисты, перинефральные псевдокисты). Поликистоз почек. Нефрокальциноз. Доброкачественные и злокачественные отходы почек, мочеточников и мочевого пузыря.

Функциональные расстройства мочевых путей. Недержание мочи. Лучевая картина циститов, шистозомиаза мочевого пузыря. Дивертикулы мочевого пузыря и уретры, грыжа мочевого пузыря. Виртуальная КТ-цистоскопия. Стриктуры уретры. Свищи и ложные ходы, азозный липоматоз.

Нефрогенная артериальная гипертензия. Стеноз почечной артерии. Эмболия и тромбоз почечной артерии и ее ветвей. Ишемия и инфаркт почки. Тромбоз почечной вены. Почечный папиллярный некроз. Аневризма почечной артерии. Эмболизация почечной артерии при остром почечном кровотечении. Трансплантированная почка. Лучевое исследование почки на операционном столе.

Лучевая диагностика заболеваний мужских половых органов. Методы лучевого исследования. Простатит. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Абсцесс предстательной железы. Кисты

и опухоли предстательной железы. Лучевая картина после простатэктомии. Лучевая картина нормально-го яичка. Эпидидимоорхит. Хронический эпидемит, варикоцеле, гидроцеле, сперматоцеле. Неспускавшееся яичко. Поворот яичка. Опухоль яичка. Лучевое исследование при импотенции.

Лучевая диагностика гинекологических заболеваний. Лучевые исследования при нарушениях менструально-овариального цикла. Повреждения и инородные тела матки и влагалища. Аномалии развития матки, придатков и наружных половых органов. Лучевая диагностика воспалительных поражений (эндометриоз, аденомиоз, острая инфекция эндометрия, пиосальпингс, острый tuboовариальный абсцесс).

Внутриматочные скопления жидкости. Трофобластическая болезнь. Опухоли матки (лейомиома, эндометриальный полип, рак тела матки, рак шейки матки, карциносаркома, лейомиосаркома, лимфома). Торзия яичника. Кисты яичника. Синдром склерокистозных яичников. Опухоли яичника. Диагностика заболеваний вульвы и влагалища. Эмболизация маточных артерий для остановки генитального кровотечения.

Лучевая анатомия плода в разные периоды беременности. Аномалии плода, плаценты. Картина прерванной беременности в разные периоды. Эктопическая беременность. Хирургические вмешательства на плоде под лучевым наведением.

Лучевая картина после лучевой терапии и хирургических вмешательств по поводу рака матки.

Лучевая диагностика заболеваний грудных желез. Методы лучевого исследования: обзорные и прицельные снимки (маммограммы), снимки с компрессией, кисто- и пневмо-кистография, галактография (дуктография), сонография, доплерография, скнтиграфия, КТ, МРТ, магнитно-резонансная спектроскопия. Пункционная биопсия под лучевым наведением стереотаксис при предпункционной и предоперационной локализации патологических образований.

Аномалии развития грудных желез. Лучевая картина повреждений и инородных тел. Жировой некроз. Воспалительные поражения грудной железы (маститы, абсцесс, туберкулез, актиномикоз). Простые большие кисты, аденомы, фиброаденомы, гигантские фиброаденомы, ангиолипомы. Инфаркт грудной железы. Рубцы в грудной железе. Дифференциальная диагностика отложений извести в грудной железе. Диагностика злокачественных опухолей (атипическая дуктальная гиперплазия, неинфильтрирующий и инфильтрирующий рак *in situ*, интрадуктальная карцинома, дольковый рак, мозговидный рак, болезнь Педжета, неэпителиальные опухоли, метастазы рака в грудную железу). Рентгенография операционных препаратов молочной железы. Лучевая картина поражения молочных протоков. Изменения в молочной железе при лучевой и химиотерапии рака. Послеоперационные изменения в молочной железе. Лучевая картина после пластических операций. Лучевая диагностика заболеваний грудной железы у мужчин.

Лучевая диагностика повреждений и заболеваний нервной системы. Повреждения черепа и позвоночника, инородные тела в области головы и позвоночного столба. Нарушения развития черепа и позвоночника. Воспалительные заболевания черепа. Воспалительные поражения позвоночника. Опухоли черепа и позвоночника. Изменения черепа и позвоночника при общих заболеваниях (эндокринная патология, фиброзные остеодистрофии, ретикулогистиоцитозы и неинфекционные гранулемы, заболевания системы крови, нарушения витаминного баланса).

Методы лучевого исследования головного и спинного мозга. Повреждения и инородные тела в области головного и спинного мозга. Аномалии развития головного и спинного мозга. Опухоли головного мозга. Опухоли в области турецкого седла, диагностика микроаденом гипофиза. Невромы слухового нерва. Опухоли яремного гломуса. Опухоли эпифиза.

Сосудистые поражения головного мозга. Функциональная МР-диагностика локальной гемодинамики в головном мозге. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) в оценке рецепторного аппарата и обменных процессов в головном мозге. Кровоизлияния веществ мозга и под оболочки. Тромбоэмболия сосудов мозга. Инфаркт мозга. Аневризмы мозговых сосудов.

Инфекционные поражения головного мозга (менингит, энцефалит, абсцесс мозга, экстра- и субдуральная эмпиема, туберкулез, грибковые заболевания, паразитарные болезни (токсоплазмоз, амелиаз, цистицеркоз, эхинококкоз). Болезни белого вещества мозга (рассеянный склероз, болезнь Шиллера, демиелинизация, лейкодистрофия, болезнь базальных ганглиев, церебральная атрофия, болезнь Паркинсона, болезнь Вильсона). Дифференциальная диагностика внутричерепных обызвествлений.

Вертеброгенный болевой синдром. Лучевая картина поражения спинного мозга, его оболочек, нервных корешков и ганглиев при воспалительных, дистрофических и опухолевых поражениях позвоночника. Лучевая картина арахноидита. Лучевая картина опухолей и кист спинного мозга и его оболочек. Артериовенозные мальформации, миеломенингоцеле, дистематомиялия. Болезнь моторных нейронов. Спинальная сухотка. Радиационный миелит.

Использование навигационных систем и МР-наведения при хирургических вмешательствах на головном мозге и при лучевой терапии опухолей мозга.

Лучевая диагностика повреждений и заболеваний органа зрения. Методы лучевого исследования глаза и глазницы. Лучевая диагностика повреждений, методики выявления и локализации инородных тел в глазу и глазнице. Лучевая картина аномалий развития, варикозного расширения вен, орбитального цел-

лулита, катаракты, бельма роговицы, очагового эндофтальмита, абсцесса орбиты, псевдоопухоли орбиты. Экзофтальм, его дифференциальная диагностика. Поражения при неврофиброматозе. Неврит зрительного нерва.

Опухоли глаза и орбиты. Стеноз слезоотводящих путей. Катетеризация и балонная дилатация слезоотводящих путей.

Лучевая диагностика повреждений и заболеваний ЛОР-органов. Лучевые методы исследования височной кости, носа и носоглотки, придаточных пазух носа, гортани. Лучевая анатомия лор-органов. Лучевая диагностика повреждений и инородных тел лор-органов. Аномалии развития. Острый отит, острый мастоидит. Хронический отит. Ложная холестеатома. Отосклероз. Оперированное ухо. Доброкачественные и злокачественные опухоли носа и носоглотки. Аденоиды в носоглотке. Острые синуситы. Хронические синуситы. Мукоцеле. Кисты пазух. Доброкачественные и злокачественные опухоли в области придаточных пазух. Поражения гортани (ларингоцеле, туберкулез, склерома, папилломатоз, опухоли). Двигательные расстройства гортани. Изменения в гортани после лучевой терапии рака.

Лучевая диагностика повреждений и заболеваний челюстно-лицевой области. Методы лучевого исследования челюстно-лицевой области. Повреждения и инородные тела челюстно-лицевой области, вывихи и переломы зубов. Врожденные и приобретенные деформации челюстно-лицевой области, аномалии развития зубов, расщелина твердого неба. Воспалительные заболевания: кариес, пульпит, периодонтит. Лучевая диагностика остеомиелита челюсти. Заболевания пародонта. Радиационное поражение челюстей. Лучевая картина кист, доброкачественных и злокачественных опухолей челюстей. Поражения височно-челюстного сустава (артрит, ревматоидный артрит, артроз). Лучевое исследование при протезировании и после хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области.

Лучевая диагностика заболеваний органов эндокринной системы. Методы лучевого исследования морфологии и функции гипоталамуса, гипофиза, щитовидной и паращитовидной желез, надпочечников, половых желез. Клинико-радиологические синдромы и диагностические программы при заболеваниях гипофиза, щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников, яичников. Дифференциальная диагностика диффузного зоба, токсического узлового зоба, доброкачественных узловых новообразований в щитовидной железе, иммунного тиреоидита, злокачественных опухолей щитовидной железы. Лучевые исследования при гипо- и гипертиреозе. Лучевая диагностика аденомы паращитовидной железы, аденомы надпочечника, кисты надпочечника, односторонней и двусторонней гиперплазии надпочечников, метастазов рака в надпочечник. Лучевые исследования при болезни Иценко-Кушинга, гипогонадизме, гиперпаратиреозе, гипопаратиреозе, псевдогипопаратиреозе, акромегалии, аменоррее.

Неотложная лучевая диагностика. Принципы современной неотложной лучевой диагностики и ее организация в зоне первичной медицинской помощи, в городских и районных больницах, в специализированных больницах скорой помощи. Неотложная лучевая помощь в отделениях реанимации, в блоках и палатах интенсивной терапии, на дому. Радиационная защита персонала и больных.

Лучевая диагностика в педиатрии. Методические особенности лучевых исследований детей в разные возрастные периоды. Показания и противопоказания к лучевым исследованиям в детском возрасте. Радиационная защита, учет дозовых нагрузок.

Экстренная медицинская помощь в кабинетах лучевой диагностики. Основы реанимации и интенсивной терапии при неотложных состояниях: внезапная остановка сердца, острая дыхательная недостаточность, травматический шок, приступ бронхиальной астмы, кровотечение, электротравма и др.

## ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Биологические предпосылки использования ионизирующего излучения для лечения опухолей. Действие ионизирующего излучения на опухоль. Радиомодификация как способы управления лучевыми реакциями нормальных и опухолевых тканей: усиления радиочувствительности опухоли и защиты нормальных тканей. Физические и химические средства радиомодификации. Полирадиомодификация. Значение дозы, мощности и фактора времени при лучевой терапии.

Стратегия и клинико-биологические основы лучевого лечения опухолей. Хирургический, лучевой и медикаментозный методы лечения злокачественных опухолей. Комбинированное и комплексное лечение. Самостоятельная лучевая терапия и лучевая терапия в рамках комбинированного и комплексного лечения. Показания и противопоказания к лучевому лечению опухолей.

Виды лучевой терапии (дистанционная и контактная: внутрисполостная, внутритканевая, аппликационная и внутренняя лучевая терапия). Радикальная, паллиативная и симптоматическая лучевая терапия. Пред-, интра- и послеоперационная лучевая терапия.

Применение открытых и закрытых источников ионизирующего излучения для лечения онкологических больных. Контактный способ облучения - закрытые и открытые источники излучения. Аппликационный метод, внутрисполостное и внутритканевое облучение, близко дистанционная рентгенотерапия.



Технологическое обеспечение лучевой терапии злокачественных опухолей. Организация радиологических отделений, кабинетов лучевой терапии. Организация радиохирургического отделения с блоком закрытых источников облучения.

Радиотерапевтическая аппаратура: установки для дистанционного облучения (гамма- и рентгенотерапевтические аппараты, медицинские ускорительные комплексы, источники протонного излучения и др.) и ее основные характеристики.

Клинико-дозиметрическое планирование лучевой терапии. Выбор режима облучения, оптимальной поглощенной дозы и ее распределение в облучаемом объеме. Выбор вида облучения. Выбор направления пучков излучения, числа и величины входных полей.

Клиническая топометрия. Формирующие устройства (блоки, клиновидные фильтры, растры, решетчатые диафрагмы) и смысл их применения в дистанционной лучевой терапии.

Способы облучения при дистанционной лучевой терапии. Выбор режима облучения, оптимальной очаговой дозы и ее распределения в облучаемом объеме, выбор направления пучка излучения, числа и величины входных полей. Понятие о карте изо-доз. Клиническая дозиметрия и топометрия.

Курс лучевой терапии злокачественных опухолей. Предлучевой период (психологическая, общегигиеническая, диетическая, медикаментозная подготовка больного). Лучевой период (формирование лечебного пучка, наведение пучка, симуляторы и сложные конфигурации полей облучения). Послелучевой период - реабилитация больного. Особенности лучевой терапии опухолей у детей.

Реакция организма на лечебное лучевое воздействие: общая реакция, местная лучевая реакции кожи и слизистых оболочек, лучевые реакции других органов. Ранние и поздние лучевые повреждения и их лечение. Предупреждение лучевых реакций.

Показания и методы лучевой терапии при опухолях основных локализаций: раке кожи, гортани, щитовидной железы, пищевода, легких, опухолях челюстно-лицевой зоны, раке молочной железы, матки, предстательной железы, прямой кишки, мочевого пузыря, прямой кишки, лимфомах, первичных и метастатических опухолях скелета и опухолях мозга.

Лучевая терапия неопухолевых заболеваний. Обоснование лечебного применения ионизирующих и неионизирующих излучений при неопухолевых заболеваниях. Показания и противопоказания. Учет риска неблагоприятных соматических и генетических последствий облучения.

Аппаратура для ближнедистанционной рентгенотерапии. Бета-аппликаторы. Дистанционный и аппликационный методы лучевой терапии неопухолевых заболеваний. Принципы лазерной терапии.

Применение рентгенотерапии при острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваниях в хирургической клинике, при дегенеративно-дистрофических процессах костно-суставной системы, заболеваниях периферической нервной системы, в оториноларингологии, офтальмологии и дерматологии. Лазерная и биомагнитная терапия.

\* \* \*

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

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

1. Məqalələrin və qısa mə'lumatların 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 mə'lumatlar 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.

İşlənildən 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 mə'lumatları, 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 ancaq Times Latin - azərbaycan variantları üçün; şriftin ölçüləri: mətn üçün 11, ədəbiyyat üçün - 9) və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. Ayırı 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. Ayırı vərəqdə verilən bütün müəlliflərin adı, atasının adı və soyadı, elmi dərəcələri və elmi adları, vəzifələri barədə mə'lumat redaksiyaya təqdim edilən məqaləyə əlavə olunmalıdır. Burada dəqiq ünvan və müəlliflərin biri ilə əlaqə saxlamaq üçün onun telefon nömrəsi də göstərilməlidir.

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 Ağalı qızına göndərilməlidir.

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 только лишь 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 Агали кызы.

По вопросу приобретения журнала можно обращаться по указанному адресу и звонить по телефону (99412) 4345032.

## M Ü N D Ə R İ C A T - C O N T E N T S - О Г Л А В Л Е Н И Е

### İ C M A L L A R - R E V I E W S - О Б З О Р Ы

|  |    |
|--|----|
| <b>Роль неонкогенных вирусов в этиопатогенезе онкологических заболеваний</b><br>Д.А.Алиев, М.К.Мамедов ..... | 3  |
| <b>Современные аспекты радиотерапии больных раком шейки матки</b><br>И.Г.Исаев, К.С.Акперов .....            | 10 |

### ORİJİNAL MƏQALƏLƏR-ORIGINAL ARTICLES-ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

|  |    |
|--|----|
| <b>К проблемам хирургического лечения множественных опухолевых метастазов в головной мозг</b><br>А.Т.Амирасланов, С.А.Этибарлы ..... | 20 |
| <b>Современные аспекты диагностики и лечения опухолей грудной клетки</b><br>Р.Г.Гулиев .....   | 26 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Заболееваемость и смертность от рака молочной железы в г.Баку</b><br>С.С.Ватанха, Ф.А.Марданлы, Н.Б.Алиева, С.И.Джафарова, А.И.Бурджуева .....  | 35  |
| <b>Süd vəzisi xərcənginin radikal müalicəsinin nəticələrinə əsas proqnostik amillərin təsiri</b><br>С.А.Əliyev, R.С.Сəfərov, Т.Ə.Нəсəfov, S.E.Rəhimova, İ.K.Kazımov, F.Ş.Əlizadə .....           | 38  |
| <b>Клинические испытания моэксиприла у женщин, больных раком молочной железы</b><br>Д.А.Алиев, В.А.Азизов, Т.А.Садыгова, Р.С.Зейналов, И.Н.Мусаев .....  | 41  |
| <b>Angiogenic activity of vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer</b><br>Mohammed A.El-Hefny, Afandiyev A.M., Azizova G.I. ....   | 45  |
| <b>Результаты лучевого и химиолучевого лечения больных раком гортаноглотки</b><br>Д.А.Алиев, И.Г.Исаев, З.М.Гасанова .....   | 50  |
| <b>Динамика эпидемиологических показателей и структура распространённости рака желудка в Азербайджанской Республике</b><br>Р.С.Зейналов, А.Х.Керимов, Ф.А.Марданлы, А.Р.Алиев, А.А.Керимли ..... | 58  |
| <b>Лечение неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта</b><br>А.А.Абдуллаев, М.К.Мамедов, О.Фараджев, Н.Г.Кулиева, А.А.Керимли .....   | 64  |
| <b>Методы концевой колостомии после операции Гартмана</b><br>Н.Г.Новрузов .....  | 67  |
| <b>Реакция печени и почек на хирургическую и опухолевую агрессию</b><br>У.А.Аббасова .....   | 71  |
| <b>Современные методы диагностики и лечения больных доброкачественными опухолями яичников</b><br>Н.З.Керимова, И.Г.Кафаров, С.Гарашова .....   | 74  |
| <b>Yuinq sarkomasinin klinik-rentgenoloji xarakteristikasi</b><br>Ə.T.Əmiraslanov, A.Y.Qaziyev, A.Ə.Əmiraslanov, E.C.Axundov .....   | 80  |
| <b>Современное состояние проблем диагностики и лечения фиброгистиоцитарных опухолей мягких тканей</b><br>А.Т.Амирасланов, Э.Э.Ибрагимов, С.В.Абдыева .....                                       | 85  |
| <b>Изучение эффективности хелаторной терапии при вторичном гемосидерозе</b><br>Д.А.Байтаева .....  | 89  |
| <b>Состояние обмена железа и порфиринов у больных сидеробластной анемией</b><br>Д.А.Байтаева .....   | 95  |
| <b>Azərbaycanda 2000-2006-cı illərdə uşaq əhalisi arasında retinoblastomanın yayılması xüsusiyyətləri</b><br>Ə.T.Əmiraslanov, F.A.İsmayılova, A.Y.Qaziyev .....                                  | 99  |
| <b>Антиокислительные и антикоагулянтные свойства экстракта шафрана посевного при экспериментальной ишемии сердца</b><br>Р.А.Садых-заде .....   | 103 |
| <b>Особенности клинического течения беременности при наследственных тромботических осложнениях</b><br>Ш.Г.Шахбазов .....   | 107 |
| <b>Periferik damarların zədələnmələrinin cərrahi müalicəsinin nəticəsi</b><br>N.Ə.Nasıyev .....  | 111 |
| <b>QISA MƏ'LUMATLAR – BRIEF COMMUNICATIONS – КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ</b>   |     |
| <b>Рубцовые стенозы трахеи у больных опухолями головы и шеи</b><br>Р.Х.Маггеррамов, П.В.Светицкий .....  | 115 |
| <b>Ağciyər xərcənginin şüa müalicəsi zamanı iltihabi dəyişiklikləri</b><br>V.T.Məmmədov, E.Q.Quliyev, Ə.R.Nasıyev, V.A.Əli-zadə .....  | 118 |
| <b>Рецидивы рака пищевода в отдаленные сроки (более 10 лет) после дистанционной гамматерапии</b><br>Н.М.Аскеров, Ш.М.Бейбутов, Н.Г.Кулиева, Р.Р.Казиева .....                                    | 120 |
| <b>Комбинированные операции у больных с забрюшинными неорганными опухолями</b><br>А.Х.Керимов, Ф.А.Зейналов, А.А.Керимли .....   | 122 |
| <b>Дооперационный морфологический диагноз опухолей надпочечников</b>   |     |

|  |     |
|--|-----|
| Ф.И.Искендеров .....   | 124 |
| <b>Ca-125 onkomarkeri, USM, KT və MRT müayinə metodlarının yumurtalıq xərcəngində proqnostik əhəmiyyəti</b>  |     |
| Ə.X.Kərimov, G.A.Əliyeva .....   | 126 |
| <b>Идентификационное значение рецепторов к интерлейкину-2 в опухолевой ткани рака яичников</b>   |     |
| X.K.Мурадов, Ш.К.Кафарова .....  | 128 |
| <b>Возможность применения лучевой терапии у онкологических больных, инфицированных вирусами гепатитов В И С</b>  |     |
| И.Г.Исаев, Э.Г.Гулиев, М.К.Мамедов .....   | 131 |
| <b>Антитела к лимфотропным ретровирусам человека у здоровых лиц, больных лимфомами, талассемией и ревматоидным артритом</b>                              |     |
| A.Б.Гаджиев, P.К.Таги-заде, Г.А.Караева, С.А.Курбанова, М.К.Мамедов .....  | 133 |
| <b>Neyroleykemiya uşaqlarda Moskva–Berlin-91 müalicə proqramının effektivliyinin öyrənilməsi</b>   |     |
| ME.S.Babayev .....   | 135 |
| <b>Tez-tez xəstələnən uşaqlarda respirator xəstəliklərin patogenezinə sitokin statusu və hemostaz sisteminin rolu, onlar arasındakı qarşılıqlı əlaqə</b> |     |
| M.K.Kərimova .....   | 137 |
| <b>Peritonal intoksikasiya sindromunun aradan qaldırılmasının bəzi aspektləri</b>  |     |
| Ə.M.Məmmədov, Ə.H.Əliyev, K.Ə.Eyvazova .....   | 140 |
| <b>Müxtəlif yaş qrupu olan uşaqlar arasında helikobakteriozun yayılma səviyyəsi</b>  |     |
| M.H.Əliyev, İ.B.Əhmədov .....  | 142 |
| <b>Подходы к количественной оценке "малых" доз ионизирующего излучения, воздействующего на человека</b>  |     |
| Г.М.Мамедов .....  | 145 |
| <b>Ön cəbhə zonasında yaralılara infuzion-transfuzion terapiyanın aparılmasına göstəriş və onun yerinə yetirilməsinin bəzi xüsusiyyətləri</b>            |     |
| Z.Ə.Salahov .....  | 147 |
| <b>Hərbi yaralanmalar zamanı böyük həcmli reinfuziyaların zərərli nəticələri və onun aradan qaldırılması yolları</b>                                     |     |
| Z.Ə.Salahov .....  | 151 |
| Azərbaycanda hematologiyaya aid elmi tibbi ədəbiyyatın nəşri və biblioqrafiyası haqqında   |     |
| A.B.Nasıyev, Y.U.Pirəliyeva .....  | 153 |
| <b>REDAKTORA MƏKTUBLAR – LETTERS TO EDITOR – ПИСЬМА РЕДАКТОРУ</b>  |     |
| <b>Immunologic aspects of ovarian cancer diagnostics</b>   |     |
| SH.K.Kafarova .....  | 156 |
| <b>Serologic marker of human lymphotropic viral infections among patients with rheumatoid arthritis</b>  |     |
| S.A.Kurbanova, M.K.Mamedov .....   | 156 |
| <b>Prevalence immunopathological syndromes among pregnant women with inflammatory gum diseases</b>   |     |
| O.S.Seidbekov, D.G.Gafarova, M.A.Mamedova .....  | 157 |
| <b>Opportunistic and non-opportunistic infections and malignant tumors among HIV-infected inhabitants of the Azerbaijan</b>                              |     |
| A.A.Kadyirova, M.K.Mamedov .....   | 157 |
| <b>Local treatment of oral cavity's mucous membrane inflammatory-destructive diseases with solcoseryl dental adhesive paste</b>                          |     |
| D.K.Hajiyev .....  | 158 |
| <b>MÜHAZİRƏLƏR – LECTURES – ЛЕКЦИИ</b>   |     |
| <b>Лекарственное лечение онкологических заболеваний: развитие, принципы и перспективы</b>  |     |

|  |     |
|--|-----|
| М.К.Мамедов .....  | 158 |
| <b>XRONİKA – CHRONICLE – ХРОНИКА</b>                                   |     |
| <b>Об итогах научно-практической конференции в городе Гянджа</b>       |     |
| Ф.А.Марданлы, Н.А.Бахшалиева .....                                     | 169 |
| <b>На V съезде онкологов и радиологов СНГ</b>                          |     |
| Н.А.Бахшалиева .....   | 169 |
| <b>Программа-минимум кандидатского экзамена по специальности</b>       |     |
| 14.00.14 - "онкология" по медицинским и биологическим наукам .....     | 171 |
| <b>Программа-минимум кандидатского экзамена по специальности</b>       |     |
| 14.00.19 - "лучевая диагностика и терапия" по медицинским наукам ..... | 178 |
| <b>Правила оформления рукописей</b> .....                              | 188 |

---

Çара imzalanıb 23.01.08. Kağız formatı 60 x 88 1/8. Tiraj 600.