

**ПОВЫШЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
ОПУХОЛЯМИ КАК ИЗДЕРЖКА НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО
И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО ПРОГРЕССА**

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

На протяжении последних, как минимум, 150 лет документируется неуклонный рост показателей заболеваемости злокачественными опухолями (ЗО). Так, если в середине второй половины XIX в. раком заболел один из 30 жителей Европы, то после Первой мировой войны ЗО отмечались у каждого из пятнадцати жителей Европы. Всего сорок лет назад раком заболел, примерно, каждый шестой житель планеты [1,6].

Сегодня в начале XXI в. ЗО развиваются у каждого четвертого - по данным ВОЗ, общее число заболевших ЗО в мире в 2000 г. достигло 10 млн, а число умерших от ЗО в том же году составило более 6 млн. В структуре смертности населения земного шара смертность от ЗО занимает 3-е место, а в высокоразвитых странах конкурирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями за первое место [3].

Согласно прогнозу комитета экспертов по онкологии ВОЗ и эпидемиологического дивизиона Международного агентства по изучению рака (МАИР), в обозримом будущем темпы прироста числа онкологических заболеваний не снизятся и это приведет к тому, что уже в конце первой четверти XXI в. опухолями будет болеть каждый третий житель планеты.

Рассматривая вопрос о причинах роста числа онкологических заболеваний, прежде всего, надо отметить, что за минувшие полвека по мере накопления фактического материала, указывающего на особое место ЗО и, главное, на отсутствие, трактуемых с позиций традиционных взглядов на этиологию, единого механизма их возникновения, формировалось мнение о феноменологической "полиэтиологичности" онкологических заболеваний [7]. На этой основе уже к началу 60-х гг. XX в. сложилось представление о том, что эти заболевания являются итогом действия на организм целой группы разнородных по природе эндогенных и, главное, экзогенных факторов [16].

Сегодня концепция об этих факторах, называемых "факторами повышенного риска" возникновения ЗО (или факторами повышенного онкологического риска), является важнейшим теоретическим базисом не только эпидемиологии онкологических заболеваний, но и для научно-обоснованной разработки мер по их профилактики [14].

И хотя факторы риска действуют на человека в едином комплексе, среди них удалось выделить ведущие факторы, вносящие решающий вклад в формирование условий, способствующих появлению ЗО, и второстепенные факторы риска, облегчающие их развитие.

Глубокий анализ результатов проведенных за последние 50 лет многочисленных эпидемиологических наблюдений и экспериментальных исследований, осуществленный экспертными группами МАИР и ВОЗ, не оставлял сомнений в том, что абсолютное большинство ЗО человека являются результатом прямого или опосредованного воздействия экзогенных факторов, т.е., по сути, факторов окружающей среды.

На основе данных, полученных при таком анализе, были составлены обстоятельные статистические сводки, позволяющие количественно оценить значение указанных факторов онкологического риска. Ниже, в таблице 1 мы приводим усредненные данные, демонстрирующие значение и приблизительный удельный вес этих факторов.

Как следует из таблицы, согласно официальному мнению МАИР и ВОЗ, с воздействием факторов внешней среды, так или иначе, связано возникновение не менее 95% всех ЗО человека.

Соответственно, лишь только около 5% ЗО человека являются генетически детерминиро-

Таблица 1. Значение экзогенных факторов онкологического риска

35%	неправильное питание
25%	курение
15%	некоторые хронические инфекции
7%	эндокринные нарушения и изменения репродуктивной сферы
5%	профессиональные вредности и отходы производства
4%	геофизические факторы (инсоляция, радиация и др.)
3%	употребление алкоголя
1%	медицинские факторы (лучевая диагностика и лекарства)

ванными, причем, этот процент складывается из случаев, главным образом, ретинобластомы, нефробластомы, нейробластомы и рака толстой кишки при семейном полипозе кишечника, а описанные случаи "семейных" раков молочной железы, яичников, лейкемии и др. составляют лишь ничтожную часть таких ЗО.

Именно на основе этих выкладок с начала 90-х гг. XX в. группы специалистов заинтересованных международных организаций и, в первую очередь, ВОЗ, начали широкую работу по формированию рациональной мировой стратегии и регионально ориентированной тактики противораковой борьбы.

Теоретическим базисом разработки программы такой борьбы стало положение о том, что к настоящему времени уже получены убедительные научные данные о важнейших факторах онкологического риска, элиминируя или, по меньшей мере, ограничивая действие которых на человека, в конечном итоге, можно предупредить более половины всех случаев заболевания ЗО [15].

Приоритетные направления этой борьбы были обсуждены на ряде международных симпозиумов, проходивших в самом конце прошлого века. Авторитетные группы ученых, принимавшие участие в этом обсуждении, пришли к заключению о том, что важнейшими факторами высокого риска появления ЗО, действующими в глобальном масштабе, должны быть признаны: продолжающееся загрязнение окружающей среды, неправильное питание, курение, некоторые вирусные инфекции и др [11].

В то же время, в ходе обсуждения вопросов, касающихся перспектив противораковой борьбы, в глобальном масштабе был разработан ряд программных документов, из которых прямо следовали выводы, раскрывающие 3 важнейшие причины наблюдаемого расширения масштабов глобального распространения онкологических заболеваний. Эти причины сведены в таблицу 2.

Таблица 2. Важнейшие причины роста заболеваемости ЗО

1.	Изменился состав народонаселения - увеличилась средняя продолжительность жизни человека и возросла доля пожилых людей, которые в силу биологических причин в значительно большей степени подвержены онкологическим заболеваниям.
2.	Значительно возросла эффективность лечения онкологических заболеваний и увеличилась средняя продолжительность жизни онкологических больных, что привело к увеличению их доли в общем составе населения.
3.	Существенно увеличилось количество и расширился спектр вредных (в том числе, канцерогенных) факторов окружающей среды и стрессорных факторов социальной жизни, с которыми сталкивается современный человек.

Признание важного значения причин, приведенных в таблице, в свою очередь, вынуждает принять тот факт, что значительная часть ныне регистрируемых в мире и, прежде всего, в экономически высокоразвитых странах, онкологических заболеваний, прямо или косвенно обусловлена расширением сферы внедрения в жизнь и интенсивного применения достижений научно-технического и социального прогресса цивилизации.

Учитывая, что обоснованность этого положения не нуждается в дополнительных доказательствах, онкологические заболевания, как и атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемии-

ческая болезнь сердца, сахарный диабет и ожирение с полным правом могут быть отнесены к числу "болезней цивилизации".

Этот вывод демонстрирует то, что эффективный контроль за онкологическими заболеваниями и реализация существующих возможностей снижения темпов роста числа онкологических больных потребует от мирового сообщества необычайно больших затрат материально-людских ресурсов, поскольку обеспечить нивелирование негативных последствий широкого использования достижений и благ цивилизации возможно только при условии консолидации усилий всего человечества.

Ниже мы приведем краткие комментарии, поясняющие посредством каких конкретных механизмов важнейшие достижения научно-технического прогресса и блага социального развития современного общества привели к росту числа онкологических заболеваний на планете.

УХУДШЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ОБСТАНОВКИ. Расширение производственной деятельности человека и интенсивная работа промышленных предприятий, а также освоение им новых технологических процессов привели к возрастанию числа новых антропогенных факторов окружающей среды, оказывающих на человека неблагоприятное воздействие.

В первую очередь, это связано с загрязнением атмосферного воздуха. Основными "загрязнителями" атмосферного воздуха являются промышленные предприятия и автомобильный транспорт.

Химические канцерогенные вещества в окружающей среде претерпевают сложный круговорот превращений. Они не только накапливаются в природе, но поглощаются и нейтрализуются некоторыми видами бактерий, имеющихся в почве, разрушаются под действием озона и ультрафиолетовых лучей.

XX век ознаменовался тем, что среди прочих вредных антропогенных факторов стало неуклонно возрастать значение ионизирующего излучения. Этому способствовал целый ряд научно-технических достижений, важнейшими из которых считаются: проводившиеся до сравнительно недавнего времени испытания различных типов ядерного оружия, сопровождавшиеся рассеянием радионуклидов на тысячи квадратных километров; все расширяющиеся масштабы использования радиоактивных веществ и источников излучения в промышленности и, главное, в атомной энергетике и соответствующее радиационное загрязнение окружающей среды; сжигание больших количеств органического топлива; интенсивное развитие горнорудной, нефтедобывающей и туковой промышленности (с рудой, нефтью и минеральными удобрениями на поверхность могут выноситься довольно активные радиоуклиды); использование в промышленном и гражданском строительстве материалов с высоким содержанием радионуклидов и продуктов их распада (радон); ежегодная перевозка десятков миллионов пассажиров авиатранспортом на высоте более 10 тысяч метров в течение нескольких часов и повсеместное применение в медицинской практике рентгенологической и, особенно, рентгеновской компьютерной диагностики и развитие методов лучевой терапии онкологических и иных заболеваний и др. [12].

НЕКОРРЕКТНОЕ ПИТАНИЕ. С питанием связаны 2 группы факторов онкологического риска: 1) содержащиеся в пище и/или воде экзогенные канцерогены и 2) некоторые компоненты самой пищи, играющие роль модификаторов, или предшественников канцерогенеза.

Попавшие в окружающую среду канцерогены загрязняют не только воздух и воду, но и почву, из которой они попадают в растения, а затем и в организм животных. Употребление в пищу такого рода растительных и животных продуктов ведет к инкорпорации канцерогенов в организм человека. В то же время, пища может содержать и канцерогены, попавшие в нее из тары и образовавшиеся в продуктах при их хранении или обработке (копчении, жарении и т.п.). Существенно и то, что с пищей в организм поступают и предшественники нитрозаминов: нитраты с овощами, консерванты, вторичные амины в рыбе и мясе.

Хотя развитию ЗО может способствовать избыточный прием любого из основных компонентов пищи, наиболее важным является избыток жиров и углеводов и, соответственно, высокая калорийность диеты. Последняя как бы имитирует состояние организма с ожирением, которое повышает риск возникновения ЗО, вообще [10].

Животные жиры повышают риск возникновения рака толстой и прямой кишки, молочной железы, тела матки, яичника и простаты. Количество жира определяет уровень выделяемых в кишечник желчных кислот, считающихся промоторами рака толстой кишки. Прием жирной пи-

щи приводит к избыточной массе тела, которая, как отмечалось, повышает онкологический риск.

Фактором, повышающим риск появления ЗО, является и избыточное употребление углеводов и дефицит белков и витаминов. Есть данные, что аналогичную роль может выполнять и избыточное потребление поваренной соли. Характер диеты отражается на бактериальной флоре кишечника, способной метаболизировать канцерогены и участвовать в их эндогенном синтезе. Заселение бактериями желудка при гастритах и других состояниях усиливает синтез нитрозаминов.

Однако, с другой стороны, белковое голодание способствует значительному снижению активности иммунитета.

Особое значение для опухолей многих локализаций имеет достаточное содержание в пище витаминов, способных тормозить канцерогенез и снижать риск возникновения опухолей и, в том числе, рака полости рта, пищевода, желудка, гортани, легкого, мочевого пузыря, толстой кишки и, вероятно, молочной железы. Наиболее выраженным "протективным" действием отличаются витамины А и С. При этом, кроме антипромоторного действия, витамин С и другие биоантиоксиданты (соединения селена и др.) тормозят метаболизм проканцерогенов, тем самым, тормозя стадию инициации.

Механизм канцерогенного действия алкоголя до настоящего времени окончательно не известен, хотя, скорее всего, он играет роль своеобразного коканцерогена, влияя на процесс инициации (транспорт и метаболизм канцерогенов, изменения слизистых оболочек и др.). Алкоголизм усиливает канцерогенное действие курения. Возможно, что алкоголизм ведет к дефициту некоторых витаминов, микроэлементов, подавлению иммунитета и т.п.

Отдельного упоминания в качестве важнейших факторов онкологического риска требуют тесно связанные друг с другом ожирение и малоактивный образ жизни [4].

Социологи полагают, что ожирение является наиболее распространенным и важным "заболеванием цивилизации" - интенсивное развитие во многих и, в первую очередь, в экономически развитых странах, пищевой промышленности и, главное, индустрии общественного питания, включая популярные предприятия "быстрого питания" (fast food) привело к тому, что число людей с избыточным весом достигло угрожающих масштабов, став серьезной медико-социальной проблемой для целого ряда государств. Сегодня именно ожирение является одним из важнейших факторов онкологического риска в отношении целого ряда ЗО.

Гиподинамия (ограниченная физическая активность) считается прямым следствием урбанизации, развитием хорошо отрегулированной системы городского транспорта и увеличением числа людей, пользующихся индивидуальным автотранспортом. Способствуя развитию ожирения, гипокинезия, тем самым, может выступать в качестве одного из факторов онкологического риска [5].

КУРЕНИЕ. Как известно, в табачном дыме обнаружено около 50 канцерогенов и некоторые радионуклиды, а также множество коканцерогенов и промоторов (важная роль последних подтверждается быстрым снижением риска рака легкого у бросивших курить). У лиц, выкуривающих 20 сигарет в день, риск заболеть раком в 30 раз выше, чем у некурящих. Считается, что у мужчин до 90% случаев рака легкого вызвано курением.

Кроме того, доказано, что с курением этиологически связаны рак полости рта, ротоглотки, гортаноглотки, пищевода, поджелудочной железы, гортани, трахеи, мочевого пузыря и почки.

Несмотря на широкую известность многих из этих фактов, "табачная пандемия" все еще продолжается: в мире насчитывается около 1 млрд курильщиков, то есть около трети всей взрослой популяции и курение остается причиной смерти каждые 9 секунд.

Необходимо особо подчеркнуть, что столь широкое распространение этой вредной привычки социологи и экономисты прямо связывают не только с расширением масштабов весьма прибыльного промышленного производства табачной продукции, осуществляющегося, практически, во всех странах мира, но и с необычайно "агрессивной" рекламной деятельностью крупных транснациональных компаний, продолжающих прямо и, особенно, косвенно распространять заведомо необъективную информацию о курении.

ИЗМЕНЕНИЯ В СЕКСУАЛЬНО-РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЕ. Среди факторов риска, связанных с сексуально-репродуктивным статусом, одно из ведущих мест сегодня отводится

гормональным нарушениям, которые выступают в качестве основной патогенетической основы для "дисгормонального" канцерогенеза у человека - именно такую природу имеет рак молочной железы и большинство ЗО гениталий. В возникновении таких ЗО, ту или иную, роль играет ряд факторов: время начала, интенсивность и полноценность половой жизни, число родов и прерванных беременностей, частота и длительность лактаций.

Надо особо отметить длительный прием гормональных препаратов и, в частности, пероральных противозачаточных средств, содержащих эстрогены и прогестины. Согласно имеющимся в литературе данным, длительный (многолетний) прием подобных препаратов, действительно, способствует повышению частоты возникновения дисгормональных ЗО. Длительное применение эстрогенных препаратов в менопаузе для достижения заместительного эффекта способно также заметно повысить риск развития ЗО после 10-15 летнего интервала.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ СТРЕССЫ. Будучи общепризнанными "возбудителями" сердечно-сосудистых и целого ряда других заболеваний, психоэмоциональные стрессы относятся к числу факторов, способных повышать частоту возникновения онкологических заболеваний.

В условиях высоких темпов современной жизни и информационной нагрузки человека патогенное значение психоэмоциональных стрессов приобретает исключительно важное значение.

Психоэмоциональный стресс может быть вызван не только негативными, но и позитивными эмоциями, однако, в силу хорошо известной нейрофизиологам закономерности негативные эмоции по выраженности нейрофизиологических реакций всегда интенсивнее позитивных и потому их значение в качестве стрессорных факторов несравненно выше.

Эмоциональными стрессорами могут быть различные негативно окрашенные эмоции и, в первую очередь, глубокие и продолжительные депрессивные состояния. В то же время, характер эмоциональной реакции, во многом, зависит от личностно-характерологических особенностей индивида (от психотипа), а также от функционального состояния его организма.

Сегодня большинство исследователей полностью поддерживает мнение о том, что запредельный психоэмоциональный стресс, возникающий в конфликтных или безвыходных ситуациях, сопровождающийся ощущением безнадежности и отчаяния, значительно повышает частоту возникновения ЗО и может стать реально значимым фактором онкологического риска.

ХРОНИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ. Согласно существующим ныне представлениям, роль существенно значимых факторов онкологического риска могут играть лишь несколько вирусных инфекций, отличающихся хроническим течением (инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр, инфекции, вызванные онкогенными штаммами вируса папилломы человека, инфекция, вызванная лимфотропным ретровирусом человека, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита, а также инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С) и лишь одна бактериальная инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* [2,3].

Вопрос о том, почему эти инфекции широко распространились в XX в., достаточно сложен и может считаться решенным лишь в отношении трансфузионных инфекций: ВИЧ-инфекции и инфекций, вызванных вирусами гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС). Считается, что резкое увеличение показателей инфицированности жителей планеты ВИЧ, ВГВ и ВГС является своеобразной "платой" цивилизации за технологический прогресс, достигнутый в медицине - внедрение в клиническую медицину ряда передовых технологий невольно способствовало распространению этих инфекций [8,9].

Вклад в распространение упомянутых выше инфекций внесли и существенная либерализация сферы половых отношений, а также расширение масштабов международных связей и широкое использование разнообразных скоростных средств передвижения по всей планете.

ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ. Установлено, что роль факторов онкологического риска для человека могут играть контакты с несколькими десятками химических веществ и экспонирование его под действием шума, вибрации, радиации и даже, возможно, высокочастотных излучений [13].

В то же время, наибольшее значение в качестве таких факторов имеют канцерогенные вещества. Некоторые из них широко распространены как в высокоразвитых индустриальных странах, так и в странах с относительно невысокой степенью развития промышленности. Кроме того, около 100 веществ, с которыми человек соприкасается в условиях производства,

являются предположительно канцерогенными. Канцерогенные профессиональные факторы редко представлены в виде одного определенного вещества, чаще это компоненты сложных смесей, не все составные части которых могут быть идентифицированы.

Среди производственных канцерогенов наибольшую частоту опухолей вызывают ароматические амины (2-нафтиламин, бензидин), при достаточно длительном контакте с которыми может возникать рак мочевого пузыря почти у всех работающих. У длительно контактировавших на производстве с винилхлоридом частота ангиосарком печени может достигать нескольких процентов, что в десятки тысяч раз превышает ее частоту в общей популяции. Канцерогенным действием обладает и ряд металлов (никель, бериллий, свинец, хром, железо, медь, цинк, кобальт и некоторые др.).

Другая, меньшая группа химических канцерогенов используется в различных сферах деятельности человека и, в том числе, в сельском хозяйстве, пищевой и фармацевтической промышленности.

Таким образом, приняв во внимание изложенные выше данные, можно с достаточными основаниями говорить о том, что отмечаемый за последние десятилетия интенсивный рост числа онкологических заболеваний, действительно, является своеобразной издержкой научно-технического и социально-экономического прогресса. Очевидно, что сегодня, не отказываясь от повсеместного использования предоставленных ему достижений, человечество стоит перед необходимостью сконцентрировать усилия, направленные на преодоление негативных последствий нерационального применения этих достижений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2006, №1, с.7-14; 2. Алиев Д.А., Мамедов М.К. - Там же, №2, с.3-9; 3. Ганцев Ш.Х. Онкология. М.: МИА, 2004, с.23-34; 4. Гудратов Н.О., Мамедов М.К., Зейналов Р.С. Рак и питание. Баку: Азенешр, 1991; 5. Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2001, №2, с.99-108; 6. Мамедов М.К. - Экоэнергетика, 2004, №1, с.15-20; 7. Мамедов М.К. - Там же, 2006, №1, с.140-150; 8. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. - Биомедицина, 2008, №2, с.3-8; 9. Мамедов М.К., Михайлов М.И. - Азерб. Ж. онкологии, 2006, №1, с.132-138; 10. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Трансфузионные вирусные гепатиты и онкологические заболевания. М: Кристалл, 2008, 276с.; 11. Оруджев Э.М., Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 1998, т.4, с.95-97; 12. Семенов Т.А., Мамедов Г.М. - Экоэнергетика, 2008, №1, с.42-46; 13. Смулевич В.Б. Профессия и рак. М.: Медицина, 2000, 384с.; 14. Aliyev J., Mamedov M., Mardanly F. - In: Proc. 6-th Intern. Congress: Energy, ecology, economy. Baku, 2002, p.370-372; 15. Cancer in the next millennium /Eds.: K.Sikora. Proc.WHO symp. London, 1998; 16. Doll R., Peto R. The causes of cancer. NY: Oxford Univ. Press, 1981.

S u m m a r y

INCREASING OF MALIGNANT TUMORS MORBIDITY AS A EXPENSE OF SCIENTIFIC TECHNICAL AND SOCIAL ECONOMIC PROGRESS

J.Aliyev, M.Mamedov, F.Mardanly

In the review the authors demonstrated that increasing of oncologic diseases morbidity is direct and unforeseen consequence of social development and scientific technological progress and malignant tumors now can be include to group of "diseases of civilization".

**QUBA-XAÇMAZ İQTİSADI REGIONUNDA
QIDA BORUSU XƏRÇƏNGİNİN EPIDEMIOLOGİYASI**

*C.Ə.Əliyev, A.R.Əbdürrəhimov, F.Ə.Mərdanlı, Ə.Ə.Abdullayev
Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Hər il dünyada 8 milyona yaxın bədxassəli şişlərlə xəstələnmə və 5,2 milyondan çox ondan ölüm hadisəsi qeydə alınır. Qida borusunun xərcəngi dünyanın bütün ölkələrində yayılma intensivliyinin kəskin müxtəlifliyi ilə seçilən bədxassəli şişlərin nozoloji formasına aiddir. Bu xəstəlik, onkoloji xəstəliklər arasında ölümün səbəblərinə görə ilk beşliyə daxildir və Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) onkoloji registrinin məlumatlarına əsasən 900 min ölən arasında ölümün əsas səbəbi olmuşdur [1,7,8,10,11,15]. Qərbi Avropa və ABŞ qida borusu xərcəngi ilə xəstələnmə halları hər il 5% artır. Buna səbəb şişin histoloji tipinin dəyişməsi (adenokarsinoma), histodifferensiasiya dərəcəsinin və lokalizasiyasının aşağı enməsidir [9,10,13].

ÜST-nin 2001-ci ilə olan məlumatlarına görə, qida borusu xərcəngi bütün bədxassəli xəstəliklərin 3,0% təşkil edərək 6-cı yeri, mədə-bağırsaq traktı şişləri arasında, mədə və düz bağırsağın şişlərindən sonra 3-cü yeri tutur [6,7,10]. Kişilər qadınlardan 5-10 : 1 nisbətində çox xəstələnilir. Yaş qrupları arasında yaşlı və qocalar qrupu üstünlüyə malikdir. Belə ki, 70 yaşdan yuxarı şəxslər 38,6-40,0% təşkil edir [1,3,4,5,8]. Xəstələnmənin zirvəsi isə 50-60 yaşlarına təsadüf edir [3,5,13,14].

Müəlliflərin böyük əksəriyyətinin fikrincə, heç bir şiş üçün qida borusu xərcəngi kimi belə coğrafi asılılıq xarakter deyildir [1,12]. Bəzən müxtəlif ölkələr arasında xəstələnmə fərqi 200 dəfədən çox olur. Ən yüksək göstəricilər (100 min əhaliyə 100) Çində, İranda, Mərkəzi və Orta Asiyada qeydə alınmışdır.

Ədəbiyyat məlumatlarının təhlili göstərir ki, keçmiş SSRİ respublikalarında qida borusu xərcəngi ilə xəstələnmənin ən yüksək göstəriciləri türk etnik qruplarında qeydə alınıb. Bu xalqları qidalanmalarındakı adət və ənənələrin ümumiliyi birləşdirir. Bununla yanaşı, müxtəlif regionlarda yaşayan eyni etnik qrupların nümayəndələri (ruslar, ukraynalılar) qida borusu xərcəngi ilə eyni tezliklə xəstələnilirlər. Bu isə yalnız adət və ənənələrin deyil, həmçinin ətraf mühit şəraitinin qida borusu xərcəngi ilə xəstələnmə tezliyinin artmasında müəyyən rol oynadığını güman etməyə əsas verir.

Hazırkı tədqiqatın məqsədi Respublikanın Quba-Xaçmaz iqtisadi regionunda qida borusu xərcəngi ilə xəstələnmə və ölüm hallarının öyrənilməsi olmuşdur. Göstəricilər ümumi qəbul edilmiş üsullarla hesablanmışdır [2]. Bu regionun əhalisi 480 min nəfərdən çox olub, beş ərazi-inzibati rayonu (Dəvəçi, Quba, Xaçmaz, Qusar, Siyəzən) özündə birləşdirir.

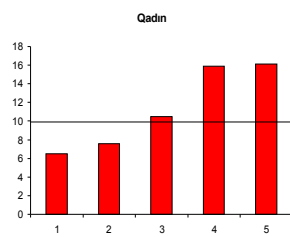
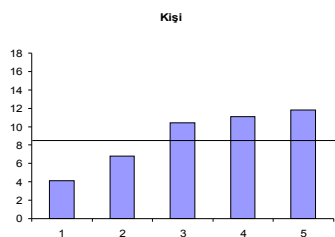
Bədxassəli şişlə olan xəstə kontingenti arasında qida borusu xərcəngi kişilərin 2,8%, qadınların 2,6% rast gəlinir (ümumi region göstəricisi).

Öyrənilən regionun ərazi-inzibati rayonlarında bu nazoloji forma ilə xəstələnmə halı kişi və qadınlar arasında kifayət qədər dəyişkəndir (qraf.1).

Kişi cinsi arasında ən yüksək göstərici Qusar rayonunda (100 min nəfərə 118), ən aşağı göstərici isə Dəvəçi rayonunda (100 min nəfərə 4,1) müşahidə edilir.

Qadınlar arasında yüksək göstərici Siyəzən rayonunda (100 min nəfərə 16,1), ən aşağı göstərici Qusar rayonunda (100 min nəfərə 6,9) qeyd edilir.

Qeyd etmək lazımdır ki, bu iqtisadi regionda qida borusu xərcəngi ilə xəstələnmə göstəricisi ümumi Respublika göstəricisindən kişilər arasında 1,5 dəfə, qadınlar arasında - 1,9 dəfə çox olmuş, 100 min əhaliyə, müvafiq olaraq 5,7 və 5,1 olmuşdur.



1. Dəvəçi
2. Quba
3. Xaçmaz
4. Siyəzən
5. Qusar

1. Qusar
2. Xaçmaz
3. Quba
4. Dəvəçi
5. Siyəzən

Qraf.1. Quba-Xaçmaz iqtisadi regionun ərazi-inzibati rayonlarında qida borusu xərçəngi ilə xəstələnmə hallarının kişi və qadınlar arasında dəyişkənliyi

Tədqiq olunan iqtisadi regionda ölüm göstəricisi ümumi respublika göstəricisindən (100 min nəfərə 3,5) 1,5 dəfə çox olmaqla kifayət qədər yüksək olmuşdur (100 min nəfərə 5,2). Ərazi-inzibati baxımdan göstəricilər cədvəl 1 verilmişdir.

Cədvəl 1. Quba-Xaçmaz iqtisadi regionunda qida borusu xərçəngindən ölümün ümumi əmsalı

Rayonlar	100 min əhaliyə ölüm göstəricisinin ümumi əmsalı	
	Bütün bəd xassəli şişlərdən	Qida borusu xərçəngindən
Dəvəçi	70,4	4,0
Quba	58,5	6,1
Qusar	64,0	6,9
Siyəzən	54,6	2,7
Xaçmaz	48,1	4,5
Ümumi regional	5,1	5,2

Letallıq göstəricisi hesablanarkən müəyyən edilmişdir ki, ümumi regional göstərici (55,6%), ümumi Respublika göstəricisindən (48,9%) yüksək olmuşdur.

Yüksək letallıq göstəricisi Qusar və Siyəzən rayonlarında (80,0%), ən aşağı göstərici isə Quba rayonunda (43,8%) qeyd edilmişdir.

Cədvəl 2. Quba-Xaçmaz iqtisadi regionunda qida borusu xərçəngindən letallıq göstəricisi

Rayonlar	Letallıq göstəriciləri (%)	
	Bütün bəd xassəli şişlərdən	Qida borusu xərçəngindən
Dəvəçi	41,4	50,0
Quba	27,1	43,8
Qusar	35,4	80,0
Siyəzən	41,1	80,0
Xaçmaz	39,4	60,0
Ümumi regional		

Cədvəldən görüldüyü kimi, öyrənilən regionda qida borusu xərçəngindən letallıq göstəricisi bütün bədxassəli şişlər üçün olan analoji göstəricidən yuxarı olmuşdur. Bu, müvafiq olaraq, 55,6% və 34,2% təşkil etmişdir.

Tədqiq olunan regionda bədxassəli şişlə xəstələnmə strukturunda qida borusu xərçəngi 8-10-cu yeri tutur və onun ekstensivlik göstəricisi 27% təşkil edir.

Tədqiq olunan regionda qida borusu xərçəngi ilə xəstə kontingenti arasında xəstələnmə göstəricisi kişi və qadınlar üçün ümumi respublika göstəricisindən yuxarı olub intensivlik göstəricisi 100 min əhaliyə, müvafiq olaraq, 5,7 və 5,1 olmuşdur.

Ölüm göstəricisi kifayət qədər yüksəkdir, 100 min əhaliyə ölüm göstəricisinin ümumi əmsalı 5,2 təşkil etmişdir ki, bu da ümumi Respublika göstəricisindən 1,5 dəfə çox olmuşdur.

Letallıq göstəricisi yüksək olmuş və 55,6% təşkil etmişdir ki, bu da bütün bədxassəli şişlər üçün analoji göstəricidən 1,6 dəfə artıqdır.

ƏDƏBİYYAT

1. Аксель Е.М. Давыдов М.И. - Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М., 2001, с.85-100;
2. Биглхол Р. и др. Основы эпидемиологии. ВОЗ, Женева, 1994;
3. Давыдов М.И. - Вопросы онкологии, 2002, т.48, №4-5, с.468-479;
4. Керимов М.М., Годжаманов Я.К., Джафаров Э.Ч. - Современные достижения азерб. медицины. Баку, 2003, с.95-114;
5. Стилиди И.С. - Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2002, 213с.;
6. Черноусов А.Ф., Сильвестров В.С., Курбанов Ф.С. Пластика пищевода при раке и доброкачественных стриктурах. М.: Медицина, 1990, 142с.;
7. Blot W., Mc Laughlin J. - Semin. Onkol., 1999, v.26, 5 suppl.15, p.2-8;
8. Bonavina L. - Brit. J. Surg., 1995, v.82, №1, p.98-110;
9. Daly J. - J. Am Coll Surg., 2002, v.190, p.562-572;
10. De Vault K. - Dig. Dis., 2001, v.18, №4, p.195-202;
11. Jafarov Ch., Jafarov E. - VI Intern. Euroasian and Azerbaijan Congr. of Gastroenterologists and surgeons. Baku, 2003, p.20-21;
12. Kron I., Johnson A., Morgan R. - Ann. Thorac. Surg., 1989, v.47, p.767-768;
13. Lee R., Miller J. - Surg. Clin. North Amer., 1997, v.77, №5, p.1197-1217;
14. Lerut T., Van de Ven C., De Leyn P. et al. - VIIIth World Congr. of the Intern. Society for Diseases of the esophagus. San-Paulo, Brazil, 2001;
15. Peracchia A., Bonabina L., Ruol A. et al. - Recent Results Cancer Res., 2000, v.155, p.119-122.

* * *

НАШ ОПЫТ СТЕНТИРОВАНИЯ ПИЩЕВОДА ПРИ ОПУХОЛЕВОЙ ОБСТРУКЦИИ

*Э.И.Ибрагимов, Н.Р.Зейналова, А.Р.Гаджиев
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Рак пищевода является относительно часто встречающимся заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Радикальная хирургическая резекция возможна менее чем в половине случаев [10]. Даже после радикальной операции около 20% больных страдают от дисфагии, вызванной либо рецидивом опухоли, либо стриктурой анастомоза.

По этой причине паллиативные методы выходят на первый план в лечении пациентов с опухолевой обструкцией пищевода. Эти методы включают в себя паллиативные резекции и шунты, лучевую и химиотерапию, периодическое бужирование и баллонную дилатацию, абляцию опухоли с помощью неодим-иттриевого-алюминий-рубинового лазера, установку пищевода стента или эндопротеза, чрескожную гастростомию или комбинацию вышеперечисленных методов [8].

Опухолевые обструкции пищевода лечат с помощью паллиативного эндопротезирования вот уже более 100 лет. Первые протезы из слоновой кости и самшита устанавливались через рот [6].

Наступление эры гибкой эндоскопии и использование флюороскопического контроля позволило существенно увеличить безопасность установки жестких пищеводных стентов.

В настоящее время общепризнанным методом паллиативного лечения дисфагии является введение саморасправляющихся стентов [1,2,3,4,5,6,7,8].

Стент (по имени английского стоматолога Ч.Стента) - это специальная, изготовленная в форме цилиндрического каркаса упругая металлическая или пластиковая конструкция, которая помещается в просвет полых органов, обеспечивая расширение и эндопротезирование участка, пораженного патологическим процессом. Стент обеспечивает проходимость физиологических жидкостей, пищи и воздуха, расширяя просвет полого органа (артерии, пищевода, трахеи, кишечника, желчевыводящих путей, мочеточника). По эффективности и продолжительности отсутствия дисфагии стентирование значительно превосходит баллонную дилатацию. При этом, также снижается риск повторного стеноза или перфорации.

Имплантация стента является малоинвазивным методом, позволяющим добиться быстрого уменьшения дисфагии и улучшения качества жизни пациента. В лечении неоперабельных стенозов пищевода этот метод является более простым и эффективным, чем другие методы паллиативного лечения [9,10,11,12,13]. Основным принципом метода является имплантация стента в стенозированный сегмент пищевода. Задача стентирования заключается в сохранении просвета

пищевода и обеспечении пассажа пищи через стенозированный участок. Основными показаниями к имплантации стента являются неоперабельные первичные опухоли пищевода и кардии.

На протяжении последних 100 лет совершенствуются и создаются новые стенты, модифицируются способы стентирования верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Так, в 1959 г. Celestin L. впервые выполнил успешную установку пластикового стента во время лапаротомии при стенозирующем раке пищевода [3], а в 1970 г. Atkinson M. впервые применил методику эндоскопической установки пластикового пищеводного стента [1]. При стентировании пищевода с помощью ригидных пластиковых эндопротезов была отмечена высокая частота тяжелых осложнений, достигающая 36% с летальностью до 16% [16], что ограничивало применение данного метода паллиативного лечения.

На смену ригидных пластиковых эндопротезов пришло новое поколение металлических саморасправляющихся стентов, более безопасных и простых в применении. Первое описание эндоскопической методики установки саморасправляющегося металлического стента в стенозированном пищеводе было сделано Frimberger E. в 1983 г. [8]. С этого периода начинается активная модернизация стентов и методик их установки [15,16,17,18,19,20].

В основном, стентирование применяют при опухолевой обструкции пищевода. Другими показаниями являются:

1. Послеоперационные рецидивы опухоли в зоне анастомоза.
2. Первичные или метастатические опухоли средостения, вызывающие компрессию пищевода.
3. Трахеоэзофагеальные свищи.
4. Перфорации пищевода, обычно ятрогенные, развившиеся при эндоскопии или дилатации стриктуры.
5. Лечение свищей эзофагогастроанастомозов.
6. Доброкачественные стриктуры пищевода.

Современные металлические стенты изготавливают или из титано-никелевого сплава (nitinol), или из нержавеющей стали: они находятся в сжатом состоянии внутри системы установки малого калибра (10-16 F). Nitinol обладает температурной памятью, что обеспечивает его расправление под действием температуры тела. Большинство стентов на проксимальном конце имеет расширение для предупреждения дистальной миграции.

Различают непокрытые стенты и стенты с пластиковым внутренним и/или внешним покрытием. Преимуществом непокрытых стентов является менее выраженная способность к миграции, особенно в зоне кардии. Однако, непокрытые стенты более подвержены прорастанию опухолью, поэтому в настоящее время, в основном, применяются стенты с покрытием. Внутренний диаметр большинства стентов составляет 18-22 мм при полном расправлении, длина стентов - от 8 до 19,5 см. На концах стенты имеют расширения для профилактики соскальзывания. Во многих случаях нет необходимости в предварительной дилатации стриктуры пищевода, т. к. устройство для доставки стента имеет небольшой диаметр. Для стентирования стриктур с большой протяженностью требуется более одного стента, чтобы обеспечить перекрытие стриктуры и выступание на 2-3 см выше и ниже зоны стеноза. При дистальной или проксимальной миграции стента внутрь него может быть введен второй стент, обычно без покрытия. В другом варианте возможно эндоскопическое извлечение стента. Для стентирования верхней трети пищевода с успехом применяются гибкие цервикальные стенты без проксимального расширения.

У 5-38% больных при стентировании кардии развивается желудочно-пищеводный рефлюкс [21,22]. Для предупреждения этого осложнения рекомендуется применение стентов, снабженных антирефлюксными клапанами. Антирефлюксный клапан представляет собой мягкий, гибкий полиэтиленовый рукав длиной 4-8 см, прикрепленный к нижнему концу стента. Под давлением желудочного содержимого рукав легко слипается и предупреждает рефлюкс. Клапанный стент состоит из 3 частей: тело (средняя порция стента), проксимальный конец и дистальный конец. Диаметр тела стента 18 мм. Проксимальная и дистальная части на 8 мм и 12 мм шире, чем тело стента. Стент покрыт полиуретаном, имеет 3 мм промежутки между каждой металлической частью тела стенки для обеспечения гибкости по длине. Антирефлюксный клапан состоит из трех лепестков, подобно трикуспидальному клапану сердца. Они изготовлены из полиуретана и прикреплены к внутренней поверхности дистальной части стента.

Извлекаемые покрытые стенты имеют преимущества в лечении доброкачественных стриктур.

В клинической практике используется несколько методов установки саморасправляющихся стентов в пищеводе и желудке.

1. Под прямым рентгеноскопическим контролем без использования эндоскопической техники и предварительной баллонной дилатации или после баллонной дилатации через доставочное устройство стента. Данный метод в настоящее время используется крайне редко, имеет ограничения в показаниях.

2. Эндоскопический метод установки стентов под прямым рентгенотелевизионным контролем. Наиболее часто используемый способ стентирования верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Данный метод имеет прямые показания при извитом ходе стенозированного отдела пищевода, желудка или зоны послеоперационного анастомоза.

3. Эндоскопическая установка стента без прямого рентгеноскопического контроля. Данный метод стентирования исключает лучевую нагрузку медперсонала и имеет перспективы на более широкое применение при использовании современной видеоэндоскопической техники малого диаметра. Условием для безопасного применения данного метода стентирования является предварительная реканализация, бужирование или баллонная дилатация, позволяющие выполнить эндоскопический осмотр дистальной границы стеноза пищевода или желудка.

4. Интраоперационная установка стента под мануальным контролем. Применяется крайне редко при паллиативных и циторедуктивных операциях.

Разработано несколько методик предварительной разметки места раскрытия стента перед его установкой в просвете пищевода или желудка: а) подслизистая инъекция рентгеноконтрастного вещества в зоне планируемой установки дистального и проксимального края стента; б) фиксация танталовых клипс в слизистой оболочке в указанных зонах; в) фиксация рентгеноконтрастных меток на коже грудной клетки, соответствующих планируемому положению стента; г) эндоскопический контроль положения проксимального конца стента.

Ранние осложнения. В ближайшем периоде боли в грудной клетке развиваются почти у 100% больных [23], однако, постоянные боли сохраняются менее чем у 13% пациентов. Интенсивные боли могут развиваться при стентировании высоких стриктур и при использовании стентов большого диаметра [14]. Такие серьезные осложнения, как кровотечение, перфорация, аспирация, лихорадка и свищи развиваются у 10-20% больных [11,15,17,19]. Связанные с процедурой летальные исходы редки, хотя в одном исследовании сообщают о 7% смертности вследствие кровотечений и аспирации [24]. Частота миграции непокрытых стентов составляет 0-3% и может увеличиваться до 6% при стентировании зоны кардии [20,24]. Частота миграции покрытых стентов колеблется в пределах 25-32% и может несколько увеличиваться при стентировании пищевода-желудочного перехода [13,19,24]. В этих случаях возникает необходимость в повторном стентировании [17,18]. Покрытые стенты необходимо применять для закрытия пищевода-трахеальных свищей и перфораций. Сообщают о редких случаях компрессии трахеи после стентирования стриктур верхней трети пищевода [25]. Предварительная дилатация, термическая абляция, или фотодинамическая терапия (ФДТ) увеличивают риск развития осложнений при стентировании [26]. Лучевая терапия также повышает вероятность миграции стента [26].

Поздние осложнения. Повторные вмешательства после стентирования не редки. В большинстве случаев показанием служит прорастание опухолью непокрытых стентов (8-35%). В то же время, прорастание опухолью покрытых стентов происходит редко. В ретроспективном исследовании сообщают, что рецидив дисфагии в результате прорастания опухоли развился в 60% случаев, однако, в большинстве случаев вводились непокрытые стенты [17]. В половине случаев перекрывание стента происходит не вследствие распространения опухоли, а в результате доброкачественной эпителиальной гиперплазии, роста грануляционной ткани и фиброза [17]. Лечение рецидивного стеноза может быть выполнено путем лазерной терапии, ФДТ, аргонно-плазменной коагуляции, инъекции алкоголя или рестентирования. К другим поздним осложнениям относятся кровотечение (3-10%), язвенный эзофагит (7%), перфорации или свищи (5%), поворот стента (5%), миграция стента (5%) и перелом стента (2%). Wang с соавт. [26] установи-

ли, что опасные для жизни осложнения (массивное кровотечение, свищи, перфорация, компрессия трахеи) более часто развиваются при стентировании проксимальной трети пищевода.

В нашем сообщении рассматривается начальный опыт применения пищеводных стентов при опухолевой обструкции пищевода.

За период с 2007 по 2009 гг. в клинике Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики 34 пациентам было проведено стентирование по поводу рака пищевода с наличием опухолевого стеноза. Возраст пациентов составлял 47-68 лет. Во всех случаях диагноз рака пищевода был морфологически верифицирован. Субъективный статус пациентов при поступлении оценивался по 5-степенной шкале ВОЗ и соответствовал у всех пациентов 2-3 степени.

Степень дисфагии оценивалась с помощью шкалы:

0 - нет дисфагии;

1 - возможность проглатывать только полутвердую пищу;

2 - возможность проглатывать только жидкую пищу;

3 - трудности при проглатывании жидкостей, слюны;

4 - полная дисфагия.

В соответствии с этой шкалой, у 15 пациентов имела место дисфагия 2 степени и у 19 – дисфагия 3 степени.

У 18 пациентов имело место поражение среднегрудного отдела пищевода, у 11 – нижнегрудного отдела и у 5 больных имелся кардиоэзофагеальный рак. Протяженность опухоли по пищеводу у всех пациентов, в среднем, составляла 5-7 см. Диаметр максимального сужения пищевода колебался от 5 до 10 мм.

Перед установкой стента проводилось тщательное обследование пациентов. Для определения диагноза, гистологического подтверждения и уточнения протяженности опухоли выполнялись традиционное рентгенологическое исследование с бариевой взвесью и эндоскопия с биопсией. С целью определения отношения опухоли с окружающими структурами использовались КТ и МРТ.

Методика установки пищеводного стента. За 6 часов до выполнения процедуры пациентам запрещался прием пищи. Процедуру выполняли с контролем пульсоксиметрии и кровяного давления, под внутривенным обезболиванием пропофолом и местной анестезией глотки. Следующим этапом являлось первоначальное прохождение стриктуры. Для этой цели использовался назогастральный гастроскоп диаметром 4,9 мм. Через биопсийный канал гастроскопа проводился жесткий проводник. Осторожными манипуляциями проводник проводился через зону стеноза. Данная методика является безопасной при введении проводника и позволяет исключить риск травматизации и перфорации опухоли. Проводник должен находиться в стабильном положении. Когда планируется стентирование зоны кардии, проводник должен быть надежно зафиксирован ниже зоны стеноза в области антрального отдела желудка или в 12-перстной кишке. Этот момент является важным для безопасных манипуляций и введения относительно жесткого доставочного устройства стента. Предварительная дилатация пищевода до ширины установочной системы является важным этапом успешного стентирования. Достаточная дилатация обеспечивает легкое и безопасное извлечение доставочного устройства стента.

Введение стента проводилось под эндоскопическим контролем. При этом, пациент для предупреждения аспирации находился в положении на левом боку. Мы использовали нитиновые саморасширяющиеся покрытые пищеводные стенты M.Tech. Длину стента подбирали таким образом, чтобы его концы, особенно проксимальный, распространялись за зону стеноза приблизительно на 2-3 см. После освобождения стента для профилактики его смещения очень осторожно проводилось извлечение доставочного устройства. Стент постепенно в течение 48 часов расширяется до своего максимального диаметра.

Сразу после окончания манипуляции проводился контроль с водорастворимым контрастом для оценки проходимости стента и исключения таких осложнений, как повреждение пищевода. Через сутки проводилось полноценное рентгеноконтрастное исследование для оценки проходимости стента и его антирефлюксной функции. Оценка рефлюкса проводилась путем изменений положения тела пациента в различных направлениях. При свободной проходимости стента и

отсутствии гастроэзофагеального рефлюкса пациенту разрешалось принимать обычную пищу в кашеобразном состоянии (обработанную в блендере).

Осложнения. Осложнения стентирования пищевода могут быть разделены на 2 группы: ранние, связанные с самой процедурой и не зависящие от вида стента, и поздние осложнения, которые связаны с прогрессированием заболевания. Поздние осложнения не связаны с процедурой, но связаны с видом стента. Как правило, поздние осложнения могут быть излечены повторным вмешательством.

Технические осложнения, такие, как отсутствие расправления стента, у наших пациентов не наблюдались. Временные невыраженные боли в грудной клетке отмечались после стентирования у 25 (73,5%) пациентов. Интенсивные боли, требующие кратковременного назначения наркотических анальгетиков, наблюдались у 9 (26,5%) пациентов.

Таких осложнений, как повреждение стенки пищевода и дислокация стента при извлечении доставочного устройства, не было ни в одном случае.

У одного пациента через 2 месяца после установки стента отмечался продолженный рост опухоли выше проксимального конца стента. Это привело к повторному стенозу пищевода и потребовало установки второго стента без извлечения первого.

Все пациенты находились под наблюдением в сроки от 6 до 12 месяцев и получали химиотерапию. В течение периода наблюдения все пациенты нормально питались без признаков дисфагии.

Таким образом, следует отметить, что с внедрением новейших антирефлюксных, антимиграционных стентов с внутренним пластиковым покрытием и извлекаемых стентов стентирование злокачественных стенозов пищевода продолжает развиваться. Большинство больных после стентирования возвращается к нормальному питанию, что позволяет значительно улучшить качество их жизни и увеличить выживаемость после применения радио- и химиотерапии. Несмотря на высокую стоимость саморасправляющихся металлических стентов, общая стоимость стентирования меньше, чем стоимость других методов паллиативной терапии, которые часто связаны с многократными вмешательствами и увеличением сроков госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atkinson M., Ferguson R. – BMJ, 1997, v.1, p.266-267;
2. Bartelsman J., Bruno M., Jensema A. et al. – Gastrointest. Endosc., 2000, v.51, p.134-138;
3. Celestin L. - Ann R Coll Surg. Eng., 1959, v.25, p.165-170;
4. Chan A., Shin F., Lom Y. et al. – Gastrointest. Endosc., 1999, v.49, p.462-465;
5. Conio M., Caroli-Bosc F., Demarquay J. et al. – Hepatogastroenterology, 1999, v.46, p.272-277;
6. Cooper J., Duo M., Herkovic A. et al. – JAMA, 1999, v.281, p.1623-1627;
7. Fiorini A., Freischer D., Valero J. et al. – Gastrointest. Endosc., 2000, v.52, p.259-262;
8. Frimberger E. – Endoscopy, 1983, v.15, p.213-214;
9. Gupta N., Boylan C., Rassaq R. et al. – Eur. Radiol., 1999, v.9, p.1893-1897;
10. Konigsrainer A., Riedmann B., De Vries A. et al. – Hepatogastroenterology, 2000, v.47, p.724-727;
11. Libby E., Fawaz R., Leano A. et al. – Gastrointest. Endosc., 1999, v.49, p.136-137;
12. Luketich J., Christine N., Buenaventura P. et al. – Surg. Endosc., 2000, v.14, p.653-657;
13. Mayoral W., Fleischer D., Salcedo J. et al. – Gastrointest. Endosc., 2000, v.51, p.556-559;
14. McAteer D., Wallis F., Couder G. et al. – Br. J Radiol., 1999, v.72, p.525-529;
15. MacDonald S., Edwards R., Moss J. - J Vasc. Interv. Radiol., 2000, v.11, p.891-898;
16. Maier A., Pinter H., Friehs G. et al. - Ann Thorac. Surg., 1999, v.67, p.781-784;
17. Nicholson D., Haycox A., Kay C. et al. - Clin. Radiol., 1999, v.54, p.212-215;
18. Olsen E., Thyregaard R., Kill J. – Endoscopy, 1999, v.31, p.417-420;
19. O'Sullivan G., Grundy A. - J Vasc. Interv. Radiol., 1999, v.10, p.346-351;
20. Park H., Do Y., Suk S. et al. – Radiology, 1999, v.210, p.865-870;
21. Roy-Choudhury S., Nicholson A., Wedgwood K. et al. – AJR, 2001, v.176, p.161-165;
22. Sanyika C., Corr P., Haffjee A. – S. Afr. Med. J., 1999, v.89, p.640-643;
23. Siersma P., Hop W., Van-Blankenstein M. et al. – Gastrointest. Endosc., 2000, v.51, p.139-145;
24. Song H., Jung H., Park S. et al. – Radiology, 2000, v.217, p.551-557;
25. Tanaka T., Maeda M., Uchida H. et al. - J Vasc. Interv. Radiol., 2000, v.11, p.771-776;
26. Wang M., Sze D., Wang Z. et al. - J Vasc. Interv. Radiol., 2001, v.12, p.465-474.

Summary

OUR EXPERIENCE IN STENTING OF ESOPHAGUS FOR TUMOR OBSTRUCTION

E.İbrahimov, N.Zeynalova, A.Hajiyev

In this report the results of application esophageal stents for tumor obstruction of esophagus are adduced. During the period of 2007-2009 in the clinic of National Centre of Oncology (Ministry of Public Health, Azerbaijan), stenting was applied in 34 patients because of esophageal cancer with tumor stenosis. 15 patients among them had dysphagia of 2-nd grade, 19 patients had dysphagia of 3-rd grade. Stent placement was made under endoscopy control. Self-expandable coated nitinol stents by

M.Tech. were used. Slight, temporary pain was marked in 25 (73,5%) patients. Intensive pain, requiring using of narcotic analgetics was observed in 9 (26,5%) patients. In one patient, 2 month after stent placement continued tumor growth above the proximal border of stent were noticed. It caused restenosis of esophagus and required placement of second stent without removing the first one. All patient were under control during the period of 6 till 12 month and received chemo- and radiotherapy. During the observation period all patients showed no sign of dysphagia.

Consequently, stenting of esophagus with tumor stenosis allows returning to normal feeding, improves quality of life significantly and increases survival after application of radio- and chemotherapy.

* * *

QIRTLAQ XƏRÇƏNGİNƏ GÖRƏ LARİNQEKTOMİYA OLUNMUŞ XƏSTƏLƏRDƏ SƏS FUNKSİYASININ REABİLİTASIYASI ÜSULLARI

*N.M.Əmirəliyev, E.H.İsayeva
Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.*

Larinqektomiya - qırtlaq xərçəngi zamanı ən çox istifadə olunan cərrahi əməliyyat növüdür. Bunun əsas səbəbləri xəstələrin əksəriyyətinin (60-80%) klinikaya şiş prosesinin III-IV mərhələlərində müraciət etmələri və konservativ müalicə metodlarının (şüa, kimyəvi-şüa, orqansaxlayıcı əməliyyatlar) imkanlarının məhdud olmasıdır [4].

Ona görə də qırtlaq xərçənginə görə larinqektomiya əməliyyatına məruz qalmış xəstələrin reabilitasiyasının əsas vəzifəsi səs funksiyasının bərpaşdır.

Larinqektomiya nəticəsində traxeyanın dairəvi olaraq dəriyə tikilməsi səbəbindən aşağı tənəffüs yolları udlaq, ağız boşluğu və burundan ayrılır və nəticədə səsəmələgəlmə əvvəlki funksional mexanizm əsasında mümkün olmur. Larinqektomiya olunmuş xəstələr ətraf mühitlə pıçiltı vasitəsi ilə ünsiyyətdə olur. Pıçiltı ağız boşluğu və udlaq əzələlərinin artikulyasiyasının artması, ağız boşluğunda olan az həcmli havanın istifadəsi nəticəsində əmələ gəlir və pis anlaşılır olur.

Larinqektomiyadan sonra səs funksiyasının reabilitasiyası üsulları konservativ və cərrahi olmaqla iki əsas qrupa bölünür.

Səs funksiyasının bərpaşının konservativ yoluna loqopedik metod və səsyaradıcı aparatlardan istifadə aiddir.

Hal-hazırkı vaxta qədər larinqektomiyadan sonra „səsin bərpaşının əsas metodu „qida borusu” səsinin əmələ gəlməsinə səbəb olan loqopedik üsul hesab olunur [1,5,11]. Bu metodika havanın qida borusuna udulmasına və samit hərfləri tələffüz etməklə onun tədricən gəyirib qaytarılmasına əsaslanır. Blom E. et al. [8] fikrinə görə səsəmələgətirmə funksiyasını üzük-üdləq əzələsi yerinə yetirir, qırtlaq-udlaq və dil isə rezonator rolunu yerinə yetirir. Digər tərəfdən müəyyən edilmişdir ki, larinqektomiyadan sonra səslə nitqə malik xəstələrdə qida borusunun distal 1/3 əzələlərinin seqmentar yığılması müşahidə olunur. Udma aktı ilə əlaqədar olmayan, lakin qida borusu fonasiyası, bəzən isə prefonasiyası ilə eyni ana təsadüf edən bu yığılma „kardiyanın fonator refleksi”, fenomeni adlanır. Göstərilən refleksin sayəsində qida borusunda yuxarıya yönəlmiş lazımi səviyyəli təzyiq əmələ gəlir. Bu refleks olmayan da fonasiya cəhdi zamanı arofaqiya, qarnın köpməsi və ağrı əmələ gəlir.

Loqopedik müalicə metodunun effektivliyi ədəbiyyat məlumatlarına görə 24-80% arasında tərəddüd edir. Nəticələrin bu qədər geniş diapazonda tərəddüd etməsini alınan nəticələrin qiymətləndirilməsində müxtəlif meyarlardan istifadə, xəstə kontingentinin müxtəlifliyi, istifadə olunan öyrədilmə metodikalarının fərqli olması ilə əlaqələndirmək olar. Əksər müəlliflərin məlumatlarına görə loqopedik metod ilə nitq xəstələrin 30-50% əldə edilir [5,12].

Qeyd etmək lazımdır ki, loqopedik metodla səs funksiyasının bərpaş uzunmüddətli olub, aylarla davam edir, xəstələrin təxminən yarısında təkrari müalicə kurslarına ehtiyac yaranır. „Qida borusu” səsinin əsas çatışmayan cəhəti onun xəstələrin əksəriyyətində təbii səsdən xeyli fərqlənməsidir. „Qida borusu” səsi alçaq tembrli, nitqi fasiləli olub fonasiya traxeostomadan çıxan havanın küyü ilə müşaiyət olunur ki, bu da nitqin qavranmasını çətinləşdirir. Eyni zamanda havanın tez-tez qida borusuna udulması nəticəsində nitqin rəvanlığı və səlisliyi pozulur [9,11].

Larinqektomiya əməliyyatı aparılmış xəstələrdə səs funksiyasının reabilitasiyasının digər yolu müxtəlif konstruksiyalı səsyaradıcı aparatlardan - „süni qırtlaq”dan istifadədir [1,5,10]. Məlum səsyaradıcı aparatlar onların iş prinsipindən asılı olaraq 2 qrupa bölünür. Birinci qrupa xüsusi vasitələrin köməyi ilə hava axınının ağız boşluğuna üfürülməsi və artikulyasiya vasitəsilə onun səsli nitqə çevrilməsi prinsipinə əsaslanan, ikinci qrupa isə udlağın hava sütununun vibrasiyasını törədən və onun aparatın səsi ilə qarışaraq səsli nitqə çevirən aparatlar aiddir.

Lakin səsyaradıcı aparatların vasitəsilə əmələ gələn səsin keyfiyyəti qeyri qənaətbəxş olur, belə ki, səs monoton olur, metallik küylə, “robotabənzər çalarla” müşayiət olunur. Bu da onlardan istifadənin effektivliyini xeyli aşağı salır. Qeyd olunur ki, xəstələrin cəmi 10-20%, bəzi müəlliflərə görə isə hətta 10% azı bu aparatlardan istifadə edir, əksəriyyəti isə səs funksiyasının bərpasının digər metodlarına üstünlük verirlər [1,3]. Digər tərəfdən, şüa müalicəsi almış xəstələrdə toxumalarda çapıq və skletik dəyişikliklər səsyaradıcı aparatlardan istifadə imkanlarını xeyli məhdudlaşdırır.

Qırtlaq xərçənginə görə larinqektomiya olunmuş xəstələrdə səs funksiyasının reabilitasiyası üçün son onilliklər cərrahi müalicə metodlarından daha geniş istifadə edilir. Metodun əsasını şunt vasitəsi ilə traxeya ilə udlaq və ya qida borusu arasında əlaqənin yaradılması təşkil edir. Cərrahi şuntlama fonasiya üçün loqopedik metodda olduğu kimi qida borusunda yığılan məhdud həcmdə (180-250 ml) havadan deyil, ağciyərdən çıxan güclü (3 litrə qədər) hava cərəyanından istifadəyə imkan verir, xəstənin daim hava udmasına və yeni reflekslər formalaşdırmağa ehtiyac qalmır. Səs funksiyasının cərrahi reabilitasiya metodları traxeofaringeal və traxeozofageal şuntlama prinsipinə əsaslanır.

Səs funksiyasının reabilitasiyası üçün traxeofaringeal şuntlama metodu ilk dəfə R.Asai tərəfindən hazırlanmışdır [7]. Traxeofaringeal şuntlamanın metodları bir birindən şuntun əmələ gəlməsi üçün istifadə olunan toxuma növünə görə fərqlənir. Bu məqsədlə boynun ön və yan səthinin dərisindən, qırtlaq-udlağın selikli qişasından, traxeyanın membranoz hissəsindən istifadə edilir [6,7,8,13,14]. Qeyd etmək lazımdır ki, traxeofaringeal şuntlama traxeyanın ilk həlqələrinin armudabənzər ciblərin selikli qişasının maksimal dərəcədə çox saxlanılmasını tələb edir ki, bu da bir sıra hallarda-qırtlaq xərçənginə görə aparılan əməliyyatın radikallığını şübhə altına alır. Belə ki, bu tip şuntlama traxeyanın üç və daha çox həlqəsinin rezeksiyasına göstəriş olan şişin qırtlağın bağıltı şöbəsinə və ətraf toxumalara sirayət etdiyi təsadüflərdə mümkün deyildir. Traxeofaringeal şuntlamanın ən çatışmayan cəhəti daimi olaraq ağız suyunun, mayenin, bəzən isə qida qalıqlarının udlaqdan şunt vasitəsi ilə traxeyaya axması və şuntun çapıq deformasiyası nəticəsində tez-tez təsadüf edən stenozlaşmasıdır. Qeyd etmək lazımdır ki, göstərilən ağırlaşmalar traxeofaringeal şuntlamanın ən geniş yayılan və çox istifadə olunan M.Staffieri [13] tərəfindən təklif olunan əməliyyatdan sonra belə xəstələrin 50% müşahidə olunur və hər 4 xəstədən birində şuntun korreksiyasına ehtiyac əmələ gəlir.

Traxeofaringeal şuntlamanın yuxarıda göstərilən çoxsaylı çatışmamazlıqları səs funksiyasının cərrahi bərpasının digər metodikasının – traxeozofageal şuntlamanın işlənilməsinə gətirib çıxarmışdır. Traxeozofageal şuntlama metodikası traxeofaringeal şuntlamadan fərqli olaraq: şuntun istənilən səviyyədə yaradılmasını nəzərdə tutur ki, bu da onun qırtlağın, bağıltı şöbəsi də daxil olmaqla hər üç şöbəsinə zədələyən və hətta traxeyanın I həlqəsinə sirayət edən şişlərdə, həmçinin şüa müalicəsindən sonrakı residivlərə görə aparılan larinqektomiyadan sonra tətbiqini mümkün edir. Digər tərəfdən traxeozofageal şuntlama qida borusunun selikli qişasından diləbənzər klapanın formalaşdırılması yolu ilə maye və qidanın traxeyaya düşməsinin qarşısını alır, həmçinin şuntun vəziyyətinə vizual nəzarət etməyə, yerli iltihabəyhinə müalicə, profilaktik bujlama aparılmasına imkan verir [2,3,6,13].

Keçən əsrin 70-ci illərindən başlayaraq traxeozofageal şuntlamanın müxtəlif variantları işlənilməyə hazırlanmış və təkmilləşdirilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, traxeozofageal şuntlamanın iki əsas meyarı: səs funksiyasının bərpası və şuntun müdafiə funksiyası dərəcəsinə əsaslanan effektivlik dərəcəsi bilavasitə və uzaq nəticələri bir-birindən fərqlənir. Belə ki, ədəbiyyat məlumatlarına görə traxeozofageal şuntlamadan bilavasitə sonra xəstələrin 60-88% səs funksiyasının, 54-79% isə - şuntun müdafiə funksiyasının bərpası müşahidə olunur [2,3]. Lakin şuntun formalaşdırılmasından müəyyən müddət sonra xəstələrin əksəriyyətində udma aktı zamanı maye və qidanın aspirasiyası müşahidə olunur. Bunun əsas səbəbi şuntu formalaşdıran toxumaların nekrozu və atrofiası nəticəsində şuntun ölçülərinin böyüməsi, qida borusunun selikli qişasından formalaşdırılmış müdafiə klapanının deformasiyaya uğrayaraq şuntun böyümüş mənfəzini hermetik bağlaya bilməməsi, digər səbəb isə - şuntun çapıqlaşması və ya onun mənfəzinin qranulyasiya hesabına daralmasıdır. Bu təqdirdə daralmış şuntun havanın keç-

məsi xəstə üçün böyük çətinliklər yaradır, səsin keyfiyyəti isə əhəmiyyətli dərəcədə aşağı düşür. Hər iki halda şuntlamanın uzaq nəticələri xeyli pisləşir [2,3,12].

Bütün qeyd edilənlər larinqektomiya olunmuş xəstələrdə traxeoözofageal qidalanmanın imkanlarını məhdudlaşdırır.

Beləliklə, qırtlaq xərçənginə görə larinqektomiya olunmuş xəstələrdə səs funksiyasının ənənəvi konservativ, həmçinin traxeoözofageal şuntlama üsulları ilə bərpasının yetərli qədər effektiv olmaması daha orijinal cərrahi reabilitasiya üsullarının işlənilib hazırlanmasını aktual edir.

ƏDƏBİYYAT

1. Ермакова И.И., Золотых А.О. Соколова Н.Г. и др. - Росс. оториноларингология, 2002, №1, с.32-33.
2. Кожанов А., Сдвижков А. - Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, 2009, №2, с.124.
3. Лонский В.В. – Автореф. канд. мед. наук. М., 1988.
4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000, 480с.
5. Шимкус Г.П. – Автореф. канд. мед. наук. М., 1988.
6. Amatsu M. – Laryngoscope, 1980, v.8, p.1378-1386.
7. Asai R. - Arch. Otolaryngol., 1979, v.95, №1, p.114-119.
8. Blom E., Singer M., Namaker R. Tracheoesophageal voice restoration and pulmonary rehabilitation after total laryngectomy. San Diego, 1998, p.83-88.
9. Mjones A., Olotsson J., Danbolt C. et al. - Clin. Otolaryngol., 1991, v.16, p.442-447.
10. Perry A. - J. Laryngology and oncology, 1997, v.111, p.4-7.
11. Jates Y. Tracheoesophageal voice restoration following total laryngectomy. San Diego-London, 1998.
12. Singer M. - In: Bailey B., Johnson J., Kohut R. eds. Head and Neck Surgery – Otolaryngology. Philadelphia, JB Lippincott, 1993, p.1361-1372.
13. Staffieri M. - Rev. Laryng., 1974, №1-2, p.63-84.
14. Yamamoto K. - Arch. Otolaryngol., 1980, №2, p.70-73.

S u m m a r y

REHABILITATION WAYS OF VOCAL FUNCTION IN LARYNGECTOMIED SICK MEN ON LARYNX CANCER

N.Amiraliyev, E.Isayeva

Though diagnostic methods improved, 60-70% of sick men with larynx cancer apply to specialized clinic in the III-IV stages of tumor process. The main kind of treatment in such kinds of sick men is operation, and it includes complete extraction of larynx.

Though laryngectomy guarantees high oncologic results, it leads to the disablement of sick men, and it becomes impossible for them to have communication with environment. That's why rehabilitation of vocal function in sick men whose larynx was extracted because of cancer is of great importance.

The current position of the problem was reflected in the article by authors. Conservative and surgical ways of rehabilitation of vocal function in sick men who were laryngectomied because of the larynx cancer, were critically analyzed by authors, perspective development way of the problem was shown.

* * *

К СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ КОРТИКОПЛЕВРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ

Г.А.Ализаде, Ф.Д.Насирова, З.Д.Насирова

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева;

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Эти два различных по локализации злокачественных поражений легкого и плевры имеют много общего в рентгенологической картине своего проявления и в последующих осложнениях. Уже более поздние деструктивные поражения ребер, позвоночных отростков и иногда самих тел позвонков объединяют рентгенологическую картину этих заболеваний [1].

Поражение плевры, злокачественные плевриты, сопровождающие эти поражения, не всегда и не сразу дают возможность определить характер заболевания.

Особенно это касается тех случаев мезотелиом плевры, которые поражают верхние отделы грудной клетки. Неслучайно, некоторые радиологи, при верхней локализации мезотелиомы, ди-

агностируют ее, как проявления кортико-плеврального рака легкого (так называемая опухоль Панкоста).

Начальная общая клиническая симптоматика болезни, сопровождающаяся воспалительными изменениями в периферической крови, жалобы больных на боли в соответствующей половине грудной клетки, иногда отдающие в верхнюю конечность, не всегда служат дифференциально-диагностическими критериями в распознавании этих поражений. Подспорьем в диагностике верхушечного рака легкого будет служить при врастании опухоли в окружающие ткани триада Горнера (птоз верхнего века, энофтальм, сужение зрачка) и плексит пораженной стороны. В ряде случаев можно наблюдать выраженные потоотделения на соответствующей половине грудной клетки и лица [3,4].

Здесь, при любом характере первичного процесса происходит прорастание или сдавление пограничного симпатического ствола на уровне C7-Th1,2, что и является причиной развития синдрома Горнера.

Более углубленные рентгенологические исследования зачастую проводятся при более позднем заболевании процесса. Рентгенологическая картина верхушечной опухоли характеризуется затемнением легкого в области верхушки. Верхние очертания тени, сливаясь с верхней границей грудной клетки, не просматриваются [2]. Нижняя, зачастую дугообразная граница тени выпуклая и направлена книзу.

Рентгенологически на фоне затемнения просматриваются разрушения задних отрезков 1-2, иногда 3 ребер. В ряде случаев, наблюдаются разрушения поперечных отростков шейных и верхних грудных позвонков, а иногда узурация боковых поверхностей самих тел позвонков [5].

Диагностический пневмоторакс может быть информативным для разрешения вопроса о легочной или внелегочной локализации. Сохранение прослойки воздушности легкого между тенью средостения и позвоночником позволяет более убедительно судить о легочном процессе. К тому же максимальный размер опухолевой тени находится именно в легком.

В трудных для диагностики случаях следует прибегать к более современным радиологическим методам исследования, как компьютерной томографии и ультразвуковому исследованию.

Возникновение мезотелиом плевры наблюдается в результате инфильтрации париетальной плевры опухолевыми клетками, когда нарушается резорбция жидкости из плевральной полости. Нарастание количества жидкости в плевральной полости из-за трансудации неизменной висцеральной плевры создает симптом «неисчерпаемости» жидкости. Это, в основном, касается поражений базальных отделов плевры.

Вот почему при длительном отсутствии жидкости при мезотелиомах верхних и верхушечных отделов плевры, создаются дифференциально-диагностические трудности для определения характера процесса.

В ряде случаев, в развитии плевральных опухолей, особенно важное значение имеет профессиональный пылевой фактор. В этиологии мезотелиом убедительно доказана роль канцерогенной мелкодисперсной асбестовой пыли [6]. В литературе описаны множественные случаи диффузной мезотелиомы развившихся у рабочих асбестовых заводов (подтвержденных на аутопсии).

Мы имеем семнадцать случаев злокачественных мезотелиом плевры. В 3 случаях локализация была в базальных отделах, по среднему контуру - 3 случая и в верхних отделах - 6. В 5 наблюдениях отмечалось верхушечное расположение опухоли, что вызывало дифференциально-диагностическую трудность для определения характера процесса.

В наблюдениях отмечалось преимущественно левостороннее поражение плевры (табл.).

Таблица. 17 случаев с различной локализацией злокачественной мезотелиомы плевры

Легкие	Справа	Слева	Всего
Верхушечная локализация	2	3	5
Верхние отделы	2	4	6
Средние отделы	1	2	3
Базальные отделы	-	3	3
Итого	5	12	17

Основным дифференциально-диагностическим рентгенологическим критерием являлось прилегание опухоли широким основанием к кортикальному отделу легкого. В ряде случаев опухоль выглядела как осумкованный костальный плеврит. Зачастую отмечалась сохранность 1-го ребра. Мы в данной статье рассматривали случаи озлакачествленных мезотелиом, сопровождающихся деструкцией, в основном задних отделов, 2 или 3 ребер. В одном наблюдении в динамике у больного в течении 4 месяцев были разрушены почти до 6-го ребра все задние отделы.

В рассматриваемых нами 14 случаев кортикоплеврального рака легкого отмечались разные стадии развития заболевания. Но во всех случаях, именно только верхушечная локализация, форма, округлые контуры тени, состояние окружающей легочной ткани и дальнейшие метастатические поражения, именно первых ребер, лимфатических узлов, позволяли установить характер заболевания. Необходимые в дальнейшем клинико-лабораторные исследования, углубленные специальные рентгенологические исследования служили подспорьем в установке диагноза (рис.1,2).



Рис.1. Больной П., 56 лет. На обзорной рентгенограмме: ограниченное округлое затемнение в области левой верхушки легкого. В медиальной и латеральной отделах тени видна воздушная прослойка легкого. При компьютерной томографии: деструкции ребер не выявлено. Однако, отмечаются увеличенные внутригрудные лимфатические узлы.

Радиологическое заключение: кортико-плевральный рак левого легкого с метастазированием в лимфатические узлы



Рис.2. Больной И.Г., 67 лет. Мезотелиома справа. Компьютерная томография: Средостенный режим. Определяется утолщение плевры, основной опухолевый узел на уровне основания сердца. Выраженный правосторонний плеврит

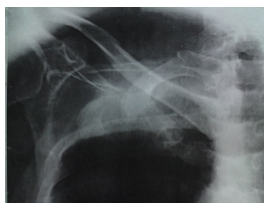


Рис.3. Больной И., 40 лет. На рентгенограмме правого легкого: обширное затемнение верхушечной части легкого, которое широко прилежит к грудной клетке. Разрушен задний отдел 2-го ребра

Это наблюдение мы склонны рассматривать как пограничный случай мезотелиомы верхнего отдела грудной плевры. Сохранность 1-го ребра, поперечных отростков шейных и первых грудных позвонков, широкое прилегание тени к грудной клетке без округлости очертаний рентгенологически имеет больше данных за мезотелиому плевры.

Таким образом, существуют некоторые закономерности, которые следует учитывать при анализе рентгенологических изображений. К сожалению, рентгенография не позволяет определить гистологическую природу заболевания. Разумеющимся является всестороннее клинико-

лабораторное исследование больных, и в спорных случаях рекомендуется применение компьютерно-томографических и ультразвуковых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулузаде Д.В., Ализаде Г.А. - Азерб. ж онкологии и гематологии, 2005, №1, с.67-69; 2. Кац Д., Мас К., Гроскин С. Секреты рентгенологии (перевод с англ. яз.) М-СПб., 2003, 704с.; 3. Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология и рентгенология. М.: Медицина, 1993, 556с.; 4. Розенштраух Л.С., Рыбакова Н.И., Виннер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. М.: Медицина, 1987, 640с.; 5. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. 2003, 371с.; 6. Travis D., Brambilla E., Konrad H. et al. - Tumors of the Lung and Pleura. 2004, p.126-136.

Summary

MALIGNANT MESOTHELIOMA OF THE PLEURA AND PANKOST CANCER

Q. Alizadeh, F. Nasirova, Z. Nasirova

Connected with the Malignant Mesothelioma's raised number increased attention to the diagnostic problems of this illness. X-ray pictures of 17 patient's that affirmed diagnosis of Malignant Mesothelioma have been learnt by us and 14 cases with Pankost cancer have been shown for comparative differential diagnostic.

* * *

РАК ЖЕЛУДКА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Д.А. Алиев, А.Р. Алиев, Р.С. Зейналов
Национальный центр онкологии, г. Баку

Проблема лечения рака желудка (РЖ) является одной из сложных в современной онкологии. Длительное время РЖ являлся наиболее часто встречаемым злокачественным заболеванием и оставался ведущей причиной смертности среди онкологической патологии во всем мире. Так, до 1988 г. данная патология являлась лидером по указанным показателям, но за последние годы, уступив первенство раку легкого среди мужчин и раку молочной железы среди женщин, РЖ занимает общее второе ранговое место как по заболеваемости, так и по причинам смерти от злокачественных опухолей [25]. По данным ВОЗ за последнее десятилетие в среднем ежегодно регистрировалось около 800 тысяч новых случаев (10,8% от всех онкологических заболеваний) и 628 тысяч смертей (12,6%) от этого заболевания [41]. Анализ данных о смертности в лидирующих по показателям экономического развития 24 странах мира показал, что на долю РЖ приходится почти 50% опухолей желудочно-кишечного тракта.

Заболеваемость РЖ в различных государствах и регионах весьма разнообразна. Лидирующими странами по данному показателю являются Япония, Россия, Чили, Корея, Китай (40% всех случаев), Гонг-Конг, Коста-Рика, Колумбия, Филиппины. В Японии, численность населения которой составляет 126 млн., интенсивный показатель заболеваемости составляет около 100 на 100.000 населения («мировой стандарт») [23].

Среди стран бывшего СССР данная патология, наряду с Российской Федерацией, стоит на первом месте в Узбекистане, Таджикистане, Киргизии (14,4-18,3%), а также в Белоруссии [2].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике РЖ занимает третье ранговое место, интенсивный показатель которого составляет 10,68 на 100000 населения [3,12]. Для лиц мужского пола данный показатель составляет 14,8, а для лиц женского пола - 6,8 на 100000 населения. По величине стандартизованного показателя заболеваемость РЖ среди мужчин в 2,27 раза выше, чем среди женщин (15,2 и 6,7, соответственно). Общий коэффициент смертности составляет 7,99 на 100000 населения, а коэффициент летальности - 43,95% [10].

РЖ является заболеванием, встречающимся преимущественно в старшей возрастной категории: около 80% случаев этого заболевания диагностируется у лиц старше 65 лет. И у мужчин, и у женщин показатели заболеваемости начинают достигать значительных величин в возрасте 50-59 лет, доходя до максимума в старческом возрасте. Возрастная кривая заболеваемости РЖ лиц обоих полов имеет пик в 70-74 года, смертности - в 75-79 лет [13].

Среди всех злокачественных новообразований желудка РЖ встречается в 95% случаев; 5% составляют лимфомы, стромальные и другие редкие опухоли. Чаще всего РЖ представлен аденокарциномами, которые составляют 93-98% всех злокачественных опухолей желудка [28]. Наиболее распространена сформулированная в 1965 г. гистологическая классификация по Laugen, согласно которой существуют две биологически и этиологически различные разновидности РЖ: 1) "эпидемический", кишечный тип, или высокодифференцированный РЖ; 2) "эндемический" - диффузно-инфильтративный тип, низкодифференцированный РЖ (в основном имеющий перстневидно-клеточную структуру) [29].

Эпидемический тип РЖ поражает дистальные отделы желудка и встречается преимущественно в старших возрастных группах, причем с каждой декадой жизни заболеваемость удваивается. Напротив, диффузный тип встречается в более молодом возрасте (до 50 лет) и чаще поражает проксимальные отделы желудка.

В последнее десятилетие отмечен удельный рост заболеваемости раком кардиоэзофагеальной зоны и снижение заболеваемости раком антрального отдела желудка. Исследования за последний 30-летний период показали передислокацию РЖ, то есть увеличение численности больных раком проксимальных отделов желудка [5].

В настоящее время в связи с широким распространением хирургического лечения заболеваний желудка возникла новая проблема - рак оперированного желудка. Вероятность развития РЖ в резецированном желудке повышается в 3-4 раза. Субтотальная резекция желудка, особенно по Бильрот II, является фактором, который увеличивает вероятность возникновения РЖ [20]. Наиболее повышен риск через 15-25 лет после операции, если речь идет об операциях по поводу язвенной болезни (эти сроки обычно меньше, если речь идет о резекциях по поводу РЖ). Больные с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки менее подвержены риску возникновения РЖ [21].

Неблагоприятный прогноз данного заболевания обусловлен, главным образом, запоздалой диагностикой. По данным британских исследователей, среди всех случаев диагностированного РЖ ранний рак составил около 1%. Отсюда критическим фактором в улучшении результатов лечения РЖ является как можно более раннее его выявление, поскольку при поздней диагностике даже самые современные методы хирургического лечения не приводят к удовлетворительным результатам. Достижения в диагностике и лечении определили тенденцию к минимизации инвазивной хирургии, примером которой могут быть эндоскопическая резекция слизистой оболочки и лапароскопическая хирургия при отдельных формах раннего РЖ [35].

Большинство работ по лечению раннего РЖ публикуются японскими авторами. Именно ими впервые предложена эндоскопическая резекция слизистой при раннем РЖ (EMR - endoscopic mucosal resection) [34]. Операция, получившая название мукозэктомии, выполняется при поверхностных опухолях желудка, обычно не превышающих в диаметре 2 см, без диссекции лимфоузлов.

В других странах, в том числе и в России, эти операции производятся у единичных больных. В 2001 г. в Санкт-Петербурге докладывалась работа Н.Н.Симонова и соавторов, которые, пользуясь японской технологией, выполнили мукозэктомии у 9 больных РЖ и у 5 больных карциноидной опухолью. По данным авторов, при сроках наблюдения до 2 лет у пациентов не отмечалось развития рецидива болезни [15]. Трудности диагностики раннего рака, среди прочего, связаны с проблемой оценки патогистологических изменений, обусловленной отсутствием общепринятых критериев раннего рака. Так, японские патологи ставят диагноз раннего РЖ при отсутствии инвазивных характеристик развивающегося патологического процесса слизистой оболочки желудка, в то время как западные патологи в этих случаях предпочитают говорить о тяжелой дисплазии слизистой. Подобное разногласие порождает проблемы в определении тактики лечения указанного контингента больных. Данный вопрос остается дискуссионным, так

как радикальное (не эндоскопическое) хирургическое лечение при раннем РЖ является высокоэффективным и, как следствие, позволяет достичь полного излечения.

На сегодняшний день именно хирургическое лечение остается "золотым" стандартом при радикальном лечении злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), позволяющем надеяться на полное выздоровление. Оптимальным объемом оперативного вмешательства на первичном очаге считают операции: субтотальная гастрэктомия, тотальная гастрэктомия и резекция кардии [7].

Общепринято, что радикальные операции по поводу рака различной локализации включают обязательное моноблочное удаление регионарных лимфатических узлов. Впервые такой подход был предложен более 100 лет назад Holsted при хирургическом лечении рака молочной железы. С тех пор этот стандарт применялся и при хирургическом лечении рака ЖКТ различных локализаций.

Существуют два подхода относительно объема оперативного вмешательства при РЖ. Некоторые исследователи придерживаются мнения о приоритете принципиальных расширенных гастрэктомий при инвазивном РЖ. Данной точке зрения противостоят сторонники другой позиции, отстаивающие широкое применение органосохраняющих резекций с селективной лимфаденэктомией.

Понятие превентивной расширенной лимфодиссекции (ЛД) было впервые введено при хирургическом лечении РЖ для обозначения операций, сопровождавшихся плановым удалением пораженного органа и зон регионарного метастазирования. Следует акцентировать внимание, что в онкохирургии термин "лимфодиссекция", являясь более емким, чем термин "лимфаденэктомия", включает моноблочное удаление с пораженным органом не только лимфатических узлов, но и всего лимфатического аппарата в пределах фасциальных футляров.

Впервые моноблочное удаление зон регионарного метастазирования с первичным очагом при РЖ с целью улучшения отдаленных результатов было рекомендовано в начале 60-х годов Jinnai и соавт. С этого момента концепция радикальной расширенной ЛД при РЖ как обязательном интегрированном этапе операции стала применяться в Японии. Исследования по топографии, методологии и практической значимости расширенной ЛД легли в основу первого издания Основных правил по изучению РЖ (General Rules for Gastric Cancer Study), вышедшего в свет в 1963 г. под редакцией Японского исследовательского общества по изучению РЖ (Japanese Research Society for Gastric Cancer - JRS GC). Первое европейское издание на английском языке, доступное гастроэнтерологам мира в их работе, вышло лишь в 1995 г. и было основано на 12 переработанной редакции Правил.

С целью оптимизации результатов хирургического лечения РЖ стали проводиться исследования для установления минимального объема ЛД, который можно было бы принять за стандарт. Впервые эффективность D₂-D₃ ЛД продемонстрировали ее разработчики К. Maeyama и К. Kodama, добившись 5-летней выживаемости 58% после D₂-D₃ операций по сравнению с 33% после операций в объеме D₀-D₁ [26,32].

Известны 4 мировых рандомизированных исследования, 2 из них на небольшом числе больных. В наиболее объемное рандомизированное исследование были включены данные 24 японских клиник в период 1995-2001 гг. Итоговым результатом данного исследования стало то, что на IV Международном Конгрессе по Раку Желудка (New-York, USA, 2001) и на 18 Всемирном Конгрессе по Хирургии Желудочно-Кишечного Тракта (Hong Kong, 2002) лимфодиссекция D₂ определена как обязательный компонент и стандартный объем радикального хирургического вмешательства при РЖ, так как достоверно снижает частоту рецидивов и улучшает отдаленные результаты лечения [33].

В работах Японских хирургов (Japanese Gastric Cancer Association - JGCA, 1998) подробно описаны 16 групп регионарных лимфоузлов, формирующих три (от N1 до N3) последовательных этапа метастазирования опухоли от различных отделов желудка. N1 - перигастральные лимфоколлекторы, расположенные в связочном аппарате желудка (№№1-6), N2 - забрюшинные лимфатические узлы, расположенные по ходу ветвей чревного ствола (лимфатические узлы по ходу левой желудочной артерии (№7), общей печеночной артерии (№8), чревного ствола (№9), в воротах селезенки (№10), по ходу селезеночной артерии (№11). N3 - лимфатические узлы гепатодуоденальной связки (№12), ретропанкреатодуоденальные (№13), лимфатические узлы по

ходу верхней брыжеечной артерии (№14), в корне брыжейки поперечноободочной кишки по ходу средней ободочной артерии (№15), парааортальные лимфоузлы, расположенные на различном уровне брюшной аорты (№16), а также хиатальные и заднемедиастинальные лимфоколлекторы для рака проксимального отдела желудка с переходом на пищевод [24].

Следует отметить, что для различных локализаций первичной опухоли в желудке лимфатические узлы, даже в пределах одной группы, могут относиться к различным этапам метастазирования (Miyayama K. et al., 1993). Вовлечение лимфатических коллекторов N1-N2 рассматривается как регионарное метастазирование, тогда как вовлечение лимфоузлов N3 - как распространенность, соответствующая четвертой стадии заболевания [38]. Радикальность хирургического вмешательства при РЖ определяется объемом ЛД [6]. Так, «стандартная» гастрэктомия предусматривает удаление лишь перигастральных лимфоколлекторов, расположенных в связочном аппарате желудка (№1-6); (уровень диссекции D₁). «Стандартная радикальная» гастрэктомия предполагает, кроме удаления групп лимфоузлов №1-6, и обязательное удаление №7-11 (уровень диссекции D₂). «Расширенная радикальная» гастрэктомия предусматривает в дополнение к перечисленным выше лимфоузлам, удаление лимфатических узлов №12-16 (уровень диссекции D₃) [1,18,37].

Вопрос об обязательной спленэктомии при ЛД D₂ является дискуссионным. Сторонники спленэктомии считают, что без нее невозможно удаление лимфоузлов ворот селезенки, противники указывают на редкость метастазирования РЖ в указанную зону, например, при дистальном РЖ, а также на увеличение риска панкреатического свища и поддиафрагмального абсцесса. Роль спленэктомии как таковой на прогноз при РЖ изучается [16,31].

Адекватная парааортальная ЛД включает последовательное иссечение трех блоков клетчатки: ниже почечной ножки, выше почечной ножки слева от аорты и выше почечной ножки справа от аорты. Границами диссекции являются: нижний край чревного ствола, верхний край нижней брыжеечной артерии, левый край нижней полой вены, левые гонадная и надпочечниковая вены [4]. В литературе упоминается объем ЛД D_{2,5}, проводимая при раннем дифференцированном раке средней и нижней трети желудка, которая подразумевает наряду с дистальной субтотальной резекцией желудка ЛД D₂ селективную паракардиальную лимфаденэктомию [9,36].

Основными факторами риска парааортального метастазирования, наличие которых служат показанием для проведения ЛД D₃, являются (по степени важности): глубина инвазии (поражение серозной оболочки без прорастания или с прорастанием в окружающие структуры), размер опухоли (свыше 7 см), поражение чревных лимфоузлов, число пораженных отделов желудка (свыше одного отдела). Главным фактором риска парааортального метастазирования является уровень опухолевой инвазии стенки желудка - основной индикатор при планировании парааортальной ЛД. При глубине инвазии «SE» (tumor penetration of serosa) и «SI» (tumor invasion of adjacent structures), независимо от других условий, частота метастазирования в лимфоузлы №16 составляет около 40%, а при дополнительном наличии любого из условий – метастазов в чревных лимфоузлах, субтотальном или тотальном поражении желудка и размере опухоли более 7 см - метастазы в парааортальных лимфоузлах обнаруживаются у 100% больных [8]. Согласно данным Yoshioka Sh. et al. (2001) при поражении лимфатических узлов уровня N2 частота поражения парааортальных лимфоколлекторов превышает 30%. Причем при поражении лимфоузлов №7 и 9 эта частота возрастает до 90%, что позволяет авторам рассматривать данные лимфоколлекторы как сигнальные при определении показаний к ЛД D₃ [27]. В то же время при наличии метастазов в парааортальные лимфатические узлы в 100% наблюдений отмечаются метастазы в узлы второго этапа. Основными противопоказаниями к выполнению расширенных вмешательств являются отдаленные метастазы, опухолевая диссеминация по брюшине, либо наличие опухолевых клеток в смывах с брюшины.

В хирургии иногда используют термин «условно радикальная операция», при котором подразумевается полное удаление опухоли и видимых ее проявлений, однако предполагается раннее метастазирование или наличие неудаленных метастазов. Если во всех удаленных лимфоузлах обнаруживаются метастазы рака, то ясно, что вероятность оставленных метастазов крайне высока. Данное утверждение подтверждается тем фактом, что при выходе опухоли на серозный покров частота обнаружения метастазов в забрюшинных лимфоузлах достигает 15-35%. Поэтому лечебный эффект ЛД вправе можно ожидать в тех случаях, когда удаляется следующий за

этапом метастазирования путь лимфооттока. Так, при поражении уровня N_1 (группа лимфоузлов 1-6) нужно проводить ЛД D_2 , при поражении уровня N_2 (группа 1-11) лечебный эффект ожидается от ЛД D_3 . В связи с этим введен индекс N/D . При установлении индекса $N < D$ объем оперативного вмешательства считается радикальным, тогда как при $N = D$ операция носит условно радикальный характер [17].

При прорастании опухоли желудка в соседние органы с целью моноблочного удаления различных тканей, пораженных опухолевым процессом в результате инвазии, широко применяются комбинированные операции с резекцией вовлеченных структур (печени, толстой кишки, почки, поджелудочной железы, надпочечника). При распространенных формах иногда проводятся операции с резекцией артерий чревного ствола или его полной перевязкой (операция Appleby), эвисцерации левого верхнего квадранта брюшной полости, включающей гастрэктомию, спленэктомию, субтотальную панкреатэктомию, резекцию поперечноободочной кишки, левостороннюю адrenaлэктомию (left upper abdominal evisceration) и т.д.

Не менее важным на сегодняшний день является вопрос реконструкции после гастрэктомии. Существует большое количество (более 50) предложенных методик и их модификаций. Основной целью исследований в данном направлении является поиск наиболее функционального метода реконструкции, позволяющего максимально заменить функцию утраченного желудка или хотя бы смягчить проявления постоперационной болезни.

Существует два принципиальных подхода при восстановлении непрерывности пищеварительного тракта: с включением двенадцатиперстной кишки и без нее [22]. К операциям первой категории относятся эзофагодуоденостомия и эзофагоэюнодуоденопластика (гастропластика). Следует отметить, что данная методика ныне практически не применяется в связи с высоким риском развития у пациентов щелочного рефлюкс-эзофагита.

При операциях второй категории формируется анастомоз между пищеводом и тощей кишкой на длинной петле с межкишечным соустьем по Braun (метод « Ω »-омега) или на отключенной по Roux петле тонкой кишки (метод «J» или «Y»).

Наиболее простым, универсальным и доступным широкому кругу хирургов является предложенный в 1917 г. Shloffer способ наложения пищеводно-кишечного анастомоза на длинной петле с межкишечным соустьем по Braun. Анастомоз накладывается по типу «конец в бок», а между наиболее дистальными участками отводящей и приводящей петель накладывается межкишечный анастомоз Braun для отведения желчи и предотвращения возможности перерастяжения приводящей петли. Этот способ имеет то преимущество, что дуоденальное содержимое вдали от пищевода уходит в кишку, что предохраняет от возможного возникновения щелочного рефлюкса. При всех положительных качествах эти методы таят в себе опасность развития «синдрома непроходимости приводящей петли» [40]. Иногда, даже широко наложенный межкишечный анастомоз по Braun не предотвращает возникновение билиарного рефлюкса.

Существуют два принципиальных способа подведения кишечной петли к пищеводу: горизонтальный способ по Lagey и вертикальный способ по Graham-Hilarowitz. Достоинством горизонтальных способов является простота методики, быстрота выполнения и отсутствие необходимости мобилизации пищевода на большом протяжении. К их недостаткам можно отнести риск развития недостаточности (из-за малой площади соприкосновения тканей), а также значительную частоту развития желчного рефлюкс-эзофагита. Вертикальный тип формирования имеет некоторые антирефлюксные преимущества. Однако слабым местом этих соустьев является передняя губа анастомоза, где пищевод более всего выделен из окружающих тканей, вследствие чего увеличивается риск несостоятельности [11].

Положительные стороны реконструкции на длинной петле, антирефлюксные преимущества вертикального соустья, повышение надежности передней губы анастомоза (она укутывается приводящей кишкой) сочетаются в методе Н. Hilarowitz [14]. Именно благодаря сочетанию таких качеств этот вид лег в основу создания общепризнанных методик С.С.Юдина, К.П.Сапожкова, Г.В.Бондаря, М.З.Сигала и М.И.Давыдова. При сравнении данных литературы о частоте несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза по Roux и по Hilarowitz отмечена более низкая частота этого осложнения при использовании последнего. Следует особо отметить хорошо себя зарекомендовавший способ М.И.Давыдова. Его выгодно отличает простота и редкость

швов, универсальность применения по обе стороны диафрагмы. Данный анастомоз не проявляет склонности к стенозированию.

Главным преимуществом методики возмещения удаленного желудка по Roux с применением Y-образной петли является предупреждение щелочного рефлюкс-эзофагита. Это достигается отключением дуоденума из пищевого пассажа и шунтированием ее содержимого в отводящую петлю как можно дистальнее эзофагоэноанастомоза (не менее 35 см). Главным недостатком данного метода является развитие Ру стаз-синдрома. В связи с этим предложена так называемая «uncut» Roux реконструкция, при которой используется нерв-сохраняющая методика с прошиванием приводящей петли. На данный момент данная методика является существенной альтернативой «классическому» методу реконструкции по Roux [39].

Реконструкцию по Roux можно рекомендовать больным с благоприятным прогнозом и ожидаемым длительным сроком дожития. Сюда относятся больные раком желудка с I и II клиническими стадиями, которым проведены расширенные операции с лимфодиссекцией на уровне D2 и D3.

Необходимость формирования резервуаров после гастрэктомий является фактом, признанным многими хирургами, а также доказанным многими исследованиями. В ходе ряда исследований установлено, что резервуарная реконструкция имеет ряд клинических преимуществ по сравнению с резервуар-отсутствующими методами реконструкции. В частности, пациенты с резервуарами значительно меньше жалуются на демпинг и изжогу, а прием пищи у этих пациентов значительно лучше. Соответственно, качество жизни значительно лучше у пациентов с резервуарами [19].

Существуют методы реконструкции с использованием двойного резервуара при замещении желудка, что приводит к значительному улучшению качества жизни и возможности адекватного приема пищи по сравнению с реконструкцией одним резервуаром исходя из функциональных результатов [30]. Однако M. Livonen и соавт. в результате проведенных исследований пришли к выводу, что теория создания резервуара, замещающего желудок, не обоснована, и установили, что на увеличение послеоперационной массы тела больного не влияет скорость опорожнения кишки ниже эзофагоэноанастомоза. Весьма существенным недостатком резервуаров является также большая продолжительность их формирования, в результате чего они не могут быть применены у ослабленных больных. Опыт показывает, что резервуарная функция рано или поздно развивается в отделе кишки, идущей от пищевода. На протяжении нескольких лет просвет тонкой кишки может увеличиться в несколько раз.

Таким образом, анализируя вышеуказанные данные можно с уверенностью сказать, что ЛД является обязательным этапом при проведении операций на желудке по поводу рака. Проведение расширенных и расширенно-комбинированных операций в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса должно стать рутинной в клиниках, имеющих лицензию на проведение плановых операций на желудке по поводу его рака. Неотъемлемым элементом лечения РЖ является и обеспечение качества жизни оперированных больных. Изучение различных реконструктивных методик, к сожалению, носят нерандомизированный характер. Малые сроки наблюдения и отсутствие объективных параметров оценки качества жизни являются недостатком этих исследований. Вследствие этого было бы интересно и скорее всего перспективно проведение у больных с ранними стадиями РЖ расширенных гастрэктомий с наложением на реконструктивном этапе арелюксных анастомозов и тощекишечных резервуаров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдихакимов А.Н., Давыдов М.И. и др. - Вопросы онкологии, 2003, т.49, №2, с.209-215;
2. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ. М., 1993, с.11-14;
3. Алиев Д.А., Зейналов Р.С., Марданлы Ф.А. - Азерб. ж. онкологии, 2004, №2, с.3-11;
4. Бондарь Г.В., Думанский Ю.В. и др. - Онкология, 2006, т.8, №2, с.172;
5. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Стилиди И.С. - Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, 2003, №1, с.82-89;
6. Давыдов М.И. - Вестник РАМН, 2001, т.9, с.43-46;
7. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. - Современная онкология, 2000, т.2, №1, с.4-10;
8. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Полоцкий Б.Е. - Мат-лы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. Баку, 2006, с.152;
9. Жерлов Г.К. и др. - Сибирский онкологический журнал, 2008, №5, с.11-15;
10. Зейналов Р.С. и др. - Азерб. Ж. онкологии, 2008, №2, с.58-64;
11. Иванов М.А. - Дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1996, 368с.;
12. Казиев А.Ю. - Дисс. ... докт. мед. наук, 2005, с.236-252;
13. Пасечников В.Д., Чуков С.З. - В кн.: Ранний рак верхних отделов пищеварительного тракта. 2003, с.5-7;
14. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. Казань, 1991, 360с.;
15. Симонов Н.Н., Мяскина Л.М. и

др. - Практическая онкология, 2001, т.3, №7, с.25-31; 16.Стилиди И.С., Рябов А.Б., Свиридов А.А. – Росс. Онкологический журнал, 2007, №4, с.17-21; 17.Тер-Ованесов М.Д., Давыдов М.И., Леснидзе Э.Э. – Мат-лы V съезда онкологов стран СНГ. Ташкент, 2008, с.323; 18.Янкин А.В. - Практическая онкология, 2009, т.10, №1, с.12-19; 19.Gertler R., Rosenberg R., Feith M. et al. – Am. J Gastroenterol., 2009, v.10, p.1038; 20.Greene F. – Surg. Gynecol. Obstet., 1990, v.171, №6, p.477-480; 21.Hansson L., Nyrén O., Hsing A. et al. - N Engl. J Med., 1996, v.335, №4, p.242-249; 22.Herfarth C., Schlag P., Buhl K. - World J Surg., 1987, v.11, p.689-698; 23.Inoue M., Tsugane S. – Postgrad. Med. J., 2005, v.81, p.419-424; 24.Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of Gastric Carcinoma – Cancer, 1998, v.1, p.10-24; 25.Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. - CA Cancer J Clin., 2006, v.56, №2, p.106-130; 26.Kodama Y., Sugimachi K., Soejima K. et al. - World J. Surg., 1981, v.5, p.241; 27.Kodera Y., Nakanishi H. et al. Clinical significance of isolated tumor cells and micrometastases in patients with gastric carcinoma. - Gan To Kagaku Ryoho, 2007, v.34, №6, p.817-823; 28.Koh T., Wang T. - In: Feldman M., Friedman L., Sleisenger M. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. 7-th ed. Philadelphia, Pa:Saunders, 2002, p.829-844; 29.Lauren P. - Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1965, v.64, №1, p.31-49; 30.Lawrence W. - J Surg. Oncol., 1996, v.63, p.215-220; 31.Lee K., Noh S. et al. – Ann. of Surgical Oncology, 2001, v.8, p.402-406; 32.Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T. - World J. Surg., 1987, v.11, p.418; 33.Nakayama T. - Gastric cancer, 2002, v.5, p.1-5; 34.Noda M., Kadama T., Atsumi M. et al. - Endoscopy, 1997, v.29, p.361-365; 35.Ono H., Kondo H., Gotoda T. et al. - Gut, 2001, v.48, №2, p.225-229; 36.Roviello F., Marrelli D. et al. – Ann. of Surgical Oncology, 2002, v.9, p.894-900; 37.Sano T., Sasako M. - IV-th Intern. Gastric Cancer Congr., 2001, Abstr.45, p.663; 38.Sasako M. et al. - N Engl. J Med., 2008, v.359, p.453-462; 39.Wei H., Wei B., Zheng Z. et al.- Za Zhi, 2006, v.9, №4, p.301-304; 40.Woodward E., Hocking M. – Surg. Clin. North. Am., 1987, v.67, p.509-520; 41.World Health Organization. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment. Geneva: World Health Organization, 2005.

Summary

GASTRIC CANCER: PREVALENCE AND MODERN PRINCIPLES OF THE SURGICAL TREATMENT

J.Aliyev, A.Aliyev, R.Zeynalov

In this research there was reviewed stomach cancer morbidity over different periods in different regions of the world. There were analyzed the modern principles of the surgical treatment of stomach cancer, particularly, choosing of the operation's volume subject to prevalence of the disease. There were reviewed the questions of ensuring of these patients' quality of life.

* * *

ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

*А.Р.Алиев, Ш.Р.Искендерова, М.Ч.Велибекова
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Колоректальный рак занимает 3 место и структуре злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта, составляет 4-6% в структуре злокачественных новообразований всех локализаций. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком [1,3,9].

Наибольшая заболеваемость отмечается в экономически развитых странах – США, Канада, страны Западной Европы, Россия. [1,5,6]. В течение последних 20 лет в Азербайджане заболеваемость увеличилась почти в 2 раза и составляет 5,9 на 100 тыс. населения [2].

Сообщения последних лет свидетельствуют о том, что колоректальный рак в развитых странах выходит на второе место по частоте смертности от опухолевых заболеваний и на первое среди некурящих [8].

Дискутабельным остается вопрос о тактике лечения больных местнораспространенным колоректальным раком.

Несмотря на успехи медицины и онкологии в частности необходимо отметить тот факт, что от 30 до 90 % больных колоректальным раком поступает в специализированные стационары на более поздних стадиях заболевания [1,4].

По данным Н.А.Яицкого больные с местнораспространенным колоректальным раком составляют 19,9% [3].

Учитывая то, что один из основных принципов современного оперативного лечения колоректального рака является обеспечение онкологической адекватности, возникает необходи-

мость повышения резектабельности при местнораспространенном процессе. Вследствие этого проведение профилактической химиотерапии пероральными фторпиримидами представляет интерес. К тому же до 90% больных предпочитают пероральную, а не системную химиотерапию [7].

Целью данного исследования является определить токсичность и переносимость Фторафура, провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных колоректальным раком прямой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследование вошли 92 больных раком ободочной и прямой кишки, находившиеся на стационарном лечении в Национальном центре онкологии и перенесших различные виды операций. Из них женщин было 47, мужчин - 45. Возраст больных колебался от 25 до 65 лет. По результатам постоперационного морфологического исследования стадия T₃N₀M₀ установлена у 12 больных колоректальным раком, T₄N₀M₀ - 15, T₃N₁M₀ - 17, T₃N₂M₀ - 19, T₄N₁M₀ - 14, T₄N₂M₀ - 15. По гистологической структуре преобладали аденокарциномы высокой и средней степени дифференцировки. Больные были разделены на две группы: контрольную - 40 больных и основную - 52. В основную группу вошли больные, которые после оперативных вмешательств в плане адьювантной химиотерапии применяли Фторафур в дозе 400 мг 3 раза в день и лейковорин 50 мг внутримышечно 1 раз в день 2 недели. Перерыв 2 недели. Итого 4–6 курсов. Всего было проведено 151 курс. В 15 случаях операция носила комбинированный характер, включающий в себя резекцию, а также удаление смежных органов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Полученные результаты показали, что наиболее подверженным изменениям среди гематологических показателей является гемоглобин (табл.1).

Таблица 1. Геморрагические проявления на фоне приема Фторафура у больных колоректальным раком

Степень выраженности	Лейкоциты			Гемоглобин			Тромбоциты		
	параметры	абс ч	%	параметры	абс ч	%	параметры	абс ч	%
О	> 4 x 10 ⁹ /л	112	74,2	110г/л - N	20	13,2	> 100 тыс	150	99,2
I	3-4 x 10 ⁹ /л	29	19,2	95–110 г/л	35	23	75-100 тыс	1	0,8
II	2-3 x 10 ⁹ /л	10	6,6	80–95 г/л	48	32	50-75 тыс	-	-
III	1-2 x 10 ⁹ /л	-	-	65–80 г/л	27	17,8	25-50 тыс	-	-
IV	<1 x 10 ⁹ /л	-	-	< 65 г/л	21	14	< 25 тыс	-	-

Таблица 2. Диспепсические проявления на фоне приема Фторафура у больных колоректальным раком

Тошнота			Диарея			Стоматиты		
Степень выраженности	абс. ч	%	Степень выраженности	абс. ч	%	Степень выраженности	абс. ч	%
О (отсутствует)	85	56,3	О (отсутствует)	87	57,6	О (без изменений)	117	77,5
I (тошнота)	41	27,2	I (преходящая < 2 дней)	39	25,8	I (зуд, жжение, эритемы)	17	11,2
II (рвота проходящая)	20	13,2	II (переносимая >2 дней)	19	12,6	II (эритемы, язвы, прием пищи не затруднен)	9	6
III (рвота требующая лечения)	5	3,3	III (непереносимая)	6	4	III (язвы, требующие лечения, прием жидкой пищи)	5	3,3
IV (непереносимая)	-	-	IV (геморрагическая дегидратация)	-	-	IV (питание невозможно)	3	2

Наименее подверженным изменениям является число тромбоцитов. Как видно из таблицы 2 диспептические проявления у исследуемой категории больных, получающих Фторафур в адьювантном режиме констатируются в основном I и II степенью выраженности. Такие проявления как непереносимую рвоту и диарею, проявляющуюся геморрагической дегидратацией, мы не наблюдали.

В нашем исследовании в 25 (16,5%) случаях пришлось временно отменить прием препарата. Несоответствие с данными таблицы 3 объясняется сочетанием нескольких побочных проявлений, наблюдаемых при конкретном курсе терапии. Наиболее тяжелым побочным проявлением, резко ухудшающим качество жизни оперированных по поводу колоректального рака больных, являлся стоматит, при III и IV степени которого Фторафур был отменен. Также прием препарата останавливался при рвоте, требующей лечения и непереносимой диарее. В нашем исследовании Фторафур также отменялся при наличии гемоглобина в крови менее 65 г/л.

Таблица 3. Токсичности и переносимости Фторафура у больных колоректальным раком

Побочные проявления	Показатели	Степень выраженности			
		I и II	III и IV	Легкие	Требующие отмены препарата
Гематологические	Гемоглобин	85 (55%)	48 (31,8%)	115 (87,7%)	16 (12,2%)
	Лейкоциты	45 (29,48%)	-		
	Тромбоциты	1 (0,7%)	-		
Гастроинтестинальные	Тошнота	61 (40,4%)	5 (3,3%)	42 (32%)	9 (6,87%)
	диарея	58 (38,4%)	6 (4%)		

Анализ полученных результатов показал, что годовой безрецидивный период составил 86,7%, 3-летний – 60%. Тогда как в контрольной группе эти показатели составили 66,7 % и 40,48 % соответственно. Общая 3-х летняя выживаемость в основной группе составила 63,33 %, а в контрольной – 47,76 %.

Проведенное исследование показало удобство применения, относительно низкую токсичность и хорошую переносимость Фторафура. Установлено, что послеоперационное применение Фторафура, как компонент адьювантной химиотерапии улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.Б. Рак прямой кишки. М.:Вузовская книга, 2001, 208с.;
2. Алиев Д.А., Абдуллаев А.А. Злокачественные опухоли ободочной кишки. Баку, 2008;
3. Ганцев Ш.Х. Онкология. М., 2004, 287с.;
4. Ефимов Т.А., Ушаков Ю.М. Осложненный рак ободочной кишки. М.: Медицина, 1984, 151с.;
5. Куликов Е.П., Бубликов И.Д. - Росс. Онкологический журнал, 2001, №6, с.8-10;
6. Hill M., Cunningham D. - In: Textbook of medical oncology /Eds. by F.Cavalli, H.Hanson, S.Kaye. Dunitz Ltd, London, 2000, p.271-307;
7. Liu G., Fransen E., Fitch et al.- I. Clin. Onkol., 1997, v.15, p.110-115;
8. Northover J.- Sci. Rept. Couns. Dic. Res. for the London, 1998;
9. Spitz M. - Cancer Bull., 1998, v.40, p.187-191.

Summary

TREATMENT OF LOCALLY-ADVANCED COLOREKTAL CANCER

A.Aliev, Sh.Iskenderova, M.Valibayova

In this research it was included 92 patients with colorectal cancer who underwent broadened and broadened-combined operations. After resumption of alimentation adjuvant chemotherapy with Phthorafurum was applied to the patients. The basic group were included 52 patients which were treated by Phthorafurum after underwent broadened and broadened-combined operations. In our research in 25 (16,5%) cases we had to stop treatment by Phthorafurum. The analysis of the achieved results showed that annual recurrence-free period in the main group was 86,7%; 3-year period – 60%; and in the control group respectively 66,7 % and 40,48%. General 3-year survival rate in the main group was 63,33%, and in the control group - 47,76%. The carried out research showed easy of use, rather low toxicity and good tolerance at patients treated by Phthorafurum. It was determined that that introducti-

on of broadened and broadened-combined combination with subsequent adjuvant chemotherapy with Phthorafurum improves the ultimate results of treatment of colorectal cancer patients.

* * *

РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ МЕТОДЕ ЛЕЧЕНИЯ

Н.Г.Кулиева

Национальный центр онкологии, г.Баку

В постоперационном периоде подавляющему числу больных раком прямой кишки (РПК) в случае паллиативного вмешательства, не позднее, чем через две-три недели, при отсутствии прямых противопоказаний, проводится лучевое лечение. Под местнораспространенным понимается процесс, характеризующийся символами $T_{3-4}N_{0-3}M_0$ [1].

Лучевая терапия на современном этапе включает использование высокоэнергетических источников излучения, применение больших полей облучения, захватывающих одновременно с опухолью и пути регионарного метастазирования, различные радиомодифицирующие средства и т.д. Это нередко приводит, наряду с повышением эффективности лечения, к росту частоты и тяжести лучевых реакций и осложнений. Лучевые повреждения, отличающиеся длительным прогрессирующим или рецидивирующим течением, устойчивостью к лечению, развиваясь у больных, излеченных от рака, нередко нивелируют хорошие результаты лечения, отягощают общее состояние пациентов и приводят к их дополнительной инвалидизации [2,7,10].

Высокая радиорезистентность подавляющего большинства опухолей прямой кишки (время удвоения опухоли – ВУО =109-118 дней) обуславливает необходимость подведения высоких суммарных очаговых доз (СОД), в параметрах 65-80 Гр. Между тем, вышеуказанные дозы в значительной степени превышают толерантность близлежащих органов и тканей, что неизбежно вызывает реакции и осложнения той или иной степени тяжести, негативные как для качества жизни, а в тяжелых случаях - и для длительности жизни больного [7,9].

Поиск путей оптимизации терапевтического интервала, позволяющего максимально ограничить лучевую нагрузку на окружающие здоровые ткани, при сохранении высоких очаговых доз в опухоли, ведется в разных направлениях. Одним из наиболее перспективных, получивших в последние годы мощное развитие, является современное планирование лучевой терапии, одним из вариантов которой является 3 D-конформная лучевая терапия [4,8]. Основной идеей данного метода является планирование лучевой терапии на трехмерном изображении больного, полученном с помощью различных методов визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ и т.д.). Для локализации опухолевого процесса, контурирования лечебных объемов и дальнейшего проведения виртуальной симуляции в Национальном центре онкологии к настоящему моменту использовалось программное обеспечение для 3D лечебного планирования «FocalSim» фирмы «CMS». После получения изображений соответствующего участка тела пациента локализуется сам опухолевый процесс, на основе данных предшествующего обследования, в том числе и интраоперационных находок, в случае постоперационного облучения. После чего выбирается адекватная оптимальная программа, с учетом критических для данного больного органов и лучевой толерантности тканей.

Из других методов профилактики лучевых осложнений со стороны здоровых тканей следует отметить применение источников высоких энергий, различные распределения дозы ионизирующего излучения во времени, использование радиопротекторов и многие другие. Между тем, лучевые реакции и осложнения различной степени выраженности при облучении больных РПК в настоящее время остаются реальностью, с которой необходимо считаться при любом комбинированном и комплексном методе лечения, включающем лучевую терапию.

Были проанализированы реакции и осложнения 195 больных РПК, получавших лучевую терапию после паллиативных операций, с наличием неудаленной опухоли, находившихся на стационарном лечении в Национальном центре онкологии МЗ Азербайджанской Республики.

Из них отмечалось 102 мужчины и 93 женщины, основная часть больных - 79%, находилась в возрастном промежутке 42-70 лет. В среднем у 89% больных в период обследования были выявлены сопутствующие заболевания в хронической форме, из них в 38% случаев - с локализацией в малом тазу: хронические простатиты, аденома предстательной железы различной степени, циститы (в 4%-калькулезные), папилломы мочевого пузыря (у 3 пациентов), фибромиомы матки. Из 173 пациентов с выявленными сопутствующими заболеваниями у 47 отмечался сахарный диабет, у 122 - гипертоническая болезнь различной степени тяжести, у 26 – гидронефроз различной степени, у 21 - инфекционный гепатит В или С в компенсированной фазе и др.

Диагноз РПК был гистологически верифицирован у всех больных. В 83,8% случаев отмечалась аденокарцинома, в том числе, высокодифференцированная – у 15,9% больных, умереннодифференцированная – у 31,8%, низкодифференцированная – у 28,2%, слизистая аденокарцинома – у 7,9%. Плоскоклеточный и недифференцированный рак отмечался, соответственно, у 4,6% и 6,9% больных, а перстневидно-клеточный – у 4,7%.

Постоперационная лучевая терапия проводилась, как правило, спустя 2-4 недели после паллиативной операции. Для лечения использовались гамматерапевтические аппараты «ТЕРАГАМ» и «РОКУС-М». Облучение проводилось в статическом режиме с 3-х или 4-х полей. У 23 пациентов сроки обращения были более поздними, от 1,5 до 3 месяцев после операции и выписки из хирургического отделения.

В зависимости от метода лучевого лечения, больные были распределены на 5 прогностически равноценных групп. В I группу вошли 40 больных, которым дистанционная лучевая терапия проводилась в классическом режиме в разовой очаговой дозе (РОД) 2.0 Гр., 5 раз в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД) 65-70 Гр. Во II группе из 37 пациентов лучевая терапия проводилась в том же режиме и СОД, но величина РОД несколько увеличивалась – до 2,5-3,0 Гр., среднефракционный режим. В III группе из 38 больных РПК лучевая терапия, проводимая в классическом режиме, сочеталась с радиомодификатором - электронакцепторным соединением Клионом: 3 раза в неделю за 0,5 часа до облучения внутривенно капельно переливалось 100,0 мл раствора ЭАС, как правило, 6-7 инфузий. Исходя из радиобиологических предпосылок об увеличении количества летальных и сублетальных повреждений клеток гипоксичных зон распространенного РПК, тем самым предполагалось достичь повышения локального эффекта облучения. В IV группе, наряду с классическим фракционированием облучения, 32 больным вводился химиопрепарат 5-фторурацил, в качестве радиомодификатора – синхронизатора клеточного цикла [3,5,6].

Введение препарата осуществлялось внутривенно по 500 мг 3 раза в неделю, за 1-1,5 часа до начала облучения, что соответствует радиобиологическим закономерностям оптимального временного интервала для синхронизации клеточного цикла и перехода максимального количества клеток в митотическую фазу М – наиболее чувствительную к облучению. Всего за курс вводилось 3,0-5,0 г 5-ФУ. В V группу вошли 48 больных РПК, которым на фоне среднефракционного облучения в РОД-2,5-3,0 Гр. производилась полирадиомодификация, с применением как ЭАС, так и 5-ФУ, которые вводились внутривенно капельно, поэтапно, 3 раза в неделю.

Следует подчеркнуть, что во всех 5 группах СОД была равнозначной-65-70 Гр., но во II и V группах, при среднефракционном облучении, она достигалась в более короткие сроки.

Частота локализации опухолевого процесса в различных отделах прямой кишки представлена в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных РПК по локализации процесса в органе (%)

Группы больных	Локализация в органе				
	Ректосигмоидный отдел	Верхнеампулярный отдел	Среднеампулярный отдел	Нижнеампулярный отдел	Анальный отдел
I n = 40	12,1	24,9	31,0	29,3	2,7
II n = 37	13,8	26,7	27,6	27,8	4,1
III n = 38	11,7	23,8	34,5	26,4	3,6
IV n = 32	14,5	25,4	29,2	27,1	3,8
V n = 48	16,5	27,3	27,4	24,9	3,9

Оценка и анализ количества и интенсивности реакций на облучение осуществлялась путем ежедневного объективного клинического наблюдения за общим состоянием больных, их опроса, мониторинга состава периферической крови, печеночных и почечных проб, показателей свертываемости, а также анализов мочи, визуального контроля кожных покровов, колостомы, при показаниях – проводились повторные инструментальные исследования и т.д.

Следует отметить, что ни у одного пациента наличие лучевых реакций не повлекло отмену лучевой терапии. В среднем у 23,6% больных РПК лучевая терапия прерывалась на сроки от 5 до 10 дней ввиду манифестации или усиления интенсивности лучевых реакций. У 15,8% пациентов изначально планируемая СОД по этой же причине была вынужденно снижена и к окончанию облучения достигала 60- 64 Гр, вместо запланированной 65-70 Гр.

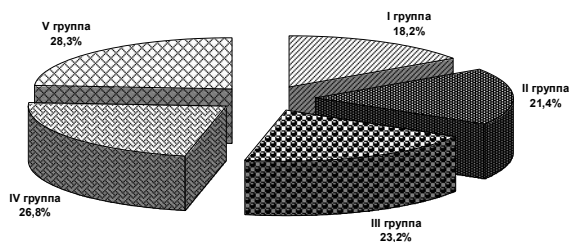
Общая лучевая реакция (ОЛР) характеризовалась жалобами больных на общую слабость, снижение аппетита, тошноту, ухудшение сна, раздражительность. В патогенезе общей реакции на облучение большое значение имеет нервнорефлекторный механизм. Раздражение интеро- и экстеро рецепторов облучаемых тканей передается по чувствительным проводникам в центральную нервную систему, вызывает нарушение основных нервных процессов возбуждения и торможения, с распространением этих изменений на подкорковые центры, что индуцирует нарушения со стороны внутренних органов и систем, не вовлеченных непосредственно в зону облучения.

В зависимости от степени тяжести различали легкую степень, не требующую усиленной медикаментозной коррекции, среднюю степень, когда наряду с вышеуказанными явлениями, развивались изменения со стороны крови, а также тяжелая степень, при которой лучевая терапия прерывалась на 7-10 дней, и больному проводилось интенсивное симптоматическое лечение. Частота возникновения ОЛР у больных местнораспространенным РПК при различных вариантах облучения после паллиативных операций приводится в диаграмме 1.

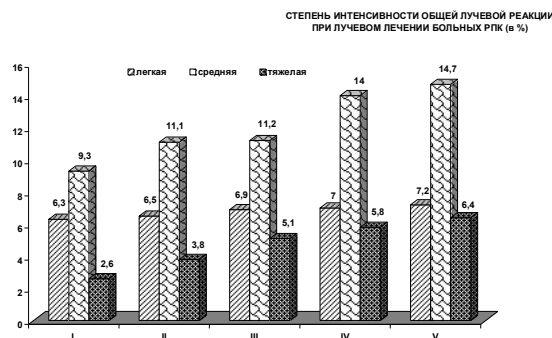
Как видно из диаграммы, по общему количеству зарегистрированных лучевых реакций в 5 группах больных имелись некоторые количественные различия. Отличия имелись и по степени интенсивности наблюдаемых общих реакций, они представлены в диаграмме 2.

При анализе процентных показателей частоты и интенсивности ОЛР в 5 группах больных РПК выявлено, что повышение разовой очаговой дозы (РОД) до 2,5-3,0 Гр., а также сочетание облучения с электронакцепторным соединением (ЭАС) Клионом в терапевтических дозах (100,0 мл внутривенно капельно 3 раза в неделю, всего 6-7 инфузий) существенно на эти показатели не повлияло ($p < 0,05$). Более выраженное влияние заметно в группах, где в качестве радиомодификатора применялся 5-фторурацил.

ЧАСТОТА ОБЩИХ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РПК



Диагр.1. Частота общих лучевых реакций при лучевой терапии больных РПК



Диагр.2. Степень интенсивности общей лучевой реакции при лучевом лечении больных РПК (%)

Между тем, ни в одной из групп количество и интенсивность ОЛР не превышала допустимых среднестатистических значений при облучении подобных клинических групп больных. Из приведенных цифровых данных также можно заключить, что в среднем у 20% больных отмечались транзиторные нарушения гемопоэза, наиболее значимые показатели которых приводятся в таблице 2.

Таблица.2. Изменения некоторых показателей периферической крови при постоперационной лучевой терапии больных РПК

Группы больных	Анемия		Лейкопения		Лимфопения		Тромбоцитопения		Панцитопения	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
I n = 40	10	25	11	27,5	4	10	1	2,5	-	-
II n = 37	9	24,3	8	21,6	3	8,1	-	-	1	2,7
III n = 38	8	21,1	7	18,4	6	15,8	3	7,9	1	2,6
IV n = 32	10	31,2	9	28,1	7	21,9	3	9,3	2	6,3
V n = 48	19	39,6	13	27,1	9	18,8	7	14,6	4	8,3
Всего 195	56	28,7	48	24,6	29	14,9	14	7,2	8	4,1

Как представлено в таблице, понижение показателей гемоглобина отмечалось в 28,7% случаев, лейкопения - в 24,6%, лимфопения и тромбоцитопения – соответственно, в 14,9% и 4,6%, а панцитопения – у 3,6% больных. Необходимо подчеркнуть, что у многих пациентов отмечалось понижение двух и более показателей одновременно.

В то же время, исходя из данных литературы и собственных наблюдений, можно считать, что при лучевой терапии больных РПК ОЛР влияют на процесс лечения в довольно редких случаях, в основном, при индивидуальной гиперчувствительности пациента или посредством обострения хронических заболеваний и индукции декомпенсированных состояний. Гораздо более важное значение при данной патологии имеют местные лучевые реакции (МЛР). В свою очередь, главные позиции среди них занимают реакции со стороны кожи, а также внутренних органов, в силу анатомо-топографических особенностей попадающих в зону облучения.

Кожные реакции I степени – эритемы, встречались практически у всех больных, различаясь только по степени и срокам возникновения. Достоверно выявлено, что у больных, страдающих сопутствующими заболеваниями – сахарным диабетом, аллергией, тиреотоксикозом, ожирением, гепатопатиями и др., МЛР развивались уже при СОД =15,0-20,0 Гр. В более ранние сроки лучевая эритема развивалась и у лиц младше 40 и старше 75 лет. МЛР II и III степени – соответственно, сухой и влажный эпидермит, развивались как правило значительно позднее, при СОД выше 40,0-50,0 Гр., и отмечались в среднем у 88,5% и 15,6% от общего числа больных РПК. IV степень кожной реакции – язвенный дерматит, отмечался у 3 пациентов из 195 (1,5%). Сразу следует отметить, что такая выраженная кожная реакция была зарегистрирована у пациентов, поступивших на лучевое лечение уже при наличии поврежденной кожи в виде пролежней, слабо поддававшихся проводимым лечебным и профилактическим мерам. Данные о частоте

те и интенсивности кожных лучевых реакций у больных РПК из 5 групп представлены в таблице 3.

Таблица 3. Частота и интенсивность кожных лучевых реакций при лучевой терапии больных РПК (в %)

Группы	Эритема	Сухой эпидермит	Влажный эпидермит	Язвенный дерматит
I n = 40	100	80,1	12,1	-
II n = 37	100	98,3	18,2	-
III n = 38	100	84,6	14,6	1
IV n = 32	100	87,9	15,8	-
V n = 48	100	91,4	17,3	0,5

При оценке кожных реакций в 5 группах больных было выявлено, что их частота и интенсивность усугубляются при увеличении разовой очаговой дозы, а также при сочетании облучения с химиопрепаратом – 5-фторурацилом. Кроме того, выявлена зависимость местных кожных реакций от локализации опухоли в органе – чаще всего более выраженные реакции наблюдались у больных с наличием опухоли в анальном и нижнеампулярном отделах прямой кишки, а также от размеров полей облучения. Отмечалась достоверная прямая корреляция, особенно заметная при размерах полей облучения 10см. и более ($p < 0,05$).

При анализе поздних лучевых осложнений со стороны кожи в среднем у 8% больных отмечался дерматит с телеангиэктазиями, у 46% - подкожный фиброз различной степени выраженности. Тяжелых осложнений, таких как лучевая язва, некрозы костей, сосудов и т.д., в наших наблюдениях не отмечалось. У одного пациента отмечался весьма выраженный лимфостаз правой нижней конечности, который привел к его дополнительной инвалидизации. Но следует отметить, что лучевая терапия проводилась больному повторно, а предыдущий курс был им получен при иногороднем лечении, без наличия достоверной информации о первичной дозе и других параметрах проведенного курса лучевой терапии.

Другими, наиболее часто встречающимися МЛР, являлись лучевой цистит и энтероколит. Лучевой цистит различной степени отмечался у 38,4% больных, и частота этой реакции имела достаточно выраженные отличия в различных группах больных. Наибольшее количество подобных реакций отмечалось в V группе, а наименьшее – в I. Как правило, этот синдром встречался у больных, в анамнезе которых отмечался хронический цистит или мочекислый диатез. Энтериты различной интенсивности проявлялись почти у половины пациентов, особенно после достижения СОД -50,0 Гр. и выше. Наиболее выраженными они были у больных IV и V групп, что в целом являлось прогнозируемым явлением. Следует отметить, что все вышеперечисленные реакции достаточно успешно купировались медикаментозно, а при необходимости – при небольших перерывах в облучении.

Из 195 больных РПК 46 пациентам проводилась топодозиметрическое планирование с помощью 3D-конформного метода, с виртуальной симуляцией. При данной программе интегративная оценка лучевых реакций группы больных РПК однозначно выявляет снижение количества и интенсивности лучевых реакций по сравнению с контрольной группой (153 пациента) на 15-18%. Особенно выраженной эта тенденция прослеживалась относительно местных реакций.

Таким образом, предпринятое исследование позволило выявить, что количество и интенсивность лучевых реакций при постоперационной лучевой терапии больных местнораспространенным РПК при неудаленной опухоли зависит от условий топодозиметрического планирования, разовой очаговой дозы, применения радиомодификаторов, величины опухоли и, соответственно, полей облучения, локализации процесса в органе, возраста больных, наличия у них сопутствующих заболеваний. В то же время, в рамках данного исследования установлено, что индуцируемые реакции в большинстве случаев прогнозируемы и могут быть купированы медикаментозно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Зейналов Р.С., Марданлы Ф.А. – Азерб. Ж онкологии, 2004, №2, с.3-11; 2. Алиев А.Р., Кулиева Н.Г., Искендерова Ш.Р. - Колопроктология, М., 2009, №3, с.36-39; 3. Долгушин И.И., Карпова Н.И., Долгушина А.И. –

Аллергология и иммунология, М., 2004, №1, с.12; 4.Кулиева Н.Г., Аскеров Н.М., Бейбутов Ш.М. и др. - Азерб. Ж онкологии, 2008, №1, с.59-65; 5.Лучевая терапия в лечении рака. - Charman and Hall Mtdial, 2000, p.131-134; 6.Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.:Практическая медицина, 2007, 7004с.; 7.Сидорченко В.О. Лучевая терапия злокачественных опухолей прямой кишки. М.: Медицина, 2003, с.225-255; 8.Conformal radiotherapy. - MSAC application, p.76; 9.Gordon G. - Basic Clinical Radiologi, Third Eds., London, 2002; 10.Greenle R., Murray T., Bolden S. et al. - CA. Cancer Clin., 2007, v.50, p.7-33.

S u m m a r y

REACTIONS AND COMPLICATIONS OF COMBINED RADIOTHERAPY OF PATIENTS WITH A LOCALLY ADVANCED RECTUM CANCER

N.Kuliyeva

The undertaken study showed that quality and intensity of radioreactions during postoperative radiotherapy of patients with a locally advanced rectum cancer in case of no ablate tumor depends on conditions of the treatment planning, a fraction size, using of radiomodifiers, size of the tumor, the irradiation field sizes, localization of the process, age of the patient and presence of concomitant diseases. The induced reactions are predictable in majority of the cases and can be arrest medicamentally.

* * *

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФОРТРАНС ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ К КОЛОНОСКОПИИ

*А.Р.Гаджиев, А.Х.Керимов, Э.И.Ибрагимов, Н.Р.Зейналова
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Фиброколоноскопия является самым информативным методом ранней диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей толстой кишки, неспецифического язвенного колита, болезни Крона и др. и позволяет в 90-100% случаев осмотреть толстую кишку на всем протяжении и терминальный отдел повздошной кишки. В настоящее время потребность в эндоскопических исследованиях толстой кишки постоянно возрастает. Прежде всего, она обусловлена достаточно высоким уровнем заболеваемости раком толстой кишки, что определяет необходимость профилактического обследования больших групп населения, которые по тем или иным параметрам могут быть отнесены к группам повышенного риска.

Возможности современной эндоскопической аппаратуры предполагают детальный осмотр толстой кишки и использование специальных методик изучения слизистой оболочки, прежде всего в поисках предраковых изменений и начальных форм рака. Колоноскопия на сегодняшний день, с одной стороны, является «рутинным» методом массового осмотра, а с другой – уникальным и зачастую окончательным средством диагностики ряда заболеваний путём забора биопсии [4]. При колоноскопии возможно также выполнение различных лечебных манипуляций – удаление доброкачественных опухолей (полипов), остановка кровотечения, извлечение инородных тел, реканализация стеноза кишки и др.

Успех данных манипуляций и информативность исследования в значительной мере зависит от качества подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию, поэтому следует уделять серьёзное внимание выполнению определённых рекомендаций. Очищение кишечника при подготовке больных к колоноскопии или эндоскопической полипэктомии сводится к тому, что необходимо полностью очистить толстую кишку на момент выполнения процедуры. Обычно, когда выполняется подготовка к колоноскопии с помощью очистительных клизм употребляется выражение "нужно очистить кишечник до состояния чистой воды". То есть выходящая жидкость должна быть чистой, без остатков пищевых масс и иных примесей, иначе врач не сможет провести обследование. Конечно, вряд ли удастся добиться чистоты воды как из артезианской скважины, но общее представление о требуемом для колоноскопии качестве очистки становится понятным.

В настоящее время в практике применяются два основных способа: назначение слабительных средств с последующим промыванием кишки посредством клизм и лаважный метод. В силу ряда причин объективного и субъективного свойства (участие в подготовке второго лица, болезненные ощущения, возможные противопоказания медицинского характера, негативное отношение и психологическое отторжение самим пациентом и главное - довольно частая неэффективность подготовки) применение клизм на сегодняшний день утратило свою ведущую роль в подготовке к колоноскопии и в качестве основного рассматривается лаважный способ.

Суть лаважного метода принципиально сводится к механическому вымыванию кишечного содержимого посредством приема через рот определенного количества жидкости, в состав которой вводятся различные компоненты с тем, чтобы удержать ее в просвете кишки и по возможности избежать водно-электролитных нарушений, связанных с процедурой. Привлекательность методики заключается в ее простоте и возможности для пациента самостоятельно, в домашних условиях, подготовиться к процедуре, малом количестве противопоказаний и, наконец - в высокой вероятности полноценного результата при стандартных условиях исполнения [8]. В качестве средств для очистки кишечника ранее использовался раствор манитола, отрицательным свойством которого является избыточное образование газа, опасного при электрохирургических манипуляциях. За рубежом довольно широко применяется препарат, в основе которого лежит раствор фосфата натрия [9]. В последнее время появились работы, касающиеся использования для подготовки к колоноскопии лактулозы. Однако имеющиеся в них сведения не позволяют пока однозначно судить о возможностях этого препарата [5].

К одному из средств, широко применяемых для очистки толстой кишки перед колоноскопией, относится препарат Фортранс производства фармацевтической компании «Бюфур Ипсен Интернасьональ», Франция. Он представляет собой изоосмотический раствор полиэтиленгликоля (Макрогол 4000) и электролитов. Упаковка Фортранса, предназначенная для одного пациента, состоит из 4 пакетов, содержащих 64 грамма полиэтиленгликоля в сочетании с 9 граммами электролитов - сульфата натрия, бикарбоната натрия, хлорида натрия и хлорида калия. Макрогол является синтетическим линейным полимером (полиэтиленгликоль), который не метаболизируется в организме, не абсорбируется в кишечнике и способен удерживать молекулы воды, увеличивая тем самым объем кишечного содержимого. Благодаря этому достигается эффективный лаваж при пероральном приеме препарата, без развития электролитных нарушений, поскольку в состав раствора включен комплекс электролитов, позволяющих получить в сочетании с макроголом изоосмотический раствор и сохранить таким образом, водно-электролитный баланс организма [3].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. За последний год в Национальном центре онкологии было произведено 950 колоноскопий. После апробации и внедрения в практику Фортранс в последние 2-3 года лет стал средством выбора при подготовке пациентов к исследованию и используется в подавляющем большинстве случаев. Нами рассматриваются результаты применения препарата Фортранс у 100 пациентов (42 мужчин и 58 женщин) в возрасте от 16 до 76 лет. 20% больных находились в стационаре, 80% обследовались амбулаторно. На выбор, как альтернатива, и для сравнения больным предлагалась подготовка традиционным методом - очистительными клизмами.

Противопоказаниями для подготовки «Фортрансом» служили:

- непроходимость по ЖКТ различного генеза;
- мегаколон;
- тяжелые сопутствующие заболевания (дегидратация, сердечно-сосудистая, легочная, почечная, печеночная недостаточность);
- подозрение на «острый живот»;
- возраст до 15 лет (в связи с отсутствием данных о клиническом применении).

Показание для проведения колоноскопии служило:

1. Наличие у больного клинических признаков заболевания толстой кишки.
2. Уточнение диагноза, дифференциальная диагностика.
3. Оценка эффективности терапии.
4. Эндоскопическая полипэктомия.
5. Диспансеризация, диспансерное наблюдение.

В числе патологических процессов, выявленных при эндоскопии, были злокачественные и доброкачественные опухоли толстой кишки, воспалительные (в том числе эрозивно-язвенные поражения), дивертикулы, дистрофические и атрофические изменения.

Методика приема препарата Фортранс.:

1 пакет Фортранса растворялся в 1 литре кипяченой воды. Дозу препарата устанавливали из расчета 3 литра приготовленного раствора для пациентов с массой тела до 70 кг и 4 литра раствора для пациентов с массой тела свыше 70 кг.

Необходимую дозу препарата больные принимали частями по 250 мл через каждые 15 минут, с 15-19 часов дня, накануне обследования. Допускался прием в равных частях вечером накануне и утром в день обследования, при этом последний прием препарата рекомендовано было принимать за 6-7 часов до проведения колоноскопии.

После начала приема запрещался прием пищи. Наш опыт свидетельствует о предпочтительности диетических ограничений с исключением шлаков из рациона на 2-3 дня, предшествующие колоноскопии.

Клизменную подготовку осуществляли множественными очистительными клизмами.

Для регистрации возможных побочных эффектов и оценки качества готовности кишечника к колоноскопии проводили следующие исследования:

1. Беседа с больным до проведения исследования: выяснение количества использованного препарата, схемы его приема (за один день или за два, в какое время начал принимать), выяснение у пациента нежелательных явлений при приеме препарата «Фортранс», осмотр, пальцевое исследование.

2. Оценка качества подготовки кишечника при колоноскопии по шкале европейского и американского обществ гастроинтестинальной эндоскопии: «отлично» - 4 балла, нет остатков калового содержимого во всех отделах толстой кишки; «хорошо» - 3 балла, следы калового содержимого в виде нитей в одном отделе, не требующее удаления; «удовлетворительно» - 2 балла, следы калового содержимого в разных отделах толстой кишки, которые могут быть удалены для осмотра слизистой; «плохо» - 1 балл, следы калового содержимого в разных отделах толстой кишки, которые не могут быть удалены для осмотра слизистой.

3. Фиксация результатов опроса и осмотра в анкету.

4. Анализ полученных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В целом прием препарата переносился больными хорошо. В качестве побочных явлений, связанных с ним, следует отметить головную боль, возникшую у 3 пациентов через 30-40 минут после начала приема. Довольно значительная часть пациентов отмечала чувство переполнения в животе - 17% и жаловались на тошноту и рвоту - 14%. Подготовка была прервана после приема менее одного литра раствора в 5% случаев. 19 человек (19%) в силу тех или иных причин сократили дозу препарата до 1,5-2 литров. Оцениваемые при динамическом исследовании показатели гемодинамики оставались стабильными. При тщательном опросе пациентов нами установлено, что таких побочных эффектов, как тошнота и рвота, можно избежать, добавив в раствор «Фортранса» цитрусовый или вишнёвый сок.

Из 100 пациентов у 84 осмотрена вся толстая кишка и у части - терминальный отдел подвздошной кишки. Время проведения аппарата до купола слепой кишки составляло период от 5 до 30 минут. У 16 пациентов исследование было завершено при выявлении обтурирующей опухоли в сигмовидной кишке, селезеночном углу и поперечном отделе ободочной кишки, не позволяющей провести аппарат в проксимальные отделы. Полное отсутствие содержимого в просвете (отличная подготовка) имело место в 9 случаях. У 68 пациентов в просвете кишки имелась остаточная прозрачная жидкость в количестве 50-200 мл, не мешающая полноценному осмотру, которая свободно удалялась с помощью отсоса. У больных с резецированной толстой кишкой остаточная жидкость отмечалась во всех наблюдениях. Ее наличие чаще отмечалось у лиц с нарушениями эвакуации и привычными запорами. У 18 больных в тех или иных отделах кишки имелись помарки кала на стенках или остатки жидкого кала в слепой кишке, не мешающие осмотру. У 5 пациентов в левых отделах имелось наличие плотного кала, затрудняющее проведение полноценного исследования. Следует сказать, что среди них в основном были больные, которые не смогли выпить достаточное количество раствора в связи с различным родом появления нежелательного эффекта (тошнота, рвота). Таким образом, хорошая и отличная подготовка была достигнута у 77 пациента (77%). По результатам очевидно, что качество подготовки зависит от количества выпитого раствора.

Применение Фортранса позволило четко оценить локальные и диффузные изменения, имеющиеся у больных. Помимо опухолей, к ним относились признаки воспаления, дивертикулы. У 18 больных подготовка Фортрансом предшествовала проведению полипэктомии. Во всех случаях манипуляция прошла успешно, осложнений не отмечено. В наших наблюдениях мы не отметили появления артефициальных изменений слизистой, связанных с подготовкой. Не было

также клинических или визуальных признаков, указывающих на декомпенсацию основного заболевания (например, при обтурирующей опухоли или язвенном колите).

Широкое использование колоноскопии и эндоскопической полипэктомии в нашем центре должно иметь в наличии эффективное средство подготовки к исследованию. Основными требованиями к нему следует считать с большой степенью вероятности достижение гарантированного результата у широкого круга пациентов, при минимальном количестве побочных явлений и противопоказаний.

Метод очистки толстой кишки посредством слабительных средств и очистительных клизм по-прежнему является доминирующим у нас в Республике (и все менее применяется за рубежом в качестве массового средства подготовки). Слабые стороны данной методики: трудоемкость, необходимость специальных условий и участия ассистента, достаточно широкий круг ограничений, касающихся как приема слабительных средств типа касторового масла (непереносимость, тенезмы, соматические противопоказания), так и непосредственного применения клизм. Но наиболее существенным фактором, ограничивающим возможности метода, является его сравнительно малая эффективность - в 30-70% случаев кишка может оказаться грязной, что требует повторной подготовки и повторной колоноскопии, не говоря уже о порче аппаратуры и издержках психологического плана, касающихся пациента [7].

Таким образом, лаважный способ очистки является наиболее эффективным средством для подготовки больных к колоноскопии и эндоскопической полипэктомии. Он также представляется привлекательным прежде всего с точки зрения своей «физиологичности». Самостоятельный прием раствора и естественное опорожнение кишечника делает процедуру максимально доступной, включая и подготовку к исследованию в домашних условиях. В качестве средства лаважной очистки в настоящее время широко применяется препарат Фортранс, который «транзитом» проходит по кишечной трубке, не метаболизируясь и не всасываясь в ней. Важным компонентом раствора является солевая добавка, содержащая важнейшие электролиты и обеспечивающая осмолярность раствора [6]. К конкретным его достоинствам, помимо описанных выше, мы могли бы отнести его эффективность и безопасность при подготовке больных, у которых при колоноскопии выявлены злокачественные опухоли со значительной степенью обтурации. Но это не означает, что препарат можно назначать больным, у которых уже возникли признаки кишечной непроходимости. Фортранс как средство подготовки, также может быть использован при воспалительных заболеваниях кишечника (исключая острейшую фазу заболевания с тяжелыми соматическими расстройствами или осложненные формы): в силу своей биологической «инертности» он более предпочтителен в сравнении с другими методами [2].

Мировой опыт применения Фортранса в медицинской практике подтвердил его безусловную эффективность (не менее 96%) и предпочтительность при подготовке пациентов к колоноскопии [1]. Это подтверждается и нашим собственным опытом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипова Е.В., Богомазов Ю.К. – Болезни органов пищеварения, 2006, т.8, №1, с.20; 2.Блохин А.Ф., Бурков С.Г., Голубева С.В. и др. - Болезни органов пищеварения, 2005, т.7, №2, с.82; 3.Гольшева С.В., Григорьева Г.А. - Болезни органов пищеварения, 2004, т.6, №1, с.5; 4.Никифоров П.А., Виноградова Н.Н., Анохина Л.Н. и др. - Кремлевская медицина, 2000, №1, с.57-60; 5.Поддубный Б.К., Мазуров С.Т., Карман С.Н. и др. - Клиническая эндоскопия, 2005, №2, с.29-31; 6.Davis G., Santa-Ana C., Moranwski S. et al. – Gastroenterology, 1980, v.78, p.991-995; 7.Delmotte J., Desurmont Ph., Houcke J. - Ann. Gastroeterol.Hepatol., 1988, v.24, №4, p.211-216; 8.Levy A., Benson J., Hewlett E. et al. – Gastroenterology, 1976, v.70, p.157-161; 9.Rey J., Delmotte D., Gorce J. et al. – Endoscopy, 2003, v.35, Suppl II, A117.

S u m m a r y

THE EXPERIENCE OF USING FORTRANS IN PREPARATION OF LARGE INTESTINE FOR COLONOSCOPY

A.Hajiyev, A.Kerimov, E.Ibrahimov, N.Zeynalova

The qualitative preparation of large intestine for endoscopy exam is the necessary condition for effective and fast colonoscopy. It makes therapeutic manipulations successful and effective and reduces the risk of possible complications, connected to procedure. One of the methods of preparation of

intestine for endoscopy exam and operation is the peroral lavage. Nowadays the isoosmotic solutions are used which allows to reach good results. One of the variants of such solutions is the preparation of Fortrans, the production of Bofur Ipsen International, France. In our report the results of application of Fortrans has been investigated in 100 patients (42 man and 58 woman) at the age from 16 to 76. Aprobatation and the experience of application of bowel lavage shows that this is one of the optimum methods of preparation of large intestine for the endoscopy exam or operation. The method is simple in use and in right application gives positive results, without the intervention of medical staff. It does neither disturb the physiological constants of organism, nor influence the indicators of hemodynamics, not change essentially the state of health. All this gives the reason for recommending that method for wide application in clinical practice.

* * *

ОСНОВЫ ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

*А.А.Абдуллаев, Н.А.Аскеров
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны являются одной из достаточно сложных проблем клинической онкологии. Результаты хирургического лечения их довольно продолжительное время остаются неудовлетворительными и сопровождаются высокими показателями смертности.

При развитии опухолевого поражения глубокое расположение структур и органов области, многопрофильность выполняемых ими функциональных задач, контактное расположение жизненно важных органов и магистральных артериальных и венозных стволов указывают на наличие значительных трудностей на этапах диагностики, хирургического лечения, постоперационной реабилитации функциональных возможностей организма [6,7]. Поэтому основное большинство больных обращаются в профильное учреждение довольно поздно, когда признаки болезни принимают манифестирующий характер, а проведение адекватного хирургического лечения становится невыполнимым из-за тяжелого их состояния, распространенности опухолевого поражения, вовлеченности соседствующих органов и крупных кровеносных сосудов [1,3].

Проблемы поздней диагностики опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны достаточно банальны и практически не отличаются от таковых при поражении других органов пищеварения. Среди них необходимо выделять причины, связанные с самим больным и его ближайшим окружением и обусловленные некачественным медицинским обследованием. К первым причинам мы относим небрежное отношение больных к своему здоровью, надежда на самовыздоровление, самолечение или лечение посредством советов близких людей, страх перед болезнью. Ко вторым же, вероятно, можно причислить врачебные ошибки, неадекватное обследование, неправильная оценка результатов инструментального обследования, ошибочно проведенная дифференциальная диагностика [8,9].

Как один из основных вариантов улучшения результатов лечения больных с опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны лежит через повышение показателя ранней диагностики [4, 5]. С этой целью нами разработана взаимосвязанная анатомо-физиологическая и клиническая классификация опухолевых поражений гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Гепатопанкреатодуоденальная зона включает в себя жизненно важные органы исполнительного аппарата функциональной системы питания, а именно, двенадцатиперстную кишку, печень, желчный пузырь, и поджелудочную железу с их системой протоков [2]. Печень расположена внутрибрюшинно, непрерывно секретирует желчь, принимающую непосредственное участие в пищеварении. На основании внутripеченочного разветвления ветвей воротной вены, желчных протоков и печеночных вен в печени различают две функционально обособленные части - правую и левую доли. Границей между ними является линия, проведенная вдоль средней печеночной вены.

Желчный пузырь полый орган располагается в углублении на нижней поверхности печени. Аккумулирует и концентрирует желчь вне пищеварительного процесса. Он вмещает 40-60 мл желчи.

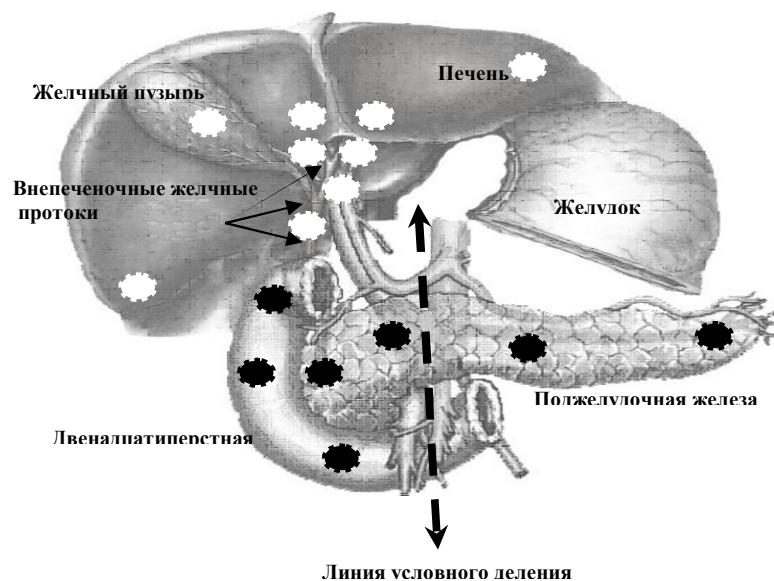
Поджелудочная железа залегает забрюшинно глубоко в надчревной области на уровне I и II поясничных позвонков и простирается от двенадцатиперстной кишки до ворот селезенки. Секрет ее принимает непосредственное участие в пищеварительном процессе. На границе между головкой и телом имеется борозда, *incisura pancreatis*, в которой проходят верхние брыжеечные сосуды.

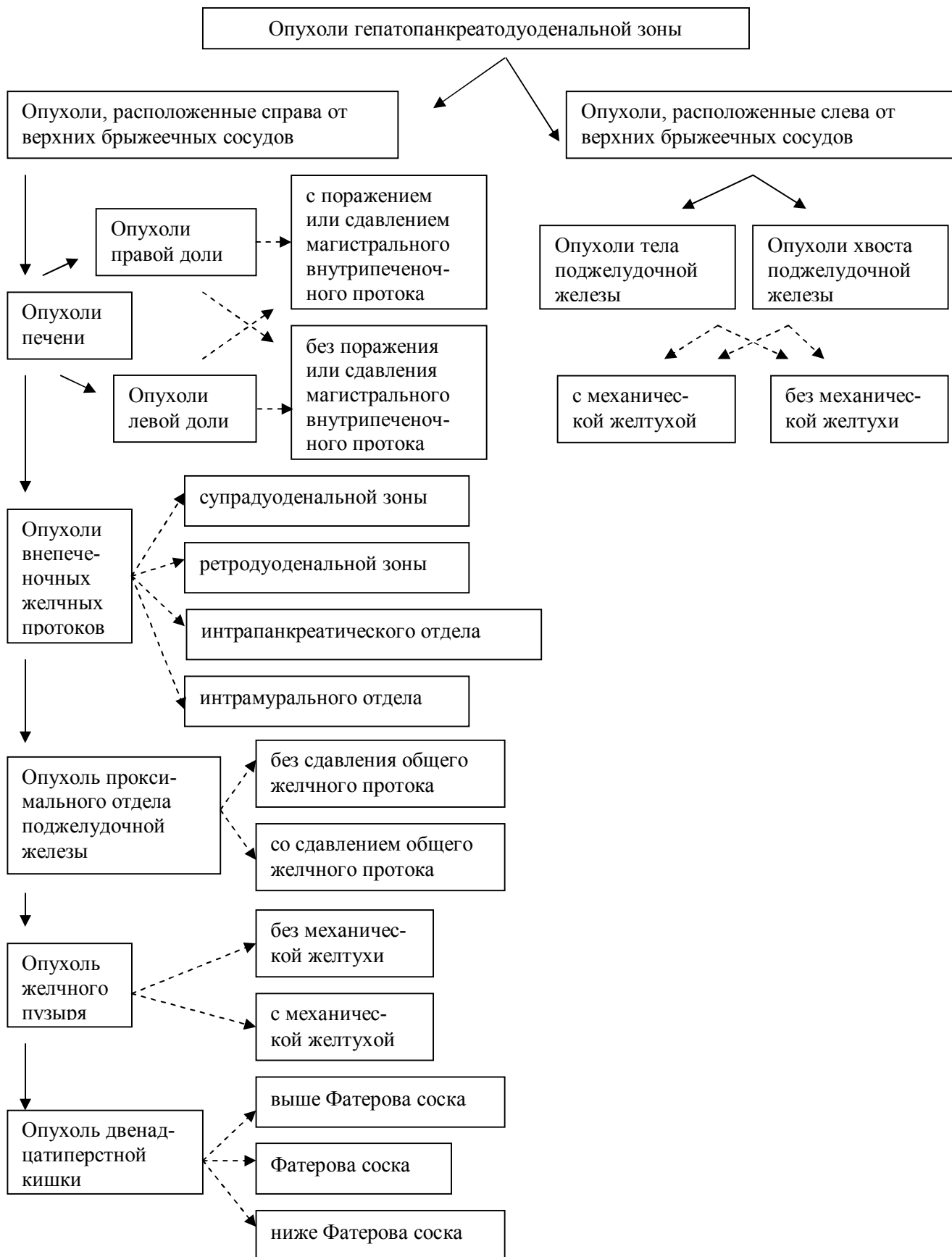
Двенадцатиперстная кишка расположена в забрюшинном пространстве, занимает промежуточное положение между желудком и тощим отделом тонкой кишки. В ней выделяют четыре части. От желудка двенадцатиперстная кишка отделена пилорическим жомом, от тощего отдела тонкой кишки – связкой Трейтца.

Протоковая система гепатопанкреатодуоденальной зоны представлена внутripеченочными, внепеченочными и поджелудочным протоком. Внутripеченочные желчные ходы разветвляются в ткани печени. На выходе из ворот печени они, интрапеченочно объединяясь, представлены правым и левым печеночным протоками, соответственно долям печени. Оба протока, относясь к структуре внепеченочных ходов, сливаясь, образуют общий печеночный проток. После впадения в него желчнопузырного протока он именуется общим желчным протоком и, соответственно своему ходу, делится на четыре отдела. Конечная его часть и выводной проток поджелудочной железы, протягивающийся вдоль всей железы, чаще образуют ампулу длиной 0,5-1см, которая открывается на большом сосочке двенадцатиперстной кишки, расположенном на уровне средней или нижней трети нисходящей ее части.

Коллекторы желчевыделения и конечная часть протока поджелудочной железы, а также двенадцатиперстная кишка, проводящая желудочный химус, располагаются в правой половине гепатопанкреатодуоденальной зоны. В тоже время в левой ее половине локализуются лишь «тело» и «хвост» поджелудочной железы. Тесное расположение органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, их непосредственная анатомо-топографическая, физиологическая и функциональная взаимосвязанность зачастую обуславливают многообразие клинических проявлений различных локализаций поражений этой зоны. Образования, расположенные в правой половине гепатопанкреатодуоденальной зоны, в отличие от опухолей ее левой половины, склонны вызывать сдавление желчепротоковой системы и двенадцатиперстной кишки, осложняя клиническое течение заболевания развитием механической желтухи и сужением просвета двенадцатиперстной кишки. Условное деление зоны на два отдела можно провести по проекции верхних брыжеечных сосудов, проходящих в *incisura pancreatis*.

Граф.1. Условное деление гепатопанкреатодуоденальной зоны по ходу верхнебрыжеечных сосудов





Граф.2. Классификация опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны

Предлагаемая классификация опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны является обобщенной. В ней мы выделяем новообразования, расположенные справа от верхних брыжечных сосудов и локализующиеся слева от них.

Классификация направлена на улучшение топической диагностики, повышение показателя раннего выявления новообразований, и улучшение дифференциально-диагностических возможностей опухолей этой зоны. Она позволяет при целенаправленно собранном анамнезе заболевания, полноценной оценке клинической симптоматики, верном анализе результатов комплекса инструментальных методов исследований выявить топическую локализацию поражения, определить развитие возможных осложнений, связанных с ростом опухоли, планировать объем предполагаемого оперативного вмешательства, предвидеть развитие в постоперационном периоде конкретных осложнений, а значит и своевременно корректировать их.

Новообразования гепатопанкреатодуоденальной зоны проявляются многообразной клинической симптоматикой, которая, наряду с общими признаками, в не меньшей степени обусловлена анатомо-топографической локализацией поражения и симптоматикой роста опухоли. В клинической картине опухолей этой области мы выделяем три периода:

1. Период начальной или скрытой симптоматики. Состояние больных рассматривается как удовлетворительное. Период более характеризуется слабо выраженными общими проявлениями: умеренная общая слабость, чувство беспокойства, нервозности, тревоги, слабые кратковременные боли в верхнем отделе брюшной полости или ощущение тяжести, или временного распирания.

2. Период умеренной симптоматики. Состояние больных определяется как средне-тяжелое. Более характеризуется проявлениями местного развития опухоли: последовательно нарастающая интермитирующая или резко прогрессирующая желтуха, общая слабость, ахилия, «темная» моча, интоксикация, состояние умеренного желудочно-кишечного дискомфорта, нарастающее чувство тяжести, распирания и умеренные периодические или постоянные боли в верхнем отделе брюшной полости, не выраженный кожный зуд, пальпируемое чаще в левом подреберье и мезогастральной области образование.

3. Период развернутой, манифестирующей, симптоматики. Состояние больных расценивается как тяжелое. Период характеризуется общими и местными проявлениями опухоли. Все клинические проявления становятся постоянными, а степень выраженности их прогрессивно нарастает. Наряду с вышеперечисленной клинической симптоматикой развивается чувство страха и растерянности, прогрессивно нарастающая интоксикация, общая слабость, периодически наблюдается дегтеобразный стул, значительно реже кровавая рвота, постоянный нестерпимый кожный зуд, болевой синдром.

К основным ведущим симптомам опухолей, расположенных справа от верхнебрыжечных сосудов относятся:

1. Общие клинические проявления:

а) общая слабость, похудание, затрудненность дыхания, снижение артериального давления, понижение наполнения пульса;

б) чувство беспокойства, нервозности, тревоги, растерянности, страха;

в) синдром интоксикации.

2. Клинические проявления, обусловленные ростом опухоли:

а) механическая желтуха;

б) болевой синдром;

в) ощущение тяжести и распирания в правом подреберье;

г) желудочно-кишечный дискомфорт.

К основным ведущим симптомам опухолей, расположенных слева от верхнебрыжечных сосудов относятся:

1. Общие клинические проявления:

а) чувство беспокойства, нервозности, тревоги, растерянности, страха;

2. Клинические проявления, обусловленные ростом опухоли:

а) болевой синдром или ощущение неловкости;

б) пальпируемое или визуально определяемое образование.

Соответствие анатомо-топографической локализации опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны клинической симптоматике опухолевого поражения приведено ниже.

Таблица. Соответствие анатомо-топографической локализации опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны клинической симптоматике опухолевого поражения

Локализация	Клиническая характеристика
I. Опухоли, расположенные справа от верхних брыжеечных сосудов	
<i>1. Опухоль печени</i>	
1.1. Опухоль правой доли.	
а) с поражением или сдавлением магистрального внутрипеченочного протока	Возможно, излучение болей в надключичную область. Механическая желтуха, невыраженный болевой синдром, чувство распирания в правом подреберье, увеличение правой доли печени, пальпируемая доля.
б) без поражения магистрального внутрипеченочного протока	Интермитирующая невыраженная механическая желтуха или отсутствует. В зависимости от размеров опухоли боль, распирание в правом подреберье, увеличение размеров.
1.2. Опухоль левой доли	
а) с поражением или сдавлением магистрального внутрипеченочного протока	Механическая желтуха, чаще невыраженная, невыраженный болевой синдром, чувство распирания в эпигастрии, увеличение левой доли печени, пальпируемая доля.
б) без поражения магистрального внутрипеченочного протока	Механическая желтуха чаще отсутствует или невыраженная. В зависимости от размеров опухоли тяжесть, распирание в эпигастрии, увеличение размеров доли, желудочный дискомфорт, пальпируемая доля.
<i>2. Опухоли внепеченочных желчных протоков</i>	
2.1. супрадуоденальный отдел. 2.2. ретродуоденальный отдел. 2.3. интрапанкреатический отдел 2.4. интрамуральный отдел	Механическая желтуха от интермитирующей до выраженной, увеличение и пальпируемая доля или вся печень, чувство тяжести и распирания в правом подреберье, лихорадка с подъемом до гектической, дискинезия желчных путей, при больших размерах стеноз 12-перстной кишки.
<i>3. Опухоль проксимального отдела поджелудочной железы</i>	
3.1. со сдавлением общего желчного протока	Боль, желудочно-кишечный дискомфорт, механическая желтуха, интоксикация.
3.2. без сдавления общего желчного протока	Боль, желудочно-кишечный дискомфорт.
<i>4. Опухоль двенадцатиперстной кишки</i>	
4.1. выше Фатерова соска	Боль, стеноз желудка, возможно кровотечение
4.2. Фатеров сосок	Интермитирующая желтуха, кровотечение, лихорадка с подъемом до гектической, дискинезия желчных путей, возможно увеличение и пальпируемая доля или вся печень, чувство тяжести и распирания в правом подреберье, стеноз 12-перстной кишки, лихорадка с подъемом до гектической, дискинезия желчных путей.
4.3. ниже Фатерова соска	Боль, стеноз двенадцатиперстной кишки, рвота желчью.
II. Опухоли, расположенные слева от верхних брыжеечных сосудов	
1. Опухоль тела поджелудочной железы	Боль в мезогастррии, возможна опоясывающая с иррадиацией в поясницу, при больших размерах пальпируемая опухоль.
2. Опухоль хвоста поджелудочной железы	Боль в левом подреберье, возможна иррадиация в поясницу, при больших размерах пальпируемая опухоль.

Классификация может быть расширена и дополнена за счет подробной детализации локализаций опухоли в каждом конкретном органе гепатопанкреатодуоденальной зоны, а также выделения неосложненного и осложненного клинического течения заболевания.

Мы ни в коем случае не претендуем на окончательное решение рассматриваемой проблемы и с благодарностью оценим каждое предложенное к данной классификации дополнение. Схематическое изображение рассматриваемой классификации приведено выше.

ЛИТЕРАТУРА

1.Блохин Н.Н., Игин А.Б., Клименков А.А. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. М.: Медицина, 1982, 272с.; 2.Гайворонский. Анатомия пищеварительной системы. Строение, кровоснабжение, иннервация, лимфоотток. ЭЛБИ-СПб. Медицинская Литература, 2006, с.64; 3.Ивашкина В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М.:ООО Издат. дом «М-Вести», 2002, 416с.; 4.Коханенко Н.Ю. - Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2001, 39с.; 5.Савельев В.С., Прокубовский В.И., Филимонов М.И. и др. - Хирургия, 1988, №1, с.3-7; 6.Харченко В.П., Лютфалиев Т.А., Хмелевский Е.В. и др. - Вопросы онкологии, 1999, т.45, №1, с.59-65; 7.Чиссов В.И., Старинский В.В., Александрова Л.М. и др. - Росс. онкологический журнал, 2002, №5, с.39-42; 8.Abdullaev A., Kerimof A., Alizade V. et al. - Азерб. Ж онкологии, 2006, №1, с.59-62; 9.Talamini G., Bassi C., Falconi M. et al. - Digestion, 1999, v. 60, №6, p.554-561.

S u m m a r y

BASES OF TOPOGrafo-ANATOMIC AND CLINICAL CLASSIFICATION OF TUMOURS HEPATOPANCREATDUODENAL ZONES

A.Abdullaev, N.Askerov

Tumours of hepatopancreatoduodenal zones are one of challenges in clinical oncology. The majority of patients address in profile establishment late when illness signs accept demonstrating character, and carrying out of adequate surgical treatment becomes impracticable. Improvement of results of treatment lays through increase of an indicator of early diagnostics. Is with that end in view offered classification of tumours hepatopancreatoduodenal zones, based on anatomo-physiological mutual relations of bodies and clinical displays of disease is with that end in view offered. Classification is directed on improvement local diagnostics, increase of an indicator of early revealing of new growths, and increase diagnostic possibilities of tumours of this zone.

* * *

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ НЕФРЭКТОМИИ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

О.Э.Луцевич, Э.А.Галлямов, Э.В.Камилов

Московский государственный медико-стоматологический университет, г.Москва

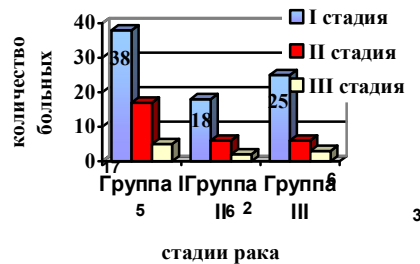
В XXI в. лапароскопия стала играть значительную роль в урологической практике [2,6,7]. Первая лапароскопическая нефрэктомия при онкоцитоме была осуществлена Clayman et al. в 1990 г. [4]. Уже в 1991 г. Soutcoat et al. опубликовали результаты первой радикальной нефрэктомии при раке почки [5]. За последние десять лет передовые урологи всего мира неоднократно демонстрировали, что лапароскопическая нефрэктомия при опухолях почки осуществима и предпочтительна по сравнению с открытой операцией [1,3]. В 1997 г. О.Э.Луцевич впервые в России выполнил лапароскопическую радикальную нефрэктомию у больного раком почки.

Целью нашего исследования является сравнительный анализ результатов радикальной нефрэктомии при лечении рака почки, выполненных традиционным открытым и лапароскопическим доступами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Работа основана на анализе результатов оперативного лечения 120 больных раком почки в возрасте от 16 лет до 77 лет (средний возраст - 55,58±8,9 лет). В зависимости от вида оперативного пособия больные были разделены на 3 группы: в 1 группе 60 (100%) больных выполнена «открытая» радикальная нефрэктомия, во 2 группе 26 (43,3%) больных, прооперированных с помощью радикальной нефрэктомии лапароскопическим трансабдоминальным доступом, и в 3 группе 34

(56,7%) больных прооперированных по методике лапароскопической ассистированной операции (ЛАРН).

По стадии основного заболевания, размерам опухоли и степени ее распространенности, характеру сопутствующих заболеваний и их осложнений, полу и возрасту все группы больных сопоставимы. Распределение больных в зависимости от стадии рака показано на диаграмме.



Диagr. Распределение больных в зависимости от стадии рака почек

Из диаграммы видно, что среди больных первой группы I стадия ($T_1N_{0-1}M_0$) рака почек диагностирована в 69,2% наблюдений, второй группы - 63,3%, а в третьей группе - 73,5% больных. II стадия ($T_2N_0M_0$) установлена у 28,4% пациентов первой группы и у 23,1% больных второй группы, а в третьей группе - 17,7%. III стадия ($T_3N_{0-1}M_0$) верифицирована в первой группе у 8,3% больных, во второй группе - 7,7%, а в третьей группе - 8,8%. Таким образом, у подавляющего числа 110 (91,5%) больных оперированных распространенность ракового процесса соответствовала I и II стадиям заболевания.

Этапы операции. Подготовка пациента к лапароскопическим операциям не отличается от подготовки больного к традиционной операции. Мы используем боковую укладку. Лапароскопическую нефрэктомия проводили под эндотрахеальным комбинированным наркозом.

Положение больного на операционном столе - на здоровом боку на валике, угол наклона составлял 70° , головной и ножной концы операционного стола опускали до создания тупого угла 170° , свободную руку пациента фиксировали к дуге во избежание развития плекситов в послеоперационном периоде. Ноги пациента фиксировали в положении «бегущего человека». Такое положение позволило совместить преимущества переднего и бокового доступов. На уровне XII ребра с противоположенной стороны подкладывали валик, что позволяло создать максимальное расстояние между краем реберной дуги и передней верхней подвздошной ости и улучшить доступность зоны почки.

После создания карбоксиперитонеума с помощью иглы Вереша устанавливается первый троакар, вводится лапароскоп, производится ревизия брюшной полости. При выполнении лапароскопических операций на почках троакары обычно располагают в проекции следующих линий: парастеральной, среднеключичной, передней подмышечной. Стоит отметить, что варианты расположения троакаров не строго определены и в каждом случае определяются индивидуально в зависимости от конституционных особенностей пациента, его предыдущего хирургического анамнеза расположения сосудистого пучка почки, ее подвижности и прочих особенностей. Устанавливали остальные троакары под эндоскопическим контролем, чтобы избежать повреждения органов брюшной полости. Использовали 3 или 4 троакара размерами 11 мм и один троакар – 5 мм.

При лапароскопической радикальной нефрэктомии слева мобилизовалась левая половина ободочной кишки, рассекалась брюшина по линии Тольди, при этом обнажался преренальный листок fascia retroperitonealis (фасция Герота). Выделяя нисходящую часть ободочной кишки, старались не повредить селезенку и хвост поджелудочной железы. Работая в слое тканей, данный этап проходит, практически, бескровно. При этом обнажается забрюшинное пространство. В дальнейшем пересекались печеночно-ободочная и желудочно-ободочная связки.

При лапароскопической радикальной нефрэктомии справа мобилизовались правые отделы ободочной кишки. Определялась 12-перстная кишка и мобилизовалась по Кохеру, рассекалась брюшина по преренальному листку fascia retroperitonealis (фасция Герота), выделялась брыжейка ободочной кишки. Затем начинали выполнение регионарной лимфаденэктомии от бифуркации аорты до диафрагмы, удаляли латероаортальные, предаортальные, аорто-кавалыные и рет-

роаортальные лимфатические узлы. Далее мочеточник выделяется до границы нижней в средней трети и пересекается аппаратом Endo-GIA-30. Почечную артерию клиппировали 1-2 и пересекали эндоскопическими ножницами (рис.1.). Почечную вену лигировали аппаратом «Liga SURE» (Тусо) и после этого дополнительно клиппировали и пересекали.

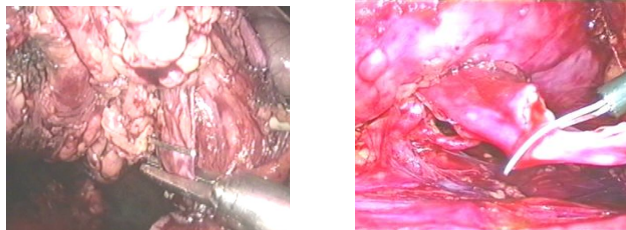


Рис.1. Этап обработки почечных сосудов

В конце операции выполняли удаление почки вместе с надпочечником и околопочечной жировой клетчаткой без вскрытия фасции Герота (единым блоком).

Препарат извлекали из брюшной полости через расширенный до 4-6 см умбиликальный доступ или межмышечный доступ в правой подвздошной области в пластиковом контейнере.

Брюшную полость всегда дренировали одним дренажом, подведенным к ложу удаленной почки.

Лапароскопическая ассистированная операция - это вариант стандартной лапароскопической операции. Создается пневмоперитонеум, при операции используются стандартные лапароскопические инструменты, но в отличие от стандартного лапароскопического вмешательства в брюшную полость через дополнительный разрез вводится «рука помощи», т. е. недоминирующая рука хирурга, которая облегчает диссекцию ткани, контроль за сосудами, гемостаз, клиппирование сосудов и интактное удаление препарата.

Ручной порт устанавливается в первую очередь. Для операций на правой почке мы устанавливали ручной порт в правом нижнем квадранте передней брюшной стенки (для правшей) или по средней линии живота в эпигастральной области (для левшей). Для операций на левой почке мы устанавливали порт по средней линии живота в эпигастральной области (для правшей) и левом нижнем квадранте (для левшей), далее рука производит тракцию передней брюшной стенки для установки троакаров, контролирует зону введения троакара и страхует органы брюшной полости от возможных повреждений первым троакаром, что минимизирует возможность повреждения органов брюшной полости от повреждения стилетом троакара. На этапе формирования доступа к органу «рука помощи» выступает в роли ретрактора, дополняя гравитационную ретракцию обусловленную укладкой пациента. В момент вскрытия париетальной брюшины по линии Тольди, «рука помощи» осуществляет тракцию восходящего (при операции на правой почке) или нисходящего (при операции на левой почке) отделов толстой кишки. При мобилизации почки, наличие «руки помощи» значительно облегчает задачу, сокращает время мобилизации почки и мочеточника на необходимом протяжении.

На этапе мобилизации и клиппирования почечных сосудов наличие «руки помощи» точное определение топографии сосудистого пучка (ножки) посредством тактильных ощущений (передаточная пульсация), позволяет свести к минимуму ятрогенное повреждение сосудов, особенно у пациентов повышенного питания (рис.2).

Удаление препарата происходит через Hand-порт и контакт с тканями передней брюшной стенки полностью исключен – исходя из его конструкции, этим предотвращается диссеминация опухолевого процесса в рану.

Возможность идентификации структур с помощью пальпации в процессе лапароскопически ассистированной нефрэктомии помогает ориентироваться и упрощает некоторые этапы операции. Также преимуществами метода лапароскопической ассистированной нефрэктомии является рациональное использование разреза, необходимое для удаления органа, возможность контролировать операционное поле.

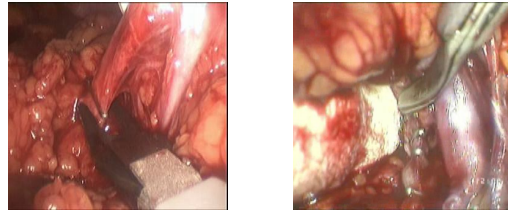


Рис.2. Рука осуществляет тракцию почки, облегчая этап клипирования почечной артерии и вены

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Проведенный нами сравнительный анализ результатов оперативного лечения у больных раком почки показал что, длительность операции при использовании открытого доступа превышает, таковую при лапароскопическом доступе, а лапароскопический ассистированный доступ значительно сокращает длительность операции.

При выполнении открытой операции люмботомным, подреберным и трансперитонеальным доступом значительную часть времени занимает разрез, гемостаз и ушивание послеоперационной раны (до 40 минут), в то время как при лапароскопической операции доступ в брюшную полость с расстановкой портов у нас занимал не более 5 минут.

Если выделение и лигирование сосудистой ножки при открытых операциях выполняется после мобилизации почки, то при лапароскопических доступах выполняется сразу после доступа в забрюшинное пространство, поэтому среднее время от начала операции до клипирования почечной артерии было меньше.

При выполнении открытой радикальной нефрэктомии пересечение значительных массивов тканей предопределяло большую потерю крови.

Интероперационная кровопотеря при использовании открытого доступа, в среднем, составила $274,3 \pm 28,5$ мл, а при применении лапароскопического трансабдоминального и лапароскопического ассистированного соответственно составила $125,6 \pm 18,6$ мл и $142,3 \pm 12,4$ мл. Время операции и степень кровопотери меньше при применении лапароскопического доступа, по сравнению с открытым методом проведения операции.

В первые сутки после операции все больные находились в отделении интенсивной терапии и затем были переведены в урологическое отделение. Всем больным, перенесшим эндохирургическую операцию, на вторые сутки разрешали вставать, а после открытых операций больным разрешали вставать на четвертые сутки после операции. Субфебрильная температура у больных, перенесших операцию с применением лапароскопического доступа, отмечена только в первые сутки послеоперационного периода, а после открытой радикальной нефрэктомии температура тела оставалась повышенной в течение 4-5 суток.

Парез кишечника развивающийся, в послеоперационном периоде разрешался на первые сутки после лапароскопических операций. В 4 случаях больные предъявили жалобы на вздутие живота, задержку стула и газов в течение 4-5 суток после открытой радикальной нефрэктомии, а у остальных 56 больных послеоперационный парез разрешался на 2-3 сутки. В одном случае после лапароскопической радикальной нефрэктомии у больного возник острый панкреатит из-за термического повреждения хвоста поджелудочной железы биполярным коагулятором. В таблице представлена сравнительная оценка результатов послеоперационного периода в зависимости от выбора доступа операции.

Значительная операционная травма предопределяла выраженность болевого синдрома после люмботомии. Поэтому наркотические анальгетики назначали в течение $3,7 \pm 0,8$ суток после открытой операции. После лапароскопического вмешательства обезболивание проводили только в течение первых суток после операции. После открытой операции дренажи, установленные в ложе почки удаляли, в среднем, на $3,6 \pm 0,6$ сутки, а после лапароскопической и лапароскопической ассистированной нефрэктомии, соответственно, на $1,2 \pm 0,4$ и $1,1 \pm 0,2$ сутки после операции.

Длительность послеоперационного нахождения больных в стационаре во всех группах была различной: после открытой операции больные находились в стационаре $16,8 \pm 2,7$ суток, после лапароскопической радикальной нефрэктомии в среднем $6,4 \pm 3,1$ суток, после лапароскопической ассистированной радикальной нефрэктомии, в среднем, составил $7,2 \pm 1,1$ суток.

Таблица. Сравнительная оценка результатов лечения в послеоперационном периоде в зависимости от выбора доступа операции

Критерии оценки	Вид доступа		
	Группа I n=60(100%)	Группа II n=26 (100%)	Группа III n=34 (100%)
Длительность послеоперационного периода	16,8±2,7	6,4±3,1	7,2±1,1
Активизация пациента (сутки)	3,3±0,7	1,2±0,4	0,9±0,08
Потребность в наркотических анальгетиках	3,7±0,8	1,1±0,7	0,8±0,07
Длительность стояния дренажа в брюшной полости (сутки)	3,6±0,6	1,2±0,4	1,1±0,2
Начало перорального приема жидкости (часов после операции)	26,7±8,2	7,4±3,5	6,8±3,3
Начало перорального приема пищи (часов)	39,2±9,1	13,2±5,8	12,8±4,7
Длина разрезов (см)	18,4±2,3	5,3±0,8 (почка)	6,1±0,6 (перчатка)
Средняя время реабилитации	31,2±7,6	17,3±3,5	15,9±4,2
Осложнения послеоперационного периода	4 (6,7%)	1 (1,7%)	0

После эндохирургического вмешательства реабилитация больных проходит быстрее вследствие минимальной инвазивности и травматичности доступа.

Одно из главных достоинств лапароскопических нефрэктомий уменьшение размера послеоперационного рубца. Длина разреза после открытой радикальной нефрэктомии (люмботомия и подреберный разрез), в среднем, составила 18,4±2,3 см, а после лапароскопического трансабдоминального и лапароскопического ассистированного доступа составила, в среднем, соответственно, 5,3±0,8 см и 6,1±0,6 см. При лапароскопической ассистированной радикальной нефрэктомии для получения лучшего косметического эффекта в 3 случаях использовали для установки ручного порта имеющиеся послеоперационные рубцы после аппендэктомии.

Троакарные раны и раны после наложения ручного порта заживали первичным натяжением и это констатировано в 100% случаев.

Достоверных лабораторных изменений в крови (билирубин, мочевины, креатинин, белок, протромбин, количества тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, L-формулы) после открытой и лапароскопической операции не отмечена. Контрольные анализы проводились на 3 сутки после операции.

Мы оценили длительность периода временной нетрудоспособности у всех больных. После лапароскопической радикальной и лапароскопической ассистированной радикальной нефрэктомии средний период временной нетрудоспособности, соответственно, составили 17,3±3,5 суток и 15,9±4,2 суток, а после открытой радикальной нефрэктомии (люмботомия и подреберный разрез) период нетрудоспособности составил 31,2±7,6 суток.

Таким образом, средняя длительность периода нетрудоспособности после лапароскопических операций сократилась в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Анализ отдаленных результатов проведен в период с 2003 по 2007 годы (от восьми месяцев до четырех лет).

При сравнении больных в отдаленном послеоперационном периоде осложнений после лапароскопических как изолированных, так и симультанных операций не отмечено ни у одного из наблюдаемых больных. Отмечались малозаметные рубцы на коже передней брюшной стенки, которые не вызывали каких-либо неудобств. При обследовании больных после лапароскопической ассистированной радикальной нефрэктомии мы выявили незначительные нарушения кожной чувствительности ниже рубца ручного порта у 2 (3,3%) больных. Во второй группе послеоперационные осложнения не отмечались.

Эти нарушения не приносили страдания пациентам и не вызывали у них жалоб, они были выявлены при осмотре и определении кожной, болевой и тактильной чувствительности.

При сравнении больных, оперированных открытым доступом, кроме отчетливого рубца в поясничной области, практически у всех имелись различной степени выраженности нарушения

кожной чувствительности ниже рубца, которые вызывали чувства дискомфорта у этих групп больных. При открытой радикальной нефрэктомии (люмботомия и подреберный разрез) наносится не только непосредственная травма мышцам тела, но и пересекаются мышечные нервы, что приводит к слабости и атрофии мышц. Это является причиной деформации живота в послеоперационном периоде и как крайняя степень - образование послеоперационных вентральных грыж. Деформация передней брюшной стенки, послеоперационные грыжи, необходимость ношения послеоперационного корсета или бандажа отмечены нами у 6 больных. Лапароскопический доступ лишен этого недостатка.

Рецидив опухоли во время наблюдения ни у одного больного не отмечено. Во время наблюдения больных летальных исходов не было. Осложнений лимфаденоэктомии (повреждения сосудов, тромбоэмболия, лимфостаз, лимфорейя) мы не наблюдали.

На основании проведенного сравнительного анализа результатов комплексного лечения больных со злокачественными опухолями почек с использованием открытой и лапароскопической радикальной нефрэктомии позволил выявить неудовлетворительные результаты в группе больных перенесших открытую нефрэктомию. Неудовлетворительные результаты были обусловлены недостаточной абластичностью операции, асимметрия передней брюшной стенки (48,3%), нарушения функции органов брюшной полости (18,3%), образования послеоперационных вентральных грыж (10%) и неудовлетворительным косметическим эффектом (78,3%).

Несомненное преимущество применения лапароскопического доступа в радикальной нефрэктомии заключается в том, что после проведения операций этими доступами выздоровление пациента наступает значительно быстрее и легче, чем после традиционной операции. Период восстановления короче при эндовидеохирургических вмешательствах.

В комплексном лечении больных со злокачественными опухолями почек использование лапароскопической радикальной нефрэктомии обеспечивает хорошие результаты даже при III (T₃N₀₋₁M₀) стадии заболевания, что обусловлено возможностью выполнения регионарной лимфаденоэктомии и уменьшением травматизации тканей во время хирургического вмешательства.

Применение лапароскопического доступа значительно улучшает результаты оперативного лечения больных раком почки в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с открытой радикальной нефрэктомией (люмботомия и подреберный разрез).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А. Оперативная урология. Л.: Медицина, 1986, с.99;
2. Abbou C., Cicco A., Gasman D. et al. - J of Urol., 1999, v.161, p.1776-1780;
3. Cadeddu J., Ono Y., Clayman R. et al. - Urology, 1998, v.52, p.773-777;
4. Clayman R., Kavoussi L., Soper N. et al. - J Urol., 1991, v.146, p.278-282;
5. Coptcoat M., Rassweiler J., Wickham J. et al. - In: Proceedings of the Third International Congress for Minimal Invasive Therapy. 1991, absr D-66;
6. Kontak J., Campbell S. - Urol. Clin. North. Am., 2003, v.30, №3, p.467-480;
7. Permpongkosol S., DY Chan, RE Link. et al. - J of Endour., 2005, v.19, №6, p.628-633.

S u m m a r y

EFFICIENCY INCREASE OF LAPAROSCOPIC NEPHRECTOMY ON KIDNEY CANCER

O.Lucevich, E.Gallamov, E.Kamilov

In the XXI-st century the laparoscopy began to play a considerable role in urological practice. The use laparoscopic method at patients is quite justified intervention allowing essentially improving direct results of surgical treatment and quality of a life of the patient in remote terms. The application laparoscopic method at performance allows excluding postoperative complications, and lethal outcomes.

ПРОБЛЕМЫ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ И МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНЬЮ: ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

*М.К.Мамедов, О.Ф.Фараджев, А.Ю.Алиев, Р.А.Гусейнова
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Лекарственные препараты на основе альфа-интерферона (ИФН) нашли широкое применение в клинической онкологии, а опыт по их использованию, накопленный за минувшие 30 лет, полностью подтвердил высокую терапевтическую эффективность интерферонотерапии при целом ряде онкологических заболеваний и, в первую очередь, при лечении рака почки, меланомы, ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши и волосатоклеточного лейкоза, при которых препараты ИФН считаются неотъемлемыми компонентами терапии первой линии и даже применяются как самостоятельный метод лечения этих заболеваний [1,2,5].

Необходимо особо отметить, что при большинстве перечисленных онкологических заболеваний частота регистрации противоопухолевого эффекта, как и продолжительность получаемых ремиссий, прямо зависит от суммарной дозы вводимых препаратов ИФН. Именно это обстоятельство обусловило то, что при лечении онкологических заболеваний, отличающихся высокой терапевтической "чувствительностью" к препаратам ИФН, всегда отдается предпочтение тактике использования их в максимально возможных суточных и курсовых дозах [4,11].

Заметим, что в ходе токсикологических исследований на людях эти препараты не проявили опасных для жизни токсических побочных эффектов при введении ИФН в диапазоне доз до 150 млн МЕ [6]. Вместе с тем, их введение регулярно сопровождается проявлениями побочных эффектов, которые ограничивают возможности их применения [8]. Поэтому важнейшим фактором, ограничивающим эскалацию вводимых доз ИФН является "барьер" переносимости этих препаратов пациентами, а выбор их дозы всегда является своеобразным компромиссом между ожидаемой эффективностью лечения и развитием токсических эффектов этих препаратов, обуславливающих их непереносимость пациентами [10,12].

Так, к примеру, при лечении больных распространенным гипернефроидным раком, меланомой и ВИЧ-ассоциированной саркомой Капоши лечение проводят только высокими дозами ИФН, поскольку считается, что применение суточных доз менее 18-20 млн МЕ при указанных заболеваниях малоперспективно; при этом, рекомендуется проводить лечение неопределенно долго (порой, на протяжении нескольких месяцев) и останавливать его лишь при появлении признаков быстрой прогрессии заболеваний и/или развития непереносимости применяемых доз препаратов [8,12].

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) и миеломная болезнь (МБ) также относятся к заболеваниям, при которых препараты ИФН включаются в "первую линию" противоопухолевой терапии [4]. Отметим, что эти препараты используются нами для лечения больных НХЛ и МБ уже на протяжении более 10 лет [5,7]. При этом, в части случаев препараты ИФН применялись нами в достаточных высоких дозах и в сочетании с традиционной полихимиотерапией, что позволяло добиться вполне удовлетворительных терапевтических результатов.

В настоящем сообщении мы представляем данные о спектре и выживности побочных токсических проявлений, отмеченных нами у больных НХЛ и МБ, которые, находясь под нашим наблюдением, получали препараты рекомбинантных ИФН в высоких дозах (не менее 12 млн МЕ в сутки) на протяжении нескольких недель.

За период с 1997 г. по 2008 г. высокодозную интерферонотерапию (в дозах от 9 до 25 млн МЕ) в отделении гематологии Национального центра онкологии Минздрава Азербайджанской Республики получали 28 больных НХЛ и 9 больных МБ. Из них 16 больным НХЛ и 5 больным МБ было назначено лечение препаратом ИФН в режиме 9-15 млн МЕ в сутки, а 12 больным НХЛ и 4 больным МБ - в режиме 18-24-30 млн МЕ в сутки. Максимальный период проведения высокодозной интерферонотерапии составил 11 недель.

В качестве препаратов рекомбинантных ИФН использовали либо "интрон А" производства фирмы Shering Plough (США), либо "роферон А" производства фирмы Hoffmann La Roch (Швейцария).

Препараты вводили либо в сочетании с противоопухолевыми препаратами, предусмотренными стандартными программами лечения соответствующих заболеваний, либо в режиме монотерапии между курсами химиотерапии.

Отмеченные у указанной группы больных побочные эффекты и их выраженность сравнивали с аналогичными показателями, отмеченными у 30 больных НХЛ и 10 больных МБ, которые под нашим наблюдением также получали препараты интерферона, но с интервалом доз от 3 до 5 млн МЕ [7].

Наблюдение за больными и анализ и обобщение полученных результатов показали следующее.

"Ранние" проявления побочного действия препаратов ИФН, проявляющиеся, в основном, в форме симптомов "гриппоподобного" синдрома, были отмечены у абсолютного большинства пациентов, а их выраженность, хотя и имела индивидуальные колебания, не зависела от вводимых доз ИФН.

Как правило, эти проявления удовлетворительно переносились пациентами и не требовали медикаментозной коррекции, поскольку их выраженность, максимальная при первом введении ИФН, постепенно снижалась, вплоть до полного исчезновения после 3-5 инъекций.

Отметим также, что характер этих проявлений, практически, не зависел и от использованных препаратов, хотя при введении интрона А они были выражены несколько сильнее, чем при введении роферона А и сохранялись несколько дольше.

Среди "поздних" проявлений побочного действия данных препаратов наиболее существенными, с клинической точки зрения, были эффекты, преимущественно связанные с изменением картины периферической крови, иммунологической реактивности и нервной системы.

Наиболее часто отмечаемым проявлением побочного действия препаратов ИФН на кроветворение было развитие лейкоцитопении, отличающейся дозозависимым характером. Такая лейкопения несколько чаще выявлялась у пациентов, получавших более высокие дозы препаратов ИФН, нежели мы ранее отмечали у больных, получавших 5-6 млн МЕ препаратов. Кроме того, развитие лейкоцитопении чаще отмечалось у больных, которым интерферонотерапия проводилась в сочетании с полихимиотерапией.

Во всех случаях выраженной лейкоцитопении лечение продолжали на фоне введения пациентам препаратов колониестимулирующих факторов, в основном, нейпогена, введение которого приводило к достаточно быстрому восстановлению в крови числа лейкоцитов и, таким образом, позволяло продолжить интерферонотерапию. Иначе говоря, развитие лейкоцитопении ни в одном случае не стал причиной остановки лечения.

Серьезным побочным действием препаратов ИФН считали депрессию мегакарицитарного ростка кроветворения и развитие тромбоцитопении. Тромбоцитопения у больных, получавших высокие дозы препаратов ИФН, отмечалась, примерно, в полтора раза чаще, чем у ранее наблюдавшихся нами больных, которым вводили 5-6 млн ИФН. При этом, у больных, которые получали интерферонотерапию в сочетании с химиотерапией, тромбоцитопения отмечалась с такой же частотой, как и у больных, которые получали препараты ИФН в режиме монотерапии.

Отметим, что прогрессирующая тромбоцитопения была отмечена нами лишь у 2 (5,4%) пациентов, получавших высокодозную интерферонотерапию - из-за отсутствия возможности ее лекарственной коррекции нам пришлось остановить введение препаратов ИФН. У 3 (8,1%) других пациентов развитие тромбоцитопении побудило нас снизить дозы вводимых препаратов ИФН до 5-6 млн МЕ.

На фоне проведения высокодозной интерферонотерапии у пациентов и, прежде всего, тех, у которых была отмечена лейкоцитопения, были отмечены признаки снижения противобактериальной резистентности в форме повышения частоты регистрации у них вторичных инфекций кожи (фурункулез), дыхательных (бронхиты) и мочевыводящих путей. Однако, ни в одном случае мы не наблюдали тяжелых инфекционных осложнений типа пневмоний, абсцессов и др.

Примерно у половины пациентов были выявлены изменения со стороны нервной системы, абсолютное большинство которых носило функциональный характер и проявлялось в форме рассеянности, психомоторной заторможенности, нарушений сна и сонливости, а также в форме преходящих вегетативных расстройств (тошноты, анорексии и др.). У отдельных больных, получавших высокие дозы препаратов ИФН, отмечались и некоторые преходящие периферичес-

кие расстройства в форме дистальных парестезий, онемения конечностей, нейропатии и зуда. В единичных случаях был отмечен тремор рук.

Однако, наиболее значимыми нам представлялись достаточно часто отмечаемые изменения в психо-эмоциональной сфере в форме немотивированных изменений настроения, раздражительности, беспокойства и тревожности, а также депрессивных состояний. В то же время, ни у одного пациента не выявились описанные в литературе при применении препаратов ИФН острые психозы или сумеречные состояния сознания [3,9].

И, наконец, у части пациентов, получавших высокодозную интерферонотерапию, отмечались более редко регистрируемые полиморфные проявления побочного действия препаратов ИФН, не имеющие четкой привязанности к определенным органам или функциональным системам и носящие неопределенный и преходящий характер. Таковыми мы считали сухость кожи, потливость, сухость во рту, диспепсию, одышку, боль в груди, головокружение, легкую тошноту и некоторые другие.

В заключение необходимо отметить, что на протяжении всего наблюдения из-за непереносимости пациентами высокодозная терапия препаратами ИФН была остановлена у 4 (10,8+5,1%) пациентов. В то же время, среди больных, которые получили препараты ИФН в интервале доз от 3 до 6 млн МЕ, интерферонотерапия из-за непереносимости была прекращена в 2 (6,7+4,6%) случаях. Очевидно, что различие между этими показателями в интервале $p < 0,05$ не отличалось статистически достоверным характером.

Таким образом, подводя итоги, можно прийти к общему заключению о том, что проведение высокодозной интерферонотерапии на протяжении двух месяцев и более не имело принципиальных отличий в отношении спектра регистрируемых у больных побочных эффектов препаратов от такового у больных НХЛ и МБ, получавших невысокие дозы препаратов ИФН. Различие между данными группами пациентов проявилось лишь в отношении частоты регистрации и выраженности этих побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Алиев Д.А. - Vita Med. J., 2000, №1, с.6-11;
- 2.Алиев Д.А., Мамедов М.К. - Азерб.Ж.онкологии, 1996, №1, с.3-10;
- 3.Берман Э., Кравчук Н. - Биомедицина, 2003, №2, с.27-28;
- 4.Волкова М.А. - В кн.: Клиническая онкогематология /Под ред. М.А.Волковой. М.:Медицина, 2001, с.77-86;
- 5.Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы: от молекул до лекарств. М.:Геотар-Медицина, 2005, 356с.;
- 6.Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.:Кристалл, 2005, с.233-267;
- 7.Мамедов М.К., Алиев Д.А., Гиясбейли С.Р. и др. – Тез-сы докл. 3-й Росс. конф. М., 1999, с.141;
- 8.Jones G., Itri L. - Cancer, 1986, 57S, p.1709-1715;
- 9.Meyers C.- In: Interferons and cytokines /Eds. P.Ligas. London, 1995, p.24-27;
- 10.Miles D., Plunkett T. - In: Oxford textbook of oncology /Eds. R.Souhami et al. NY:Oxford Univ. Press, 2002, v.1, p.835-851;
- 11.Rosenberg S. - In: Principles and practice of oncology /Eds. V.DeVita et al. Philadelphia:Lippincott williams & Wilkins, 2001,v.1, p.307-334;
- 12.Weiss K. - Semin Oncol., 1998, v.25, №1S, p.9-13.

S u m m a r y

PROBLEMS OF HIGH-DOSE INTERFERON THERAPY OF NON-HODJKIN LYMPHOMAS AND MULTIPLY MYELOMA PATIENTS: SIDE-EFFECTS AND ENDURANCE

M.Mamedov, O.Farajev, A.Aliyev, R.Guseynova

The authors compared frequency and expressivity of side-effects registered at lymphomas and myelomas patients underwent treatment with low doses (3-5 Mio IU) and high doses (more than 9 Mio IU) of recombinant interferons. Results obtained demonstrated that principal difference between those parameters in these groups of patients was absent.

BÖYÜK BETA-TALASSEMİYALİ XƏSTƏLƏRDƏ OSTEOPOROZUN BİOKİMYƏVİ MARKÖRLƏRİNİN TƏDQIQI

Ş.S.Qafarova, Ç.D.Əsədov, A.B.Hacıyev
B.Eyvazov ad. ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutu, Bakı ş.

Məlumdur ki, talassemianın müasir müalicəsinin məqsədi, xəstələrin həyatını maksimal uzadılması ilə məhdudlaşmır.

Bununla yanaşı xəstələrin cəmiyyətə tam inteqrasiya edilməsi məqsədilə xəstəlik zamanı yüksək həyat keyfiyyətinə nail olunması da bir məqsəd kimi qarşıya qoyulur [4]. O da məlumdur ki, talassemiya xəstəliyi bir sıra ağır fəsadlarla müşahidə edilir. Daxili orqanlar (ürək, qaraciyər, dalaq və s.) və endokrin vəzləri tərəfindən baş verən fəsadlar hərtərəfli öyrənilmiş, bu ağırlaşmaların müalicəsi və profilaktikası üsulları işlənib hazırlanmışdır.

Talassemiya xəstəliyi zamanı ortaya çıxan fəsadlara sümük sistemi ilə əlaqədar olan problemlər, o cümlədən osteoporoz da aiddir [3,5,6].

Ciddiliyinə baxmayaraq sümük sistemində baş verən fəsadlar, daxili orqanlarda rast gəlinən fəsadlara nisbətən az öyrənilmişdir.

Osteoporoz sümük kütləsinin azalması və sümük toxumasının mikroarxitektonikasının pozulması ilə xarakterizə edilən, sümüyün zəifliyinə və onun sınma riskinin artmasına gətirən sistemli xəstəlikdir [1,2].

Qeyd etmək lazımdır ki, "sümük densitometriyası" üsulları vasitəsi ilə yalnız sümük toxumasının möhkəmliyinin əsas parametrləri haqqında məlumat almaq olar. Lakin bu üsullar sümük mübadiləsinin səviyyəsi haqqında heç bir məlumat vermir.

Sümük toxumasının əmələ gəlməsi və rezorbsiyasının səviyyəsi biokimyəvi üsullarla qiymətləndirilə bilər: sümük toxumasının əmələgəlmə və rezorbsiya səviyyəsi sümük hüceyrələrinin (osteoblast və osteoklast-ların) fermentativ aktivliyinin ölçülməsi və ya sümük mübadiləsi zamanı sümük matriksinin deqradasiya məhsullarının təyin edilməsi vasitəsi ilə qiymətləndirilə bilər.

Yuxarıda göstərilənləri və talassemianın bizim ölkə üçün diyar patologiyası olduğunu nəzərə alaraq işin məqsədi böyük beta-talassemiyalı xəstələrdə osteoporozun biokimyəvi markörlərinin öyrənilməsindən ibarət olmuşdur.

MATERIAL VƏ METODLAR. Tədqiqat zamanı B.Eyvazov adına Elmi-Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunda qeydiyyatda olan və müxtəlif rejimlərdə müalicə alan 171 böyük beta-talassemiyalı xəstənin periferik qanın nümunələri müayinə edilmişdir. Xəstələrin yaşı 2–20 təbəddüd edərək, orta hesabla 12,2 təşkil etmişdir.

Tədqiqat zamanı aşağıda göstərilən biokimyəvi üsullardan istifadə edilmişdir::

- Qanda şəkərin miqdarının təyini
- Qanda bilirubin (ümumi, birləşmiş, sərbəst) miqdarının təyini
- Qanda ümumi zülalın miqdarının təyini
- Qanda ALAT-ın miqdarının təyini
- Qanda ASAT-ın miqdarının təyini
- Qanda dəmirin miqdarının təyini
- Qanda sidik cövhərinin təyini
- Qanda kalsiumun miqdarının təyini
- Qanda fosforun miqdarının təyini
- Qanda qələvi fosfatazanın aktivliyinin təyini
- Qanda kaliumun miqdarının təyini
- Qanda natriumun miqdarının təyini
- Qanda maqneziumun miqdarının təyini
- Qanda kreatininin miqdarının təyini
- Qanda sidik turşusunun təyini

Biokimyəvi müayinələr Almanyanın Human şirkətində istehsal olunan reagentlərin vasitəsilə biokimyəvi analizatorda həyata keçirilmişdir.

Nəzarət məqsədilə 50 sağlam şəxsin (ilkin qan donorlarının) qanı yuxarıda göstərilən üsullarla müayinə olunmuşdur.

Alınan nəticələr variasiya statistikasını üsulları ilə işlənmişdir.

NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ. Müayinə edilmiş xəstələr aparılan hemotransfuzion terapiyanın səviyyəsinə görə 3 qrupa bölünmüşlər (cədv.1).

Cədvəl 1. Müayinə edilmiş xəstələrə aparılan hemotransfuzion terapiyanın nəticələri

Xəstələrin sayı	1 ildə 1 xəstəyə köçürülən qanın miqdarı (ml/kq)	Hemoqlobinin səviyyəsi (q/l)		
		Transfuziyadan əvvəl	Transfuziyadan sonra	Orta
44	360	90	130	110
93	150	70	100	85
34	110	50	80	65

Göründüyü kimi, müayinə olunmuş 34 xəstəyə (20%) qeyri müntəzəm hemotransfuzion və xelasion terapiya (hemoqlobinin səviyyəsi transfuziyadan əvvəl – 50, sonra 80, orta 65 q/l), 93 (54%) - aşağı hemotransfuziya və xelasion terapiya (hemoqlobinin səviyyəsi transfuziyadan əvvəl – 70, sonra 100, orta 85 q/l) və 44 (26%) - hiperhemotransfuzion terapiya rejimində (hemoqlobinin səviyyəsi transfuziyadan əvvəl 90, sonra - 130, orta - 110 q/l) olan böyük beta-talassemiyalı xəstə olmuşdur.

2 Cədvəldə müayinə edilmiş böyük talassemiyalı xəstələrin hematoloji analizlərinin nəticələri göstərilmişdir.

Cədvəl 2. Müayinə edilmiş talassemiyalı xəstələrin hematoloji analizlərinin göstəriciləri

Göstərici	Orta göstərici	Tərəddüd həddləri
Eritrositlər ($\times 10^{12}$)	2,65±0,20	2,10 – 4,81
Hemoqlobin (q/l)	74,8±2,2	37 – 120
Rəng göstəricisi	0,65±0,14	0,5 - 1,0
Leykositlər	5,2±0,1	2,5 - 7,9
Trombositlər ($\times 10^{11}/l$)	1,9±0,03	0,9 - 2,4
Normoblastlar (100 leyk.)	25,2±4,2	5 – 127
Retikulositlər (promil)	32,5±4,2	12 - 71
HbF (%)	66,5±2,31	42 - 92
HbA ₂ (%)	7,2±0,4	3,2 - 9,1

Talassemiyalı xəstələrdə eritrositlərin miqdarı, hemoqlobinin miqdarı, rəng göstəricisi normadan aşağıdır. Bu xəstələrdə hipoxrom anemiyanın olmasını göstərir. Leykositlərin və trombositlərin miqdarı normadan fərqlənmir. Talassemiyalı xəstələrdə normada periferik qanda aşkar edilməyən normoblastlar müşahidə edilir, həm də xəstələrdə retikulositlərin miqdarının artması qeyd edilir. Bu xəstələrdə anemiyanın hemolitik xarakter daşdığını göstərir. Hemoqlobin fraksiyalarının tədqiqi xəstələrdə HbF xeyli və HbA₂ bir az artmasını göstərir.

Müayinə edilmiş böyük beta-talassemiyalı xəstələrin biokimyəvi göstəriciləri 3 cədvəldə öz əksini tapmışdır.

3 cədvəldən göründüyü kimi, talassemiyalı xəstələrdə sidik cövhərinin, ümumi zülalın, kaliumun, natriumun, maqneziumun və sidik turşusunun biokimyəvi göstəriciləri normal göstəricilərdən statistik dürüstlüyünə görə fərqlənmir.

Qaraciyər fermentləri olan ALAT və ASAT-ın, ümumi, sərbəst və birləşmiş bilirubinin miqdarı normaya nisbətən talassemiyalı xəstələrdə yüksəlmişdir. Bilirubinin əsasən sərbəst fraksiyasının artması nəticəsində yüksəlməsi talassemiya zamanı anemiyanın hemolitik xarakter daşdığına dəlalət edir.

Talassemiyalı xəstələrdə zərdab dəmirinin də miqdarının artması müşahidə edilir. Bu da talassemiyalı xəstələrdə mədə-bağırsaq sistemində dəmirin sorulma sürətinin artması və transfuziya edilən qanla xəstələrin bədəninə xeyli miqdarda dəmirin yeridilməsi nəticəsində dəmir yükünün artmasını göstərir. Bununla yanaşı kreatininin miqdarının artması müşahidə edilə də, bu artım statistik əhəmiyyətli deyil ($P>0,1$).

Cədvəl 3. Müayinə edilmiş talassemialı xəstələrdə qanın biokimyəvi analizlərinin göstəriciləri

Göstərici	Xəstələr	Norma	P
Sidik cövhəri (mmol/l)	2,21±0,09	2,36±0,1	>0,1
Ümumi zülal (g/l)	73,2±3,1	75,1±4,2	>0,1
ALAT (u/l)	40,6±2,0	21,2±2,1	<0,001
ASAT (u/l)	34,6±1,8	19,9±1,9	<0,01
Bilirubin ümumi (mkmol/l)	39,8±3,1	11,1±0,4	<0,001
Bilirubin sərbəst (mkmol/l)	30,2±3,2	9,4±0,3	<0,001
Bilirubin birləşmiş (mkmol/l)	6,3±0,4	2,7±0,3	<0,001
Dəmir (µmol/l)	30,7±1,9	21,4±2,2	<0,001
Kalsium (mmol/l)	1,91±0,1	2,34±0,1	<0,001
Fosfor (mmol/l)	2,1±0,06	1,15±0,07	<0,001
Kalium (mmol/l)	4,61±0,6	4,55±0,7	>0,1
Natrium (mmol/l)	1,50±0,3	1,45±0,4	>0,1
Maqnezium (mmol/l)	0,87±0,09	0,91±0,1	>0,1
Qələvi fosfataza (u/l)	257,1±19,2	120,1±22,2	<0,001
Kreatinin (µmol/l)	157,3±19,7	147,5±21,6	>0,1
Sidik turşusu (µmol/l)	327±30,6	320,5±35,1	>0,1

Talassemiyalı xəstələrdə norma ilə müqayisədə qan zərdabında kalsiumun miqdarının azalması, fosforun miqdarının və qələvi fosfatazanın aktivliyinin isə statistik dürüst ($P<0,001$) artması qeyd edilir.

Osteoporozun biokimyəvi markörləri sayılan kalsium, fosfor və qələvi fosfatazanın tədqiqi böyük maraq göstərir. Osteoporozun daha yaşlı insanlarda daha tez-tez rast gəlindiyini nəzərə alaraq, böyük talassemialı xəstələrdə osteoporozun biokimyəvi markörlərinin yaşdan asılı olub-olmamasını öyrəndik. Alınan nəticələr 4 cədvəldə öz əksini tapmışdır.

Cədvəl 4. Talassemialı xəstələrdə yaşdan asılı olaraq osteoporozun biokimyəvi markörlərinin (qanda) göstəriciləri

Göstərici	10 yaşadək xəstələr	10-20 yaşlı xəstələr	20 yaşdan böyük xəstələr
Kalsium (mmol/l) P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001	2,31±0,1	2,01±0,1	1,71±0,1
Fosfor (mmol/l) P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001	1,21±0,07	2,10±0,05	2,41±0,06
Qələvi fosfataza (u/l) P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001	125,1±22,2	180,3±18,2	287,1±23,2

Qeyd: P1 – 10 yaşadək və 10-20 yaşlı xəstələr arasındakı fərqlərin dürüstlük; P2 - 10 yaşadək və 20 yaşdan böyük xəstələr arasındakı fərqlərin dürüstlük; P3 - 10-20 yaşlı və 20 yaşdan böyük xəstələr arasındakı fərqlərin dürüstlük

4 cədvəldən görüldüyü kimi, müxtəlif yaş qruplarında xəstələrin qanında mineralların tədqiqi göstərir ki, yaş artdıqca kalsiumun miqdarı azalır, əksinə, fosforun və qələvi fosfatazanın miqdarı yüksəlir.

Osteoporozun biokimyəvi markörlərinin yaşla əlaqəsinin olub olmamasını daha dəqiq göstərmək məqsədi ilə biz bu göstəricilər arasında korrelyasiya əmsalını hesabladıq. Alınan nəticələr 5 cədvəldə göstərilmişdir.

Cədvəl 5. Talassemialı xəstələrdə osteoporozun biokimyəvi markörlərinin yaşla əlaqəsi

Osteoporozun biokimyəvi markörü	Korrelyasiya əmsalı (r)	P
Kalsium (mmol/l)	- 0,87	<0,001
Fosfor (mmol/l)	0,90	<0,001
Qələvi fosfataza (u/l)	0,93	<0,001

Cədvəldən görüldüyü kimi, talassemialı xəstələrdə qanda kalsiumun miqdarı və xəstələrin yaşı arasında mənfi statistik dürüst korrelyasiya vardır ($r=-0,87$, $P<0,001$). Bu o deməkdir ki, yaş artdıqca, qan zərdabında kalsiumun miqdarı azalır.

Əksinə, fosfor və qələvi fosfatazaya gəldikdə, onların göstəriciləri, yaş artdıqca yüksəlir və bu qarşılıqlı əlaqə statistik dürüstdür – fosfor üçün $r=0,90$, $P<0,001$; qələvi fosfataza üçün $r=0,93$, $P<0,001$.

Bu tədqiqat çərçivəsində osteoporozun biokimyəvi markörlərinin talassemialı xəstələrin müalicə rejimindən asılılığı da öyrənilmişdir. Alınan nəticələr 6 cədvəldə öz əksini tapmışdır.

Cədvəl 6. Talassemialı xəstələrdə müalicə rejimindən asılı olaraq osteoporozun biokimyəvi markörlərinin göstəriciləri

Göstərici	Hipertransfuzion rejim	Aşağı transfuzion rejim	Qeyri müntəzəm rejim
Kalsium (mmol/l) P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001	2,34±0,1	2,17±0,1	1,82±0,1
Fosfor (mmol/l) P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001	1,15±0,07	2,08±0,08	2,35±0,09
Qələvi fosfataza (u/l) P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001	120,1±22,2	190±19,7	280,1±22,1

Cədvəldən görüldüyü kimi, lazım olan müalicəni tam həcmdə alan xəstələrdə (hipertransfuzion rejimdə olan xəstələrdə) qanın zərdabında kalsiumun, fosforun və qələvi fosfatazanın göstəriciləri norma həddlərindədir.

Aşağı transfuzion rejimində olan talassemialı xəstələrdə osteoporozun biokimyəvi markörlərinin göstəriciləri norma həddlərindən kənara çıxır – qanda kalsiumun miqdarı azalır, fosforun və qələvi fosfatazanın miqdarı isə artır.

Qeyri müntəzəm müalicə alan xəstələrdə yuxarıda qeyd edilən dəyişikliklər daha da kəskinləşir.

Beləliklə, alınan nəticələrin analizi talassemialı xəstələrdə sümük metabolizminin pozulması haqqında mülahizəni irəli sürməyə imkan verir. Pozulmaların dərəcəsi müalicənin səviyyəsi ilə sıx əlaqədardır.

ƏDƏBİYYAT

1.Кафарова Ш.С., Ибрагимова С.И., Гулиева Р.Дж. и др. – В кн.: Нematologiya və transfuziologiyanın aktual problemləri. Bakı, 2001, с.162-174; 2.Рожинская Л.Я. - Клиническая лабораторная диагностика, 1998, №5, с.25-32; 3.Eren E., Yilmaz N.. – Int. J Clin. Pract., 2005, v.59, p.46-51; 4.Guidelines for the clinical management

* * *

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

А.Б.Гаджиев, С.М.Халилова

НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.Ейвазова

Значительный рост частоты патологических процессов щитовидной железы, наблюдаемый в последние десятилетия, подчеркивает актуальность проблемы диагностики и лечения этих заболеваний и их осложнений [3,4]. По статистическим данным отмечается увеличение распространения гипотиреоза, который выявляется в 0,2-3% случаев, а в скрытой форме до 10% среди населения [5].

Синдром гипотиреоза объединяет патологические состояния, вызванные недостаточностью биологического участия гормонов щитовидной железы в процессах системного становления и функционирования организма.

При гипотиреозе нарушаются функции всех органов и систем организма, в том числе и кроветворной системы, что приблизительно в 50% случаев приводит к развитию вторичной анемии [6]. У больных с гипотиреозом нередко развивается также гипохромная анемия, опосредованная нарушением всасывания железа в тонком кишечнике и снижением стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на эритропоэз. Больные обращаются либо к эндокринологу по поводу заболевания щитовидной железы, когда, после обследования, выявляется гипотиреоз и сопутствующая анемия, в других - к гематологу по поводу анемии, а при обследовании устанавливается диагноз гипотиреоза. Такое происходит в идеальном варианте, в то же время нередко больные месяцами, а порой и годами принимают лечение по поводу неправильно поставленного диагноза ревматизма, заболеваний почек и других заболеваний без положительных результатов.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась разработка алгоритма диагностики анемии при гипотиреозе с введением патогенетически обоснованных методов лечения подобных состояний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находились 86 больных (74 женщин и 12 мужчин) с первичным гипотиреозом. Возраст больных колебался от 18 до 67 лет ($38,1 \pm 7,2$ года). Причиной гипотиреоза в 54 случаях был аутоиммунный тиреоидит, в 32 – гипотиреоз развился после операции тиреоидэктомии.

Всем больным проводились клинико-лабораторные исследования для изучения функционального состояния щитовидной железы и характера анемии. Помимо общепринятого клинического обследования больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы с помощью ультразвукового датчика частотой 7,5 мГц; общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, общий белок, альбумин, глобулин, калий, натрий, кальций магний, холестерин, триглицериды, креатинин, мочевины и др.); определение тиреоидстимулирующего гормона (ТТН), тироксина (T_4), антител к тиреоглобулину и тироксин пероксидазе.

Полученные данные подвергались статистической обработке по общепринятой методике (t-критерий Стьюдента, "Statistika for Windows 6,0") и сравнивались с результатами исследования 30 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. 52 из наблюдавшихся нами больных обратились к врачу по поводу анемии и были дополнительно обследованы для выявления ее причины. 34 из 52 больных, обратившихся по поводу анемии, были осведомлены о наличии у них заболевания щитовидной железы. Характерными для таких больных были жалобы на общую мышечную слабость, повышенную утомляемость, ощущение зябкости, сонливости, снижение памяти, замедление речи, огрубение голоса, увеличение массы тела, отечность по всему организму, в том числе лица, рук и ног, запоры, сухость кожи, выпадение волос.

При ультразвуковом исследовании у 5 больных было выявлено уменьшение размеров щитовидной железы, неоднородность структуры железы в результате атрофии одной из долей. У 12 больных ранее было проведено оперативное вмешательство – субтотальная струмэктомия, в

результате которой железистая структура у этих больных полностью или частично отсутствовала. В 67 случаях размеры желез были увеличены, что споровождалось пониженной экзогенностью, неровными контурами и диффузно неоднородной структурой за счет множеств гипоэкзогенных участков (очагов) различной формы, размеров и без четкой контуризации последних. В некоторых случаях дополнительно выявлялись гиперэкзогенные тяжи, придающие структуре железы дольчатость. У 16 больных в железе выявлялись кисты различных размеров. Полученные при ультразвуковом сканировании данные позволяли диагностировать заболевание щитовидной железы, что требовало проведения дальнейшего лабораторного обследования таких больных.

Данные лабораторного исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Лабораторные показатели здоровых людей и больных (анемия в сочетании с гипотиреозом)

Показатели	Здоровые лица		Больные (гипотиреоз + анемия)	
	Мужчины n = 30	Женщины n = 30	Мужчины n = 12	Женщины n = 74
Гемоглобин (г/л)	148,9±1,62	123,7±1,33	97,5±0,96**	91,6±0,72**
Гематокрит (%)	46,5±0,86	42,8±0,85	33,6±0,37**	31,4±0,28**
Эритроциты (x 10 ¹² л)	4,6±0,07	4,2±0,07	3,5±0,06**	3,1±0,06**
ТТН (мед/л)	2,39±0,08		8,44±0,23**	
T ₄ свободный (пмоль/л)	1,3±0,06		0,63±0,04*	
Железо (μмоль/л)	16,7±0,23	15,9±0,22	14,9±0,21*	13,7±0,20*
Ферритин (нг/мл)	112,4±1,7	104,5±1,6	103,7±1,4*	98,3±1,3*
Насыщение трансферрина (%)	35,7±0,7	31,9±0,6	26,8±0,5*	22,3±0,4*

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$, где: p – достоверность различий по сравнению с соответствующими данными контрольной группы

После анализа результатов исследования ТТН и T₄ у 22 больных в был выявлен субклинический гипотиреоз, при котором в крови увеличивалось содержание ТТГ при нормальной концентрации свободного T₄, в 64 случаях отмечался манифестный гипотиреоз с увеличением концентрации ТТН и уменьшением содержания свободного T₄ в крови.

Из представленных в таблице данных видно, что у больных отмечалось увеличение уровня ТТН до 8,44±0,23 мед/л по сравнению с здоровыми лицами (2,39±0,08 мед/л, $p < 0,001$). Одновременно у них выявлялось снижение содержания свободного T₄ в крови, составившего 0,13±0,06 нг/дл по сравнению с контрольной группой (0,63±0,04 нг/дл, $p < 0,05$).

У всех больных выявлялась анемия: содержание гемоглобина у мужчин составило 97,5±0,96 г/л, у женщин 91,6±0,72 г/л, показатели гематокрита у мужчин и женщин соответственно равнялись 33,6±0,37% и 31,4±0,28%.

При исследовании содержания железа было выявлено снижение его уровня у больных в сравнении с лицами контрольной группы. Однако выявленное изменение не являлось статистически достоверным.

При анализе величины указанного параметра по отдельным выборкам больных было выявлено некоторое снижение уровня последнего у 28 больных, тогда у остальных содержание железа было ближе к нормальным значениям.

Выявлялось уменьшение содержания ферритина и процента насыщения трансферрина у больных в сравнении с показателями, полученными в контрольной группе, однако и эти различия не были достоверными. При индивидуальном сравнении с данными контрольной группы в 23 случаях концентрация ферритина и в 26 случаях процент насыщения трансферрина были ниже нормальных.

Таким образом, у всех обследованных больных гипотиреоз сочетался с анемией, что опосредовало причинно-следственную взаимосвязь между указанными состояниями. Причиной развития вторичной анемии в ряде случаев могло явиться гипотиреоидное состояние, поскольку, как указывалось ранее, угнетение эритропоэза при гипотиреозе могло обуславливаться сни-

женным потреблением кислорода тканями и уменьшением метаболической активности [2]. С другой стороны, рядом исследователей был выявлен дефицит железа при анемии и гипотиреозе [6,8], на основании чего было высказано предположение о том, что железodefицитное состояние само по себе может привести к развитию гипотиреоза [8].

В литературе также имелись указания о том, что назначение заместительной гормональной терапии в сочетании с восполнением дефицита железа больным с сочетанием гипотиреоза и анемии способствует улучшению состояния таких больных и нормализации клеточного состава периферической крови [1,7].

Для изучения влияния заместительной гормональной терапии на показатели периферической крови нами было обследовано 40 больных с гипотиреозом. Больные были разделены на две группы: 1 группу составили больные с гипотиреозом и анемией, у которых лечение анемии проводилось только препаратами железа, фолиевой кислотой и витамином В₁₂; 2 группу – больные с гипотиреозом и анемией, которым наряду с вышеперечисленными препаратами проводилось лечение препаратами железа в комбинации с тиреоидными гормонами. Все больные получали соответствующую терапию в течение 3-месяцев.

По полученным результатам было выявлено, что у обеих групп больных после лечения отмечалось улучшение показателей периферической крови (табл.2). Однако, у больных 1 группы показатели гемоглобина, эритроцитов и гематокрита после лечения достоверно не отличались от исходных показателей, кроме того, они были ниже по сравнению с данными, полученными у больных 2 группы.

Полученные нами результаты подтвердили, что включение в комплекс лечения больных с гипотиреозом и анемией наряду с препаратами железа тиреоидной гормональной заместительной терапии способствует более быстрой и полноценной коррекции анемии.

Таблица 2. Динамика показателей периферической крови у больных гипотиреозом при проведении изолированной терапии препаратами железа и комбинированной с тироидами терапии

Группы обследованных	Показатели периферической крови	До лечения	После лечения
1 группа	Гемоглобин	97,7±1,36	100,6±1,43
	Эритроциты	3,5±0,3	4,3±0,4
	Гематокрит	34,9±0,98	37,2±0,8
2 группа	Гемоглобин	97,8±0,95	112,5±0,94*
	Эритроциты	34,4±0,36	42,3±0,37*
	Гематокрит	3,5±0,06	4,5±0,07*

*Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения в соответствующей группе*

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

Достаточно часто у больных с гипотиреозом параллельно выявляется анемия различного генеза, возможно вторично обусловленная.

При лечении анемии у больных с гипотиреозом наиболее эффективным методом является комбинированное использование гемостимулирующих препаратов с заместительной тиреоидной гормональной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний /Руководство. М.:Медицина, 2002, 752с.;
2. Балаболкин М.И., Клебанов Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. М., 2007;
3. Карпова О.Ю. - Рос. мед. Ж, 2001, №4, с.40–42;
4. Макушева М.И., Килейников Д.В. – Рос. мед. ж, 2008, №6, с.8–10;
5. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Витебск: Белмедкнига, 1998;
6. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. М., 2002;
7. Hess S., Zimmermann M., Arnold M. - J. Nutr., 2002, v.132, №7, p.1951–1955;
8. Lentas L.H., Papanastasiou L., Mantzou E. – Exp. Clin. Endocrinol Diabetes, 1999, v.107, №6, p.356-360.

ENDOSKOPIK RETROQRAD XOLANGIO-PANKREATOQRAFIYA MÜAYINƏ VƏ MÜALICƏ METODUNDA İYNƏ-UCLU PAPILOTOMUN İSTIFADƏSİNİN VACIBLIYI

K. Yusif-zadə, G. Əsgərova
Mərkəzi Neftçilər Xəstəxanası, Bakı ş.

Endoskopik retroqrad xolangiopankreatografiya (ERXP) - duodenoskop vasitəsilə pankreatobiliyar axacaq sistemlərini papilla vateri məmæciyinin kanulizasiyası və retroqrad kontrast inyeksiyası vasitəsilə, vizual surətdə görüntüyə gətirməyə imkan verən və birgə həyata keçirilən endoskopik və rentgenoqrafik müayinədir [4].

ERXP üçün əsas göstərişlər cədvəl 1 göstərilmişdir.

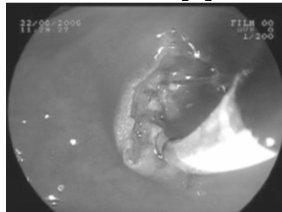
Cədvəl 1. ERXP üçün göstərişlər [1]

1. Xolestaz və ya sarılığın dəyərləndirilməsi
a. Ekstrahepatik
Xolestaz
Xoledoxolitiaz
Xolangiokarsinoma
Sklerozan xolangit
Öd axarının xaricdən kompressiyası (limfa düyünləri, pseudokistlər, Mirizzi sindromu)
b. İntrahepatik
Xolestaz
Bədxassəli qaraciyər patologiyası (ilkin və ya metastatik)
Sirroz
Birincili sklerozan xolangit
2. Pankreatik xəstəliklərin dəyərləndirilməsi
Kəskin təkrarlanan pankreatit
Xroniki pankreatit (strikturalar, daşlar)
Axardaxili pankreatik şişlər
3. Oddi sfinkterinin disfunksiyası və manometriyasının dəyərləndirilməsi
4. Digər xəstəliklər (xoledox kistaları və s.)

ERXP zamanı istifadə olunan avadanlıqlara kanulizasiya cihazları - kateterlər, kontrast maddələr-uroqrafın, sfinkterotomlar, tellər, balon kateterlər və s. aiddir.

Sfinkterotomlar itiləşdirilmiş tellərin uzunluğuna və növlərinə, ucluqlarının uzunluğuna və kalibrinə, habelə ayrıca idarəolunan ötürücüləri və giriş (inyeksiya) kanallarına görə fərqlənilirlər. Standart sfinkterotom, “pre-cut” sfinkterotom və iynə-uclu papillotomlardan istifadə olunur [8].

Endoskopik sfinkterotomiya məqsədilə standart sfinkterotomdan istifadə olunur. Məməciyin görünümünü normaldırsa, icra olunan kəsiyin ölçüsü təxminən 10-15 mm. olur (şək.1). Standart papillotom nəzərdə tutulmuş axara kifayət qədər dərinlikdə daxil ola bilmədiyi hallarda “pre-cut” papillotomdan istifadə olunur. “Pre-cut” papillotom standart papillotomla eyni struktura malikdir, lakin onun kəşici məftili daha qısa və kateterin ucunadək uzana bilər [2].



Şək.1. Standart sfinkterotomla sfinkterotomiya

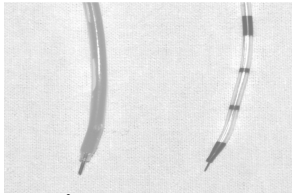
İynə-uclu papillotomiyaya göstərişə məməcikdə əzilmiş daş, digər məməcik xəstəlikləri, mədəaltı vəzi axarının sfinkterotomiyasının (stentləmədən sonra) yaxşılaşdırılması və aparılması, endoprotezlərin daxil edilməsi, kiçik məməciyin kəsilməsi daxildir [2,6]. İynə-uclu papillotomdan istifadə etməklə həmçinin endoskopik fistulotomiya, yəni xoledoxoduodenostomiyanı da yerinə yetirmək mümkündür

(şək.2,3). İynə-uclu papillotom istifadəsindən sonra Oddi sfinkterinin kanulizasiyası mümkün olarsa, kəsmə prosedurasını standart papillotomla başa çatdırmaq mümkündür [7].

Hazırkı tədqiqatın məqsədi endoskopik retroqrad xolangio- pankreatoqrafiya icra olunmuş xəstələrdə iynə-uclu papillotom istifadə olunması kriteriyalarının təyin edilməsi və bununla bağlı müvəffəqiyyətin dəyərləndirilməsidir.



Şək.2. İynə-uclu papillotomla papillotomiya



Şək.3. İynə-uclu papillotom

MATERIAL VƏ METODLAR. 2006-cı ilin mart ayından 2009-cu ilin oktyabr ayınadək 100 xəstəyə endoskopik retroqrad xolangio-pankreatoqrafiya (ERXP) icra olunmuşdur. Bunlardan 56 qadın, 44 - kişi olmuşdur. Xəstələr 23-87 yaş arasında (orta yaş həddi 55) olmuşlar. ERXP 27 - diaqnostik, 73 - terapeutik olmuşdur. Xole-doxolitiazislə əlaqədar 73 xəstəyə xoledox dilatasiyası ilə 9, xoledox strikturası ilə - 5, ampulla vateri xərçəngi ilə - 2, xolangiokarsinoma ilə - 3, irinli xolangitlə - 3, mexaniki sarılıqla - 4, xoledox distal ucda darlıqla - 1 xəstəyə ERXP icra olunmuşdur. Xole-doxolitiazisli xəstələrdən 18 - birincili, 55 - ikincili xole-doxolitiazisli xəstə olmuşdur. İcra olunmuş ERXP içərisində 69 - müvəffəqiyyətli, 31 - müvəffəqiyyətsiz oldu. Xole-doxolitiazisli xəstələrin 55 - müvəffəqiyyətli, 18 - müvəffəqiyyətsiz olmuşdur. ERXP sonra fəsad - qanaxma, perforasiya müşahidə olunmamışdır. ERXP işləminə bağlı pankreatit 10 xəstədə müşahidə olunmuşdur və hər biri müvəffəqiyyətli konservativ müalicə olunmuşdur.

Cədvəl 2. ERXP icra olunmuş xəstələrin müxtəlif diaqnozlara görə sayı

Diaqnoz	Xole-doxoli tiyazis	Xole-dox dilatasiyası	Xole-dox strikturası	Ampulla vateri xərçəngi	Xolan-giokar-sinoma	İrinli xolan-git	Mexani ki sarılıq	Xole-dox distal ucda darlıq
Xəstələrin sayı	73	9	5	2	3	3	4	1

Toplam 11 xəstədə ERXP zamanı standart ERXP kateteri ilə Oddi kanalüzə edilə bilmədiyi üçün, papilla vateri mayorda daş və ya digər maneələrlə əlaqədar protruziya zamanı Oddi sfinkteri köndələn deyil, aksial yerləşdiyi üçün iynə-uclu papillotomdan istifadə olunmuşdur. Bunlardan 10 - xole-doxolitiazisli, 1 - irinli xolangitli xəstədə icra olunmuşdur.

NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ. İynə-uclu papillotomun istifadəsindən sonra xole-doxolitiazisli xəstələr içərisində 3 xəstədə ERXP müvəffəqiyyətsiz, 7 - müvəffəqiyyətlə başa çatmış, Oddi sfinkterinin kanulizasiyası mümkün olmuş, xole-doxdan müxtəlif ölçülü daşlar çıxarılmışdır. İrinli xolangitli xəstədə də müvəffəqiyyətli olub, xole-dox irindən tamamilə təmizlənmişdir.

Beləliklə, ümumilikdə icra olunan ERXP 8% müvəffəqiyyətlə başa çatan ERXP 14,4% iynə-uclu papillotom istifadəsindən sonra müvəffəqiyyət əldə olundu.

Ümumiyyətlə, iynə uclu papillotom istifadə olunmuş 73% xəstədə müvəffəqiyyət əldə olundu. Müvəffəqiyyətsiz başa çatan 2 xəstədə anestezioloji problem olduğu üçün, 1 xəstədə divertikul ilə əlaqədar işləm sonlandırılmışdır və ERXP ilə başa çatdırılmamışdır.

ERXP zamanı iynə uclu papillotomun istifadəsi ilə bağlı bir neçə elmi araşdırma mövcuddur. Onlardan biri Siddiqui AR, Niaz SK tərəfindən aparılan elmi araşdırmaya 2 il ərzində ERXP icra olunmuş 515 xəstə daxil etmişlər [5]. Onlardan 59 xəstədə iynə-uclu papillotom istifadə olunmuşdur. 56 xəstədə müvəffəqiyyət əldə olunmuşdur (95%). Onlardan 39 xəstədə 1-ci cəhddən, 15 - 2-ci cəhddən,

2 - 3-cü cəhddən kanulizasiya mümkün olmuşdur. 3 xəstədə müvəffəqiyyətsizlik qeyd olunmuşdur. Onlardan 1 xəstədə böyük duodenal divertikul olduğundan iynə-uclu papillotomun istifadəsində müvəffəqiyyətsizlik əldə olunmuşdur. Elmi araşdırmanın nəticəsinə görə, iynə-uclu papillotom ERXP zamanı diaqnostik və terapevtik proseduraların müvəffəqiyyətini artırır. Bizim araşdırmamızda da bənzər nəticələr əldə olunmuşdur. Belə ki, bizim 11 xəstədən 2 anestezioloji problem olduğundan, 1 xəstədə böyük duodenal divertikul olduğundan müvəffəqiyyətsizlik qeyd olunmuşdur.

Digər bir elmi araşdırma - Katsinelos P. və b. tərəfindən aparılan elmi araşdırmaya 7 il ərzində ERXP icra olunmuş 938 xəstə daxil etmişlər [3]. 68 xəstədə iynə-uclu papillotom istifadə olunmuşdur. 64 xəstədə müvəffəqiyyət əldə olunmuşdur (94%). Onlardan 44 xəstədə 1-ci cəhddən, 18 - 2-ci cəhddən, 2 - 3-cü cəhddən kanulizasiya mümkün olmuşdur. Elmi araşdırmanın nəticəsinə görə, biliar kanulizasiya mümkün olmayan xəstələrdə iynə-uclu papillotomiya biliar girişimə nail olmaq üçün effektiv, təhlükəsiz metoddur. Bizim araşdırmamızda xəstələrin sayına görə müqayisə olmasa da, texnikaya və xəstəyə bağlı problemlərə görə nəticələr eynidir.

Əldə olunan nəticələrə əsasən, endoskopik retrograd xolangio-pankreatoqrafiya ilə məşğul olan həmkarların öz praktikalarında iynə-uclu papillotomdan istifadə etmələri tövsiyə olmaqla bərabər, texniki baxımdan daha təcrübəli endoskopistlər tərəfindən həyata keçirilməlidir.

Iynə-uclu papillotoma ehtiyac duyulduqda ondan istifadə olunması lazımdır.

Iynə-uclu papillotom istifadəsi zamanı fəsadlardan qorunmaq üçün əvvəlcədən bütün tədbirləri görmək lazımdır.

ƏDƏBİYYAT

1.Gregory B., Gurpal S. - İn: Classen M. Edit. Gastroenterological Endoscopy. Germany: Stuttgart, 2002, p.152-155; 2.Huibregste K., Meenan J., Parasher V. et al. - İn: Sivak MV. edit. Gastroenterologic endoscopy. Philadelphia: Saunders, 2000, p.96-112; 3.Katsinelos P., Mimidis K., Paroutoglou G. et al. - Hepatogastroenterology, 2004, v.51, №56, p.349- 352; 4.McCune W., Shorb P., Moscovitz H. - Ann. Surg., 1968, v.167, p.752-756; 5.Siddiqui A., Niaz S. - J Pak. Med. Assoc., 2008, v.58, №4, p.195-197; 6.Siegel J., Ben- Zvi J., Pullano W. The needleknife: a valuable tool in diagnostic and therapeutic ERCP; 7.Zhang Z. - İn: Classen M. edit. Gastroenterological Endoscopy. Germany: Stuttgart, 2002, p.345-411; 8.Zimmon D., Falkenstein D., Kessler R. - N Engl. J Med., 1975, v.293, p.1181-1182.

S u m m a r y

THE IMPORTANCE OF USING OF THE NEEDLE-KNIFE SPHINCTEROTOME IN DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ERCP

K.Yusif-zade, G.Askerova

Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) is a combined endoscopic and radiographic procedure that allows visualization of the biliary and pancreatic duct systems by direct cannulation of the papilla of Vater and retrograde contrast injection using a side - viewing duodenoscope.

During ERCP is used standard sphincterotomy, "precut" sphincterotomy and needle-knife papillotomy for the sphincterotomy. Indications for needle-knife papillotomy include impacted calculi in the ampulla; other ampullary diseases; improving and conducting pancreatic duct sphincterotomy (after stenting); introduction of an endoprosthesis; incision of the minor papilla; endoscopic fistulotomy (choledochoduodenostomy).

* * *

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ЗНАЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Н.П.Рзаева

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку

Сегодня известно, что инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) широко распространены среди больных туберкулезом и, в первую очередь, туберкулезом

легких (ТЛ), а специфические маркеры инфицирования этими вирусами у больных ТЛ выявляются значительно чаще, чем у здорового населения соответствующих регионов [1].

Важность проблемы сочетания ТЛ и других органов с этими инфекциями предопределяется отмечаемым во многих странах неуклонным ростом частоты случаев сочетанного инфицирования взрослых и детей возбудителями как ТЛ, так и вирусных гепатитов, регистрируемых как в туберкулезных стационарах, так и вне их [2].

Вместе с тем, проблема взаимосвязи ТЛ с этими вирусными инфекциями, в целом, и ряд ее эпидемиологических и, главное, клинических аспектов, в частности, все еще нуждается в дальнейшем изучении [7].

Приняв во внимание изложенные выше соображений, мы заключили, что имеющиеся данные о распространении этих инфекций во фтизиатрических стационарах не могут считаться исчерпывающими и требуют дальнейшего изучения. Это и побудило нас поставить перед собой цель - определить широту и особенности распространения и течения названных инфекций среди больных ТЛ, находящихся в профильных стационарах, а также исследовать некоторые клинико-патогенетические аспекты проблемы вирусных гепатитов у этих больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Основу исследования составили результаты лабораторного исследования крови 600 больных ТЛ, находившихся в клинике Городского противотуберкулезного диспансера №1 в г.Баку.

В качестве контрольных групп были обследованы соматические больные, находившихся в различных отделениях многопрофильного стационара и здоровые лица, сдавшие кровь в качестве доноров.

Серологические исследования для выявления в крови специфических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС осуществляли иммуноферментным методом (ИФМ) на основе использования коммерческих наборов реагентов для выявления HBsAg, anti-HBs, anti-HBc и антител к ВГС (anti-HCV).

Биохимические исследования, которым подвергались сыворотки всех вовлеченных в данное исследование лиц, включали определение в сыворотке крови билирубина (БР), а также определение активности в сыворотках крови 2 "печеночных" ферментов: аланин-аминотрансферазы (АлАТ), аспартат-аминотрансферазы, а в ряде случаев, гамма - глутамилтранспептидазы (ГГТ) и постановку тимоловой пробы (ТП).

Иммунологическое исследование крови включало определение: 1) процентного содержания функционально активных нейтрофилов, определяемых с помощью НСТ-теста и естественных киллерных клеток (ЕКК); 3) концентрации альфа-интерферона (а-ИФН) с помощью ИФМ на основе использования коммерческих наборов реагентов и 4) уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови.

Полученные результаты математически обрабатывали с помощью известных методов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Учитывая, что региональные особенности распространения ВГВ- и ВГС-инфекций оказывают ощутимое влияние на показатели инфицированности больных ТЛ, мы определили широту распространения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС среди здорового взрослого населения - 300 безвозмездных доноров крови. Частоту выявления у них HBsAg (2,7%) и anti-HCV (6,0%) приняли за показатели, отражающий инфицированность этими вирусами здорового населения г.Баку [17].

Для оценки значения факта пребывания пациентов в стационаре, как фактора, способного повысить риск инфицирования ВГВ и ВГС, мы серологически обследовали 796 соматических больных, находившихся в разных профильных отделениях Республиканской клинической больницы им. М.Мир-Касимова. Полученные при этом результаты показали, что хотя частоты выявления HBsAg и anti-HCV у больных, находившихся в некоторых клинических отделениях, заметно превышали таковые у здоровых лиц, средние частоты обнаружения HBsAg (4,8%) и anti-HCV (7,0%) у общей группы соматических больных в вероятностном интервале $p < 0,05$ не имели статистически достоверных отличий от аналогичных показателей, определенных у здоровых жителей г.Баку и могли считаться близкими к таковым у здорового населения [8].

Для оценки широты распространения субклинических форм патологии печени мы провели небольшое скрининговое биохимическое исследование сывороток крови, полученных у доноров, жителей г.Баку.

Оказалось, что активность АлАТ была повышена в 3,7% сыворотках, причем, только в 0,7% из них показатель активности АлАТ более чем в 2 раза превышал верхнюю границу диапазона его колебаний у здоровых. Активность ГГТ была повышена в 3% сывороток, причем во всех этих сыворотках была повышена и активность АлАТ. Превышение порогового значения

результатов ТП было отмечено лишь в 0,3% сывороток, в которых при этом, было выявлено повышение активности как АлАТ, так и ГГТ [12].

Осуществив серологическое исследование крови больных ТЛ, мы убедились, что частота выявления HBsAg (9,0%) и anti-HCV (12,2%), как и одновременного выявления этих маркеров (у больных ТЛ 2,2%, а у здоровых лиц 0,6%) достоверно превышали аналогичные показатели у здоровых лиц и соматических больных в интервале $p < 0,05$ [4].

Далее, мы сравнили частоту выявления HBsAg и anti-HCV у больных острыми формами ТЛ (ОТЛ) и у больных хроническими формами ТЛ (ХТЛ). Оказалось, что частота обнаружения как HBsAg, так и anti-HCV у больных ОТЛ мало отличалась от соответствующих показателей, определенных у здоровых лиц. В то же время у больных ХТЛ эти серологические маркеры выявлялись значительно чаще [5].

Эти данные продемонстрировали, что показатели инфицированности ВГВ и ВГС у больных ХТЛ оказались выше, чем у больных ОТЛ, что мы объяснили тем, что инфицирование обоими вирусами происходило посредством одних и тех же путей и при участии одних и тех же факторов передачи вирусов. Относительно низкие показатели инфицированности больных ОТЛ, по-видимому, были связаны с тем, что эти пациенты, будучи, до заболевания ТЛ, частью здорового населения, оказались случайно "выделенными" из общей популяции в силу возникновения у них ТЛ. Более высокая инфицированность больных ХТЛ, вероятно, была обусловлена длительным пребыванием в клинике, повышавшим риск заражения [16].

Кроме того, мы сопоставили частоту выявления у больных ТЛ биохимических признаков субклинической патологии печени (повышение активности печеночных ферментов в крови) и частоту выявления у них же HBsAg и anti-HCV. Оказалось, что в общей группе больных ТЛ частота повышения активности АлАТ в 7 раз превышала аналогичный показатель у здоровых лиц [3].

Располагая сыворотками крови больных ТЛ, содержащими ВГВ и ВГС, мы определили принадлежность этих вирусов к иммунологическим и генетическим типам, поскольку эти данные могли иметь ценность в качестве дополнительных показателей эпидемиологической ситуации в г. Баку в отношении этих инфекций среди одной из важных групп с высоким риском инфицирования - больных ТЛ.

Полученные результаты показали, что ВГВ-инфекция у больных ТЛ была обусловлена: в 77,8% случаев - "диким" вариантом ВГВ, а в 22,2% случаев - мутантными вариантами ВГВ. Выявленные антигены ВГВ относились: в 96,3% случаях - к субтипу "ay" и в 3,7% случаях - к субтипу "ad". При исследовании ВГС-содержащих сывороток крови выяснилось, вирус принадлежал к генотипу "1b" в 71,0%, к генотипу "3" - в 19,3% и к генотипу "2" - в 9,7% случаев [10].

Поставив вопрос о времени инфицирования больных ТЛ в период пребывания в профильном стационаре, мы осуществили двукратное серологическое исследование на наличие HBsAg и anti-HCV у 200 больных ТЛ, у которых при 1-ом исследовании эти маркеры отсутствовали. Повторное исследование было проведено не ранее, чем через 6 месяцев после 1-го исследования. Исходя из частоты обнаружения указанных серологических маркеров инфицирования при 2-ом исследовании, мы пришли к заключению о том, что за полугодовой промежуток между двумя исследованиями (или незадолго до 1-го из них) было инфицировано: ВГВ - 4%, а ВГС - 5% больных ТЛ. Это позволяло полагать, что часть больных инфицируется ВГВ и ВГС именно в период пребывания во фтизиатрическом стационаре, что объясняет возрастание частоты выявления HBsAg и anti-HCV по мере увеличения продолжительности периода лечения основного заболевания [11,15].

Для определения клинико-патогенетических особенностей этих инфекций у больных ТЛ мы сопоставили частоту выявления у них различных "антигено-антительных" маркеров инфицирования ВГВ и ВГС и пришли к заключению о том, что течение в репродуктивной форме как ВГВ-, так и ВГС-инфекции значительно чаще отмечалось у больных ОТЛ, нежели у больных ХТЛ.

При определении преобладающих форм клинического течения этих инфекций у больных ТЛ мы взяли за основу 3 его варианта: 1) инаппарантное (наличие в крови HBsAg или anti-HCV без повышения активности АлАТ и уровня БР); 2) безжелтушное (наличие в крови HBsAg или anti-HCV, повышение активности АлАТ, но без повышения уровня БР) и 3) желтушное (при на-

личии гипербилирубинемии) - этот вариант был принят условно, так как во всех отмеченных нами случаях гипербилирубинемии носила умеренный характер и ни в одном случае не сопровождалась желтухой.

Сопоставив частоту выявления биохимических показателей (определенных в период, когда больным не проводилось противотуберкулезное лечение) и частоту выявления маркера инфицирования мы установили, что хотя соотношение различных форм течения этих инфекций у больных ОТЛ и больных ХТЛ имело определенные отличия, при всех клинических формах ТЛ отмечалось абсолютное преобладание субклинических (инаппарантных и безжелтушных) форм течения как ВГВ-инфекции, так и ВГС-инфекции [14].

Высокая частота регистрации случаев сочетанного инфицирования микобактериями туберкулеза и ВГВ и ВГС ставит ряд, важных с точки зрения фтизиатров, клинических вопросов, ответив на которые можно оценить клиническое значение такой сочетанной патологии.

Поскольку быстрота прогрессирования ТЛ обратно коррелирует с адекватной активностью иммунологической реактивности и, в первую очередь, неспецифической иммунологически обусловленной резистентностью организма, первым из этих вопросов мы считали вопрос о том, как влияет наличие ВГВ- и ВГС-инфекций на клиническое течение ТЛ?

Для решения этого вопроса мы осуществили иммунологическое исследование крови и сывороток, полученных у больных ХТЛ, имевших в крови маркеры инфицирования ВГВ и/или ВГС. Проанализировав результаты этого исследования, мы пришли к заключению о том, что наличие у больных ТЛ как ВГВ-, так и ВГС-инфекций сопровождалось определенной степенью угнетением ряда факторов иммунологической резистентности [6].

Не менее важным мы считали и второй вопрос - о способности ВГВ- и ВГС-инфекций у больных ТЛ выступать в качестве фактора, ограничивающего возможности применения противотуберкулезных (антимикобактериальных) лекарственных препаратов?

Как уже отмечалось выше, биохимические признаки дисфункции печени у больных ТЛ, даже с субклинически протекающими ВГВ- и/или ВГС-инфекциями обнаруживались значительно чаще, чем у больных ТЛ, не инфицированных этими вирусами. Как известно, печень, выполняющая детоксицирующую функцию, обеспечивает защиту организма от токсического действия экзогенных субстратов (ксенобиотиков), а ее патология обычно влечет за собой снижение эффективности детоксицирующей функции.

Это косвенно указывает на то, что у инфицированных больных ТЛ, печень которых уже вовлечена в вирус-индуцированный патологический процесс, при проведении этиотропного лечения туберкулеза можно ожидать учащения регистрации проявлений гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов (являющихся типичными ксенобиотиками) и усиления выраженности этих проявлений. Но вопрос о роли субклинически протекающих дисфункций печени, часто сопровождающих развитие ВГВ- и ВГС-инфекций, в качестве, способного ограничивать возможности лекарственного лечения туберкулеза исследован далеко не в полной мере.

Это и предопределило направление нашей последней задачи, которую мы видели в оценке характера влияния субклинически протекавших ВГВ- и ВГС-инфекций на частоту и выраженность токсических проявлений побочного действия противотуберкулезной терапии (ПТТ).

Оценку влияния инфекций, вызванных ВГВ и ВГС на токсические проявления лекарственной ПТТ больных ТЛ осуществили ретроспективно на небольшой группе, состоявшей из 55 больных ТЛ, у которых до начала ПТТ не было выявлено признаков гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов - повышения активности сывороточных аминотрансфераз и уровня БР в крови.

В составе этой группы было 12 HBsAg-положительных больных и 13 ВГС-серопозитивных больных. Кроме того, в эту группу было включено 30 больных ТЛ, у которых серологические маркеры инфицирования ВГВ и/или ВГС не выявились (контрольная группа). Лечение всех пациентов проводилось 4-5 антибактериальными препаратами, избираемыми в зависимости от индивидуальных особенностей больных и показаний к лечению у каждого из пациентов.

Из историй болезни этих больных были получены данные, отражавшие частоту и выраженность побочных проявлений ПТТ, отмеченных во время и на протяжении 1-го месяца после начала ПТТ. Эти данные были сравнены между собой.

Сравнение полученных результатов показало, что после ПТТ у инфицированных ВГВ и/или ВГС больных ТЛ повышение активности АлАТ после начала ПТТ было отмечено в 32,0% случаев, в то время как у неинфицированных пациентов, получивших такое же лечение, указанный показатель составил лишь 6,7% и статистически устойчиво отличался от предыдущего в интервале $p < 0,05$.

Кроме того, у 6,7% инфицированных больных ТЛ было отмечено умеренное повышение концентрации БР в крови, тогда как среди не инфицированных больных ТЛ повышение БР после начала ПТТ и на его фоне не отмечалось. Вместе с тем, нам не удалось выявить какие-либо различия в частоте регистрации признаков побочного действия ПТТ у HBsAg-положительных больных и у ВГС-серопозитивных больных ТЛ.

Данные факты позволили прийти к заключению о том, что наличие у больных ТЛ даже субклинически протекавших ВГВ - и/или ВГСинфекций действительно могло выступать в качестве одного из факторов, повышающих частоту регистрации у больных ТЛ побочных проявлений антимикобактериальной лекарственной терапии [9,13].

Изложенное выше указывает на то, что наличие у больных ТЛ инфекций, вызванных ВГВ и ВГС повышает частоту побочных действий лечения, по крайней мере, в отношении желудочно-кишечного тракта и печени и, вероятно, в определенных ситуациях может выступать в качестве фактора, лимитирующего дозировки назначаемых лекарственных препаратов.

Приняв во внимание кратко охарактеризованные результаты наших наблюдений, мы пришли к выводу о том, что инфекции, вызванные ВГВ и ВГС у больных ТЛ сопровождалась более выраженной депрессией НИР, а наличие маркеров репликативных, но протекающих субклинически, инфекций, вызванных этими вирусами сопровождалось заметным повышением частоты регистрации побочных эффектов лекарственного антибактериального их лечения.

Таким образом, из представленных выше материалов с определенностью вытекает общий вывод о том, что последовательное и всестороннее исследование проблемы сочетания вирусных гепатотропных инфекций и ТЛ может обеспечить повышение эффективности не только профилактики гепатитов В и С во фтизиатрических стационарах, но и комплексного лечения таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дадашева А.Э., Михайлов М.И. - Мир вирусных гепатитов. М., 2005, №4, с.14-15;
2. Мамедбеков Э.Н., Рзаева Н.Р. – Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.1, с.6-11;
3. Мамедбеков Э.Н., Бекирзаде Г.М., Рзаева Н.Р., Мамедов М.К. - Биомедицина, 2007, N.1, с.36-37;
4. Мамедбеков Э.Н., Мамедьярова Ф.А., Кязимова Л.Г. и др. – Современные достижения азерб. медицины, 2007, №4, с.132-136;
5. Мамедбеков Э.Н., Мамедьярова Ф.А., Рзаева Н.Р. и др. - Биомедицина, 2007, №4, с.42-43;
6. Мамедбеков Э.Н., Рзаева Н.Р., Мамедов М.К. и др. - Азерб. Ж. онкологии, 2006, №2, с.103-104;
7. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Ахундова И.М. - Современные достижения азерб. медицины, 2009, №2, с.27-31;
8. Рзаева Н.Р. - Мат-лы II Национ. конгр. Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммуно-реабилитации. Баку, 2004, с.295-297;
9. Рзаева Н.Р. – Сб. научн. тр., посв. 80-летию М.Джавад-заде. Баку, 2007, с.260-264;
10. Рзаева Н.Р., Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2007, №2, с.131-133;
11. Рзаева Н.Р., Мамедов М.К. – Современные достижения азерб. медицины, 2009, №6, с.10-13;
12. Рзаева Н.Р., Гулиева А.А., Рагимов А.А. и др. – Биомедицина, 2006, №3, с.34-35;
13. Рзаева Н.Р., Мамедбеков Э.Н., Мамедов М.К. и др. - Современные достижения азерб. медицины, 2008, №2, с.167-168;
14. Рзаева Н.Р., Мамедбеков Э.Н., Мамедьярова Ф.А. и др. - Биомедицина, 2008, №1, с.41-43;
15. Рзаева Н.Р., Мамедбеков Э.Н., Мамедьярова Ф.А. и др. - Биомедицина, 2008, №2, с.53-54;
16. Рзаева Н.Р., Мамедов М.К., Мамедбеков Э.Н. и др. - Мир вирусных гепатитов. М., 2008, №5, с.22-25;
17. Таги-заде Р.К., Ибрагимов З.Н., Рзаева Р.Н. и др. - Экоэнергетика, 2006, №1, с.54-55.

Summary

PECULIARITY AND SIGNIFICANCE OF INFECTIONS CAUSED WITH HEPATITIS B AND C VIRUSES AMONG LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

N.Rzayeva

The paper contains summarized results obtained at serologic, biochemical and immunologic examination of 600 patients with different forms of lung tuberculosis (LT) had been performed for detection of specific markers of hepatitis B and C viral infection and determination of epidemiological and clinical significance of these viral infections in phthysiatric hospital.

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ И "МАЛЫХ" ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Г.М.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

К настоящему времени многие из особенностей влияния ионизирующего излучения (ИИ) в низких дозах (НД) на антиген-независимое звено иммунной системы, лежащее в основе неспецифической иммунологически обусловленной резистентности (НИР), остаются менее изученными, чем его влияние на показатели приобретенного иммунитета [22,24], а сведения о влиянии ИИ на НИР ограничиваются лишь данными, полученными в 70-е гг. XX в. [10,15,25]. Между тем, за последние годы получены данные, позволившие переосмыслить представления о НИР и ее значении в поддержании структурного гомеостаза и, в частности, в обеспечении противоинфекционной и естественной противоопухолевой резистентности организма [5,13].

Эти факты побудили нас осуществить экспериментально-лабораторное наблюдение, специально посвященное нескольким вопросам проблемы воздействия НД ИИ на показатели НИР и, частности, определению характера влияния НД и "малых" доз (МД) ИИ и, в том числе, используемых в лучевой диагностике [8], на показатели НИР у мышей и человека и оценке возможностей лекарственной коррекции такого влияния.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Состояние НИР у мышей и людей оценивали с помощью комплекса доступных для нас лабораторных методов, представленных в методических рекомендациях [6].

С их помощью определяли процентное содержание в крови НСТ-позитивных нейтрофилов (НСТ+Н) и естественных киллерных клеток (ЕКК), индекс цитотоксической активности (ИЦА) иммуноцитов в отношении аллогенных клеток (у мышей определяли ИЦА спленоцитов, а у людей - ИЦА ЕКК), а также концентрацию в сыворотке крови альфа-интерферона (ИФН) - с помощью иммуноферментного метода. В отдельных случаях в крови людей определяли содержание CD4 и CD8 субпопуляций лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов [7].

При оценке состояния НИР у мышей использовали и определение в лизате суспензии спленоцитов (СЦ) активности аденозиндезаминазы (АДА) - фермента, считающегося иммунобиохимическим маркером готовности иммуноцитов к формированию иммунного ответа [3].

Состояние НИР у мышей *in vivo* оценивали с помощью "инфекционно-инокуляционного теста" (ИИТ) - его результаты отражали способность организма противостоять патогенному действию введенного определенного числа клеток *St.aureus* с известной вирулентностью [4].

Мышей облучали 4 фиксированными сублетальными дозами гамма-лучей: 0,1, 0,5, 1 и 1,5 Гр. При выборе доз учитывали, чтобы самая высокая из них была ниже минимальной летальной дозы для мышей при общем облучении (2,0 Гр) [9].

Полученные результаты обрабатывали с помощью традиционного метода вариационной статистики для небольших выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Первоначально были выполнены эксперименты на белых мышах поликлональной линии SHK.

В 1-й серии экспериментов верифицировалась способность использованных методов выявлять изменения показателей НИР мышей под действием "низкой" (2 мг/кг), "средней" (20 мг/кг) и "высокой" доз циклофосфида (ЦФ). Оказалось, что характер воздействия ЦФ на показатели НИР зависел от дозы, в которой он вводился - в "высокой" дозе это действие носило отчетливо депрессивный характер, в то время как в "низкой" дозе оно, напротив, привело к умеренной стимуляции НИР. Многократное введение мышам "низких" доз ЦФ на протяжении относительно продолжительного промежутка времени не привело к ощутимым изменениям показателей НИР [17,21].

Во 2-й серии опытов был исследован характер однократного воздействия МД и НД ИИ на показатели НИР. Результаты этих экспериментов представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что облучение мышей в дозе 0,1 Гр не вызвало депрессии НИР, а привело к ее умеренной стимуляции. Данный факт мы расценили как проявление радиационного гормезиса в отношении НИР [12].

Таблица 1. Показатели НИР через 2 суток после однократного воздействия МД и НД ИИ у мышей (n=12 во всех группах)

Показатель НИР	Интактные мыши	После однократного действия ИИ в дозе			
		0,1 Гр	0,5 Гр	1 Гр	1,5 Гр
НСТ+Н (%)	10,8±1,8	12,6±1,9	10,0±1,7	9,0±1,5	6,6±0,7
ЕКК в крови (%)	20,2±2,8	25,0±3,0	18,6±2,6	18,0±2,0	16,2±1,5
ИЦА СЦ (%)	31,2±4,6	37,2±4,9	28,0±5,0	24,3±5,1	17,0±4,4
АДА в СЦ (нкат)	57,0±10,2	63,5±11,0	50,2±9,8	42,4±12,2	28,7±4,8
А-ИФН (пг/мл)	49,6±9,2	50,5±9,0	42,4±8,2	48,4±12,2	40,3±8,9

Доза 0,5 Гр не оказала обнаруживаемого влияния на эти показатели, но дозы 1,0 Гр и, особенно, 1,5 Гр вызвали снижение всех показателей НИР. Это указывало на то, что по мере увеличения дозы облучения в диапазоне МД (0,1-1,0 Гр) его стимулирующее влияние на НИР сменялось угнетающим [11].

В 3-й серии опытов исследовали характер изменения показателей НИР при многократном облучении мышей суммарными дозами 0,5 и 1,0 Гр: доза 0,5 Гр подавалась в одном режиме – разовой дозой 0,1 Гр пятикратно с интервалом в сутки, а доза 1 Гр подавалась в двух режимах: 1) разовая доза 0,5 Гр двухкратно с интервалом в сутки и 2) разовая доза 0,1 Гр десятикратно с интервалом в сутки. Часть результатов этого наблюдения отражена на рисунке 1.

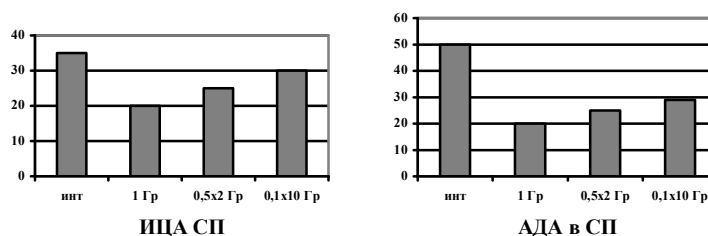


Рис.1. Изменение индекса ЦА спленцитов и активности АДА в них у мышей, облученных дозой 1 Гр в трех режимах

Из диаграмм следует, что у мышей, получивших дозу 1 Гр за 2 сеанса облучения, показатели НИР не имели существенных отличий от таковых у мышей, получивших эту же дозу за 1 сеанс. В то же время, у мышей, получивших 1 Гр за 10 сеансов, подавление НИР оказалось более выраженным, чем у мышей, получивших такую же дозу, но за 2 сеанса, причем, депрессия НИР у этих 2 групп мышей оказалась менее выраженной, нежели у мышей, облученных дозой 1,0 Гр однократно. Это позволило полагать, что облучение мышей суммарными дозами до 0,5 Гр как при однократном, так и при 5-ти кратном облучении не привело к появлению признаков депрессии НИОР. В то же время, их облучение в дозе 1 Гр и выше независимо от временного режима облучения вызвало ощутимую депрессию НИР [20].

В 4-й серии опытов был оценен характер изменения НИР *in vivo* у мышей, однократно облученных дозами 0,1 Гр и 1 Гр. По результатам ИИТ мы рассчитали логарифмы инфекционных доз, вызывающих гибель 50% инокулированных животных ($lgLD50\%$). Оказалось, что у мышей, облученных дозой 0,1 Гр, величина $lgLD50\%$ не имела существенного отличия от аналогичного показателя у необлученных мышей, тогда как в группе мышей, облученных дозой 1 Гр, величина этой дозы оказалась более, чем в 10 раз ниже, чем у необлученных мышей. Кроме того, если облучение дозой 0,1 Гр не привело к повышению общего процента гибели мышей, то облучение в дозе 1 Гр увеличило этот показатель более, чем в 3 раза, по сравнению с контролем [16].

Итак, в наших наблюдениях признаки депрессии НИР начинали обнаруживаться лишь при облучении в дозе не менее 1 Гр, а мыши, на которых действовали МД ИИ, в стимуляции НИР не нуждались. Однако, учитывая, что мы изначально планировали оценить возможности лекарственной коррекции иммунодепрессивного действия ИИ на НИР, мы провели еще одну серию

опытов, посвященную испытанию способности иммуностропного препарата "тимозин-альфа1" (Ta1) оказывать радиопротективное действие на мышей, облученных дозой 1,5 Гр.

Полученные результаты показали, что введение Ta1 после облучения мышей обеспечило радиопротекторное действие в форме ослабления депрессивного влияния радиации на показатели НИР [18].

Оценивая результаты наших экспериментов в едином комплексе, мы пришли к заключению о том, что в использованном нами диапазоне облучения иммуностропный эффект гамма-лучей на НИР зависел от дозы ИИ. Отметим, что подобная зависимость в диапазоне невысоких доз ИИ ранее неоднократно документировалась и в отношении лимфоцитов, отвечающих за реализацию функций приобретенного иммунитета [25].

Учитывая то, что нам предстояло оценить характер влияния МД ИИ НИР у человека [14], мы исследовали кровь у 4 контингентов лиц: 1) 60 здоровых лиц, сдававших кровь в качестве доноров; 2) 80 мужчин, работающих на предприятиях нефтяной промышленности; 3) 40 пациентов, прошедших рентгеноскопическое и компьютерно-томографическое исследование и 4) 30 больных раком пищевода, получивших лучевую терапию.

Исследовав кровь группы здоровых лиц, мы сравнили показатели НИР у этих лиц (их численные значения приведены в нижней строке таблицы 2) с аналогичными показателями, ранее определенными у группы здоровых взрослых жителей г.Баку другими исследователями, и установили, что эти две группы не имели между собой статистически устойчивого различия.

Исследуя лиц, работавших на нефтяных промыслах, мы исходили из данных, полученных в ряде радиационно-гигиенических исследований, в том числе, проведенном в Азербайджане, указывающих на то, что величина техногенно повышенного радиационного фона на территориях вокруг эксплуатируемых нефтяных скважин и вблизи емкостей с нефтью и бассейнов с буровыми отходами заметно превосходила естественный радиационный фон [23].

Очевидно, что длительное пребывание на этих территориях может повысить лучевую нагрузку на человека, по крайней мере, до уровня, соответствующего МД ИИ. Эти данные побудили нас сравнить показатели НИР у лиц, работа которых связана с добычей нефти и сопряжена с риском дополнительной лучевой нагрузки, и у здоровых лиц из контрольной группы.

Были исследованы образцы крови 80 мужчин, работавших в нефтяной промышленности. Их разделили на 4 примерно равных по численности и сопоставимых по возрасту групп, но отличающихся по степени риска подвергнуться воздействию МД ИИ. Группу А составили те из них, кто имел стаж такой работы до 5 лет, в группу Б были включены лица со стажем работы от 5 до 10 лет, а в группу В - лица, проработавшие более 10 лет. Последняя группа Г состояла из лиц, работа которых не была связана с прямыми контактами с нефтью и продолжительным пребыванием на территории нефтяных промыслов.

Сравнение средних величин всех определенных нами показателей НИР в общей группе нефтяников (сформированной из групп А, Б и В) с аналогичными показателями у здоровых лиц из контрольной группы показало, что эти показатели не имели устойчивого отличия друг от друга в интервале $p < 0,05$.

Таблица 2. Средние показатели НИР в общей группе нефтяников (группы А, Б и В) и в контрольной группе здоровых лиц

Группы обследованных лиц	НСТ+Н в крови (%)	ЕКК в крови (%)	ИЦА ЕКК (%)	ИФН в крови (пг/мл)
Нефтяники (n=60)	10,0±1,3	17,5±2,2	25,3±3,0	34,4±3,6
Здоровые лица (n=60)	11,2±1,5	21,8±2,3	31,4±3,1	35,7±3,9

Попарное сравнение же между собой показателей НИР, определенных в группах А, Б, В и Г, показало, что эти группы отличались лишь по одному показателю НИР - ИЦА ЕКК. Этот показатель у лиц из групп Б и В был ниже такового у лиц из групп А и Г, причем, у лиц из групп Б и В он оказался ниже такового у здоровых лиц, причем, различие имело устойчивый характер в интервалах $p < 0,1$ и $p < 0,05$, соответственно. Но, поскольку даже у лиц из групп Б и В величина ИЦА ЕКК не выходила за нижнюю границу диапазона его колебаний у здоровых лиц, мы не могли считать, что у лиц, обслуживающих нефтяные скважины на протяжении 10 лет и более,

активность ЕКК была ниже, чем у лиц, занятых аналогичной работой менее 5 лет. Это позволило полагать, что у лиц, работающих на нефтяных промыслах и подвергающихся воздействию МД ИИ, показатели НИР не имели существенных отличий от аналогичных показателей у здоровых лиц, проживающих в том же регионе. При этом, отклонения данного показателя, выявленные лишь у лиц из групп Б и В, носили умеренный характер и не давали весомых оснований считать его возможной основой для существенного увеличения риска развития депрессии НИР [1].

Для определения характера возможного влияния на НИР "дополнительного" облучения МД ИИ, используемого при лучевой диагностике, осуществляемой рентгеноскопическим (РСМ) и компьютерно-томографическим методами (КТМ), мы осуществили 2-х кратное (до и после обследования) исследование крови двух групп пациентов, проходивших обследование с помощью РСМ и КТМ - 20 пациентов обследовалось с помощью РСМ, а 20 других - с помощью КТМ.

Сравнив полученные результаты определения показателей НИР у пациентов первой и второй группы, мы пришли к заключению о том, что средние величины показателей НИР у пациентов после их обследования с помощью как РСМ, так и КТМ не имели статистически устойчивого отличия от соответствующих величин этих же показателей, определенных у этих же больных до проведения им лучевого обследования. На рисунке 2 приведены средние величины показателей НИР у этих пациентов до и после КТ-обследования.

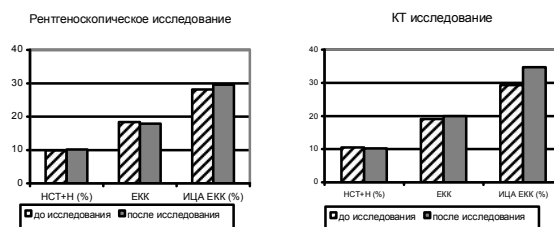


Рис.2. Средние величины важнейших показателей НИР у пациентов до и после рентгеноскопического (n=20) и компьютерно-томографического исследований (n=20)

Очевидно, что однократные исследования пациентов с помощью как РСМ, так и КТМ не привели к заметному изменению показателей НИР. Из этого вытекал вывод о том, что лучевая нагрузка на пациентов при выполнении КТ-исследования на современном оборудовании по воздействию на НИР не имела существенно значимых отличий от таковой, которую испытывают пациенты при обычном рентгенологическом исследовании [19].

Этот вывод, вместе с отсутствием подтвержденных сведений о существовании связи какой-либо патологии с предшествующим КТ-исследованием мы расценили как еще одно подтверждение мнения о том, что такие исследования не приводят к депрессии НИР.

Последним было наблюдение, посвященное оценке характера изменения показателей НИР у группы больных, получавших лучевую терапию (ЛТ) по поводу рака пищевода. Судя по его результатам, в процессе проведения ЛТ отмечалась постепенно нарастающая депрессия НИР, достигающая максимума к моменту завершения ЛТ. Однако, через сравнительно короткий период после окончания ЛТ показатели НИР обнаруживали отчетливую тенденцию к постепенной нормализации за несколько дней [2].

Таким образом, в комплексе проанализировав результаты наших экспериментальных и натурных исследований и сравнив их с имеющимися в литературе соответствующими данными, мы пришли к общему заключению о том, что воздействие на человека МД ИИ, связанное с работой на нефтяных промыслах, а также с медицинскими диагностическими процедурами не повлекло за собой развития депрессии НИР, реально опасной для здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Ф.Г., Мамедов Г.М., Гулиева А.А. - Дальневосточный Ж. инфекционной патологии. Хабаровск, 2009, №14, с.107-110; 2. Аскеров Н.М., Мамедов Г.М., Гасанов Н.Х. и др. - Азерб. Ж. онкологии, 2009, №1, с.114-117; 3. Гудратов Н.О., Кадырова А.А., Гамидова Н.А. и др. - Азерб. Ж. метаболизма, 2004, №2, с.51-53; 4. Гулиева А.А., Мамедов Г.М. - Современные достижения азерб. медицины, 2007, №3, с.42-48; 5. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете.

СПб.:Наука, 2006, 260с.; 6.Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях /М.К.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, А.А.Кадырова и др. Метод. рекомендации. Баку, 2005, 17с.; 7.Кондратьева И.А., Ярилин А.А., Егорова С.Г. и др. Практикум по иммунологии. М.: Academia, 2004, 272с.; 8.Мамедов Г.М. - Азерб. Ж. Онкологии, 2007, №1, с.80-82; 9.Мамедов Г.М. - Там же, 2008, №2, с.145-147; 10.Мамедов Г.М. - Современные достижения азерб. медицины, 2008, №3, с.59-65; 11.Мамедов Г.М. - Там же, 2009, №5, с.44-49; 12.Мамедов Г.М. - Там же, 2009, №6, с.37-40; 13.Мамедов Г.М.- Биомедицина, 2008, №3, с.13-15; 14.Мамедов Г.М. - Там же, 2009, №1, с.9-15; 15.Мамедов Г.М. - Там же, 2009, №4, с.3-7; 16.Мамедов Г.М., Гамидова Н.А. - Там же, 2009, №3, с.12-14; 17.Мамедов Г.М., Гамидова Н.А. - Медицинские новости Грузии, 2009, №1, с.98-101; 18.Мамедов Г.М., Гамидова Н.А.- Фармация Казахстана, 2009, №6, с.39-40; 19.Мамедов Г.М., Эфендиев Ю.Т. – Медицина. Алматы, 2009, №6, с.43-45; 20.Мамедов Г.М., Аскеров Н.М., Гамидова Н.А. - Биомедицина, 2009, №2, с.16-20; 21.Мамедов Г.М., Рагимов Р.Н., Семенов Т.А. - Мат-лы 3-го Национ. конгр. Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2008, с.237-239; 22.Мамедов Г.М., Семенов Т.А. - Современные достижения азерб. медицины, 2008, №4, с.3-7; 23.Семенов Т.А., Мамедов Г.М. - Экоэнергетика, 2008, №1, с.42-46; 24.Хайтов Р.М. Иммунология. М.:Геотар-Медицина, 2008, 320с.; 25.Ярилин А.А. - Радиационная иммунология, 2004, т.44, вып.4, с.597-603.

S u m m a r y

INFLUENCE OF IONIZING IRRADIATION LOW AND "SMALL" DOSES TO PARAMETERS OF NON-SPECIFIC IMMUNOLOGICALLY MEDIATED RESISTANCE

G.Mamedov

The author in experimental researches on mice and observations for different groups of humans underwent radiation actions had defined character of ionizing irradiation low and "small" doses influence to parameters of non-specific immunologically-mediated resistance and estimated of expediency and possibilities of drug correction of such action.

* * *

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА МЫШЕЙ НА ФОНЕ РАЗВИТИЯ ПЕРСИСТЕНТНОЙ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

М.К.Мамедов, А.А.Гулиева, С.В.Ожерелков

Национальный центр онкологии, Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку; Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П.Чумакова РАМН, г.Москва

Хорошо известно, что многие остroteкущие и хронические инфекции, зачастую, сопровождаются развитием преходящих или же длительно персистирующих иммунологических нарушений, так или иначе, затрагивающих звенья иммунной системы, обеспечивающие функции как врожденного, так и приобретенного иммунитета. В частности, иммунодефицитные состояния отмечены не только при бактериальных и вирусных, но и протозойных и грибковых инфекциях, а также при некоторых глистных инвазиях [11].

В то время, большинство этих данных относится к клинически манифестным инфекциям, тогда как характер изменений иммунной системы при большинстве субклинических инфекций остается малоизученным. Между тем, субклинические инфекции и, прежде всего, вирусной этиологии, широко распространены во всем мире и выявляются значительно чаще инфекций иной этиологии [6].

К этому надо добавить и то, что большинство имеющихся сведений по вопросу о характере влияния субклинических инфекций на иммунологическую реактивность, касается, в основном, ее антиген-зависимого звена [9], в то время как изменения показателей врожденного иммунитета (ВИМ), представленного механизмами неспецифической иммунологически обусловленной резистентности (НИР) и составляющего основу структурного гомеостаза организма [3], исследованы в значительно меньшей степени [5].

Эти соображения побудили нас специально в эксперименте на мышах исследовать вопрос о характере влияния субклинически протекающей вирусной инфекции с изменениями важнейших показателей врожденного иммунитета (ВИМ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В качестве модельной была избрана бессимптомная инфекция, вызванная у мышей вирусом Тахиня (ВТ) из группы арбовирусов. Выбор данной инфекции был обусловлен двумя соображениями: 1) ВТ способен вызывать персистентную инфекцию не только у мышей, но и у человека и 2) ВТ легко титруется на новорожденных мышах, а его инфекционная доза поддается количественной оценке, исходя из процента гибели инфицированных животных [1]. Исследование проведено на белых мышах поликлональной линии SHK массой тела 18-22 г. Инфицирование мышей осуществляли по ранее описанной методике [7].

Учитывая, что ранее в наших исследованиях была документирована способность ВТ-инфекции подавлять функциональную активность ЕКК [12] и угнетать естественную противоопухолевую резистентность (ЕПР) *in vivo* (в трансплантационном тесте) [10], мы ограничились оценкой состояния звена ВИМ, ответственного, в основном, за противоинфекционную резистентность (ПИР).

С этой целью в крови мышей определяли процентное содержание функционально активных нейтрофилов, идентифицируемых с помощью НСТ-теста и обозначаемых как "НСТ-позитивные нейтрофилы" (НСТ+Н), и концентрацию в сыворотке крови альфа-интерферона (ИФН) - последнюю определяли иммуноферментным методом, используя коммерческий набор фирмы Biosource (США). Исследования осуществляли, используя комплекс унифицированных иммунологических методов [4].

Кроме того, с помощью известной методики в суспензии криогенного лизата спленоцитов мышей определяли удельную активность аденозиндезаминазы (АДА) - ключевого энзима катаболизма пуриновых нуклеозидов, отражающего готовность иммунных клеток к формированию иммунного ответа [8].

Все эти исследования проводили с соблюдением общепринятых этических принципов экспериментальной работы с животными, включая эвтаназию (мышей усыпляли в эксикаторе с эфиром).

И, наконец, характер изменения ПИР оценили *in vivo* с помощью "инфекционно-инокуляционного теста" (ИИТ), воспроизведенного нами по известной методике на основе модельной бактериальной инфекции, вызванной низковирулентным штаммом *Staph. aureus* [2].

Полученные результаты математически обрабатывали с помощью традиционного метода вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В опыт было взято 5 групп мышей (по 5 мышей в каждой): мыши из 1-й и 2-й групп были инфицированы ВТ, мышам из 3-й группы вводили суспензию ВТ, предварительно инактивированного нагреванием, мышам из 4 группы ввели адекватный объем среды, в которой культивировался ВТ, а мыши из 5-й группы оставались интактными (эта группа служила контрольной). Показатели НИР определяли: у мышей 1-й группы - на 3-и сутки, а у мышей остальных группы на 7-е сутки развития вирусной инфекции.

Сравнение результатов у инфицированных и интактных мышей показало следующее. Если процент НСТ+Н у инфицированных мышей на 3-и сутки не имел существенного отличия от аналогичного показателя у интактных животных, то на 7-е сутки опыта этот показатель у инфицированных ВТ мышей оказался почти на 20% ниже такового у мышей из контрольной группы. Активность АДА в спленоцитах инфицированных мышей на 3-и сутки опыта не имела существенных отличий от таковой у мышей контрольной группы, однако, на 7-е сутки снизилась более, чем на 30% от исходного значения у мышей из контрольной группы. В то же время, концентрация ИФН в крови на 3-и сутки наблюдения у инфицированных ВТ мышей была на 36% выше, чем у мышей из контрольной группы, а на 7-е сутки наблюдения - уже не отличалась от аналогичного показателя у мышей из контрольной группы.

Поскольку эти показатели у мышей, которым ввели инактивированный вирус, не имели существенных отличий от таковых у мышей из контрольной группы, отмеченные выше изменения показателей НИР мы связали с репродукцией ВТ и, в частности, с реализацией его иммуносупрессивной активности [5].

Полученные данные послужили основанием для вывода о том, что развитие бессимптомной инфекции, вызванной ВТ, сопровождалось обнаруживаемым изменением показателей, отражающих состояние ПИР.

Однако, этот вывод мы сочли лишь как предварительный и для того, чтобы вынести окончательное суждение о способности такой инфекции оказывать депрессивное воздействие на ПИР, в отдельном опыте мы исследовали характер влияния этой инфекции на определяемые *in vivo* интегративные показатели ПИР.

Для количественной оценки состояния ПИР у инфицированных ВТ и интактных мышей использовали "барьерный" ИИТ - его результаты позволяют оценить состояние ПИР путем вычисления "дозы" инфекционного агента, введение которого животным обеспечивает преодоление "барьера" ПИР и развитие смертельного заболевания у половины инфицированных живот-

ных. Такая доза инфекционного агента обозначается LD50%. Кроме того, постановка ИИТ дает возможность оценить состояние ПИР и по процентному показателю гибели животных, инфицированных тем или иным инфекционным агентом [2].

Для постановки ИИТ использовали две группы мышей, по 24 мыши в каждой из них. Мышей из группы I инфицировали ВТ, а мыши из группы II оставались интактными. Далее каждую из этих групп мышей разделили на 4 подгруппы по 6 мышей в каждой - подгруппы обозначили цифрами 1, 2, 3 и 4. Мышам из этих групп на 6 сутки развития вирусной инфекции внутривнутрино ввели по 1000, 10000, 10000 и 1 млн клеток стафилококка, соответственно.

Далее за мышами наблюдали в течение 10 суток, регистрируя их гибель в каждой из подгрупп всех трех групп животных. Павших за этот период мышей вскрывали, а из их органов делали мазки-отпечатки на поверхность агара. Убедившись в наличии в них *St.aureus*, причиной гибели животных считали генерализованную инфекцию.

На основании полученных результатов определили общий процент гибели животных в каждой из двух групп и с помощью метода Риды-Менча рассчитали величину десятичного логарифма LD50% (lgLD50%) для каждой группы мышей [2].

Итак, судя по полученным результатам, развитие вирусной инфекции у мышей сопровождалось умеренным угнетением ПИР *in vivo*, выразившимся в снижении величины lgLD50% и повышении общего процента гибели мышей, инфицированных ВТ, по сравнению с мышами, не инфицированными этим вирусом.

Оценивая приведенные выше результаты в комплексе, мы пришли к выводу о том, что развитие бессимптомной вирусной инфекции у мышей сопровождалось умеренным угнетением ПИР, выявляемым не только *in vitro*, но и *in vivo*. Принимая же во внимание и отмеченную выше способность этой же вирусной инфекции угнетать ЕПР, можно было прийти к заключению о том, что развитие данной инфекции сопровождалось угнетением обеих звеньев НИР - как противоопухолевого, так и противоинфекционного.

Иными словами, приведенные выше данные можно рассматривать как еще одно подтверждение ранее сформулированного нами положения о том, что даже субклинически протекающие вирусные инфекции способны становиться причиной депрессии НИР, лежащей в основе ВИМ [6]. Из этого, в свою очередь, логично вытекает закономерный вывод о том, что субклинические вирусные инфекции могут сопровождаться ослаблением ВИМ, на фоне которого течение соответствующих патологических (в частности, инфекционных и неопластических) процессов может приобретать неблагоприятный характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вирусология /Под ред. Д.К.Львова. М.: Медицина, 2009; 2. Кадырова А.А. – Здоровье, Баку, 2004, №7, с.53-56; 3. Коряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука, 2006, 260с.; 4. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях /М.К.Мамедов и др. Метод. рекомендации. Баку, 2005; 5. Мамедов М.К., Курбанова С.А. - Биомедицина, 2006, №4, с.3-10; 6. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гулиева А.А. - Экоэнергетика, Баку, 2004, №2, с.24-26; 7. Мамедов М.К., Семенов Б.Ф., Ожерелков С.В. и др. - Вопр. вирусологии, 1991, №2, с.125-127; 8. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. и др. - Азерб. Ж. метаболизма, 2004, №2, с.51-53; 9. Семенов Б.Ф., Варгин В.В. Иммуномодуляция при вирусных инфекциях и вакцинации. М.: ВИНТИ, 1989; 10. Фирсова Г.А., Мамедов М.К., Трещалина Е.М. и др. - Вестник Всесоюз. онкологического научного центра, 1991, №1, с.11-12; 11. Хайтов Р.М. Иммунология. М.: Геотар-Медицина, 2009; 12. Mamedov M., Ozherelkov S., Khozinski V. et al. - In: Abstr. Europ. Symp.: Immunology and viruses. London, 1992, p.72.

Summary

CHANGING OF INNATE IMMUNITY PARAMETERS OF MICE ON THE BACKGROUND OF PERSISTENT SUBCLINIC VIRAL INFECTION DEVELOPMENT

M.Mamedov, A.Guliyeva, S.Ozherelkov

The authors have carried out experiment on mice performed for determination the character of asymptomatic persistent viral infection (VI) influence to parameters of innate immunity estimated as non-specific immunologically mediated resistance (NIR). Results obtained demonstrated that develop-

ment of VI was able to cause the changes of several parameters of NIR: functional activity of neutrophils and adenosine deaminase in immunocytes.

* * *

ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

А.А.Агаев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Артериальная гипертензия (АГ) прежде всего, массовое, социально-обусловленное заболевание, в ее формировании ведущую роль играют социально-поведенческие факторы – ожирение, курение, холестеринемия, гиподинамия. В связи с этим профилактика АГ предусматривает выявление ведущих факторов риска и изыскание подходов по их устранению или снижению активности на конкретных территориях - социально-экономических, популяционно-этнических, климатических и т.д. [6,12,14,20].

Пищевое поведение человека взаимообусловлено с его поведенческими особенностями. Сбалансированное, режимное питание обеспечивает нормальное функционирование организма, его жизненную активность. Неразборчивое, хаотичное питание, переизбыток, в индустриально развитых и развивающихся странах приобрело массовый характер. Наряду с малоподвижным образом жизни, данный поведенческий фактор обусловил широкую распространенность избыточной массы тела и ожирения, которые существенно влияют на здоровье населения, снижают его трудоспособность и качество жизни [2,3,9,15,16,21]. Накопление неизрасходованной энергии и излишнее поступление холестерина приводят к изменениям в системе кровообращения и являются факторами риска формирования АГ [7,8,10,17]. Особенно следует остановиться на таком популярном, ежедневно употребляемом пищевом продукте, каковым является поваренная соль. О ее пагубном влиянии на здоровье известно издавна, недаром ее прозвали «белой смертью». Исследования же последних лет показывают о ее существенной роли и в заболеваемости АГ [4,5,13,18,22]. Однако пищевому поведению населения и влиянию его на уровень заболеваемости АГ еще не уделено достаточного внимания, что ограничивает возможности профилактики этого заболевания. Поэтому нами проведены исследования в этом направлении, результаты которого изложены в настоящем сообщении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Работу выполнили на основании проспективного исследования взрослого населения г.Баку, методика которого нами ранее опубликована [11]. Анализировали 2584 заполненных анкет, содержащих блоки вопросов о заболеваемости АГ и пищевом поведении. Учитывали кратность питания, наиболее употребляемые продукты и их количество. В зависимости от частоты употребления продукты питания разделили на следующие группы: повседневно употребляемые – масло растительное, картофель, хлеб, поваренная соль, сахар, чай, овощи (зелень); не каждый день употребляемые – масло животное, маргарин, молоко и молочные продукты, куры; употребляемые 1-2 раза в неделю – говядина, баранина, яйца, кондитерские изделия, фрукты, крупы, алкоголь; редко употребляемые – рыба, макаронные изделия; случайно употребляемые – прочие продукты. Калорийность употребляемой пищи определяли по перечню энергоценности отдельных продуктов и расчетным формулам их калорийности (ккал/сутки), рекомендованными ВОЗ [19]. Например, 1 г белков и углеводов соответствует 4 ккал, жиров – 9 ккал, алкоголя – 7 ккал, фруктов и овощей – 1,5 ккал, молочных продуктов – 1,5-2,0 ккал и т.д. [1]. Анкетированных разделили на группы: мягкая АГ - 132 человека, умеренная АГ - 271 человек, клинически выраженная – 544 человека, здоровые - 1637 человек (контроль).

Дополнительно на базе клинико-диагностической лаборатории больницы нефтяников при помощи многофакторного аппарата «Quidel», модель «Unin Quick» (Германия) у 265 человек определяли концентрацию соли в суточной порции мочи. Результаты анализов пересчитывали на г/сутки [4]. Сформировали группы: мягкая и умеренная формы АГ - 68 пациентов, клиническая форма АГ - 86 пациентов, предгипертония (выявлено первично по обращаемости) - 57 пациентов, контрольная группа - 54 лица из числа родственников стационарных больных и не имеющих АГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Многообразие продуктов питания, их энергетическая неоднородность, с одной стороны, практически полное отсутствие их комбинаций в зависимости от потребностей организма, с другой стороны, приводит к тому, что среди анкетированных

формируются группы, согласно произведенным расчетам, отличающиеся друг от друга набираемой в течение суток суммарной энергоценности (ккал/сутки). И при этом уровень заболеваемости АГ оказался в зависимости от этой суммы (табл.1).

Таблица 1. Суточная энергоценность употребляемых продуктов и уровень заболеваемости АГ (n=2584)

Суммарная энергоценность продуктов, ккал/сутки	Частота АГ, в %			
	Мягкая n=132	Умеренная n=271	Выраженная n=544	Контроль n=1637
< 2000	3,0±1,5	5,2±1,4	5,1±0,6	6,2±0,6
2000-2499	12,1±2,8	12,9±2,0	10,5±1,3	18,9±1,0
2500-2999	31,8±4,1	20,7±2,5	14,9±1,5	29,1±1,1
3000-3499	35,6±4,2	37,6±3,0	34,0±2,0	27,6±1,1
3500-3999	12,9±2,9	20,7±2,5	30,1±1,8	11,0±0,8
≥ 4000	4,5±1,8	3,0±1,0	5,3±1,0	7,2±0,6
В среднем, ккал/сутки	3014,2±13,3	3072,9±11,6	3171,4±14,8	2950,1±6,8

Во всех группах с АГ и в контрольной группе число анкетированных, энергоценность употребляемых продуктов которых не превышала 2000 ккал/сутки, было примерно одинаковым, их частоты варьировали в пределах от 3,0±1,5 до 6,2±1,1% (t=1,72; P>0,05). Примерно одинаковым было и число анкетированных, у которых энергоценность употребляемых продуктов питания превышала 4000 ккал/сутки – от 3,0±1,0 до 7,2±0,6% (t=3,59; P<0,001). По остальным градациям энергоценности в группах имеются заметные различия. Для наглядности сравнительного анализа, мы рассчитали средние арифметические взвешенные значения продуктов питания для каждой группы, что позволило выявить следующие закономерности.

Например, энергоценность продуктов питания для всей контрольной группы составляет в среднем 2950,1±6,8 ккал/сутки. Для анкетированных с мягкой АГ данный показатель возрастает до 3014,2±13,3 ккал/сутки (t=4,29; P<0,001). Еще выше он в группе анкетированных с умеренной АГ - 3072,9±11,6 ккал/сутки (t=3,32; P<0,001), а в группе анкетированных с выраженной АГ достигает 3171,4±14,8 ккал/сутки (t=5,24; P<0,001). Т.е. показатель 3000 ккал/сутки можно признать рубежом энергоценности ежедневно употребляемых продуктов питания, выше которого возникает серьезный риск формирования АГ.

Сказанное подтверждается и тем, что если у 750 из 1637 анкетированных контрольной группы энергоценность продуктов питания превышала 3000 ккал/сутки, а это также нежелательно относительно риска формирования АГ (45,8±1,2%), то среди всех групп с АГ их было больше - 614 из 647 анкетированных (64,8±1,6%; t=9,50; P< 0,001). Следует отметить, что в ряде стран нормой энергоценности продуктов питания принято считать 2300-2700 ккал/сутки. В наших условиях такой крайней нормой следует считать 3000 ккал/сутки, выше этой нормы создается реальная угроза формирования АГ.

Таблица 2. Количество употребляемой поваренной соли и уровень заболеваемости АГ (n=265)

Количество поваренной соли, г/сутки	Частота АГ, %			
	Предгипертония n=57	Мягкая, умеренная n=68	Клиническая, выраженная n=86	Контроль n=54
< 3,0	19,3±5,3	14,7±4,3	7,0±2,8	16,7±5,1
3,0-5,9	36,8±6,4	20,6±4,9	10,5±3,3	61,1±6,7
6,0-8,9	22,8±5,6	23,5±5,2	23,3±4,6	13,0±4,6
9,0-11,9	10,5±4,1	19,1±4,8	27,9±4,9	5,6±3,2
12,0-14,9	7,0±3,4	13,2±4,1	18,6±4,2	3,7±2,6
≥ 15,0	3,5±2,5	8,8±3,5	12,8±3,6	-
В среднем, г/сутки	6,29±0,24	8,16±0,23	9,87±0,21	5,06±0,45

Чрезмерное употребление энергоемких продуктов питания, сопровождается сильным засаливанием приготовленной пищи. А, как известно, поваренная соль оказывает пагубное воздействие не только на здоровье, но и создает весьма благоприятную среду для развития АГ. Наши исследования свидетельствуют, что чрезмерное употребление этого продукта присуща наблюдаемым пациентам больницы нефтяников, у которых определялось суточное содержание поваренной соли в пробах мочи (табл.2).

По нормативам ВОЗ, максимальное потребление поваренной соли не должно превышать 6 г в сутки, что эквивалентно менее одной столовой ложки. Чрезмерное употребление приводит к целому ряду серьезных заболеваний, среди которых одно из видных мест занимает АГ [22]. Данные таблицы напрямую свидетельствуют об этом. В частности, только в контрольной группе ситуация относительно благополучная, но и здесь 12 из 54 (22,2±5,6%) лиц употребляли более 6 г/сутки соли и поэтому среди них риск появления проблем со здоровьем, в том числе и АГ, весьма вероятен. При предгипертензии уже 25 из 57 пациентов употребляли более 6 г/сутки (43,9±6,6%; $\chi^2=5,32$; $P<0,02$), еще больше их число при мягкой и умеренной АГ - 44 из 68 пациентов (7,7±5,8%; $\chi^2=4,69$; $P<0,05$) и особенно при выраженной АГ - 71 из 86 пациентов (82,6±4,1%; $\chi^2=7,37$; $P<0,01$). Чем больше соли употребляется, тем не только возрастает риск формирования АГ, но и развиваются ее более выраженные клинические формы.

Среди пациентов с предгипертензией употребляется в среднем 6,29±0,24 г/сутки соли, среди пациентов с мягкой и умеренной АГ оно возрастает до 8,16±0,23 г/сутки ($t=2,64$; $P<0,01$) и достигает 9,87±0,21 г/сутки среди пациентов с клинической АГ ($t=5,52$; $P<0,001$). В контрольной группе ее количество составляет 5,06±0,45 г/сутки ($t=9,62$; $P<0,001$). Следует отметить, что у 140 из 211 пациентов с разными формами АГ, употребляющих более 6 г/сутки соли (66,4±3,3%), в 128 случаях энергоценность употребляемых продуктов питания превышала 3000 ккал/сутки (91,4±2,4%). Т. е., энергоценность продуктов питания и количество соли - это взаимосвязанные факторы риска АГ.

Таким образом, на основании наблюдений за пациентами с разными клиническими формами АГ установлено, что неразборчивое, высококалорийное питание приводит к накоплению в организме излишней энергии и создает высокий риск формирования АГ.

Энергоценность продуктов питания не должна превышать 3000 ккал/сутки. Еще более высокий риск формирования АГ создается при употреблении более 6 г/сутки поваренной соли.

Энергоценность продуктов питания и количество поваренной соли - это взаимосвязанные факторы и их сочетанное действие усиливает риск формирования АГ.

Коррекция энергоценности продуктов питания и употребляемой соли должно стать составной частью в системе профилактики АГ и ее осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. и др. - Тер. архив, 2009, №1, с.56-60; 2.Беляев О.В., Кузнецова З.М. - Кардиология, 2006, №4, с.20-23; 3.Вебер В.Р., Казымов М.С., Копина М.Н. и др. - Тер. архив, 2008, №9, с.76-78; 4.Волков В.С., Нилова С.А., Поселюгина О.Б. - Кардиология, 2009, №1, с.71-72; 5.Колбасникова С.В., Воробьева Н.О., Кононова Е.С. и др. - Здравоохранение РФ, 2009, №2, с.21-23; 6.Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. - Кардиология, 2007, №1, с.4-7; 7.Старостина Е.Г. - Кардиология, 2001, №5, с.94-99; 8.Старостина Е.Г. - Кардиология, 2005, №4, с.101-105; 9.Тожиев М.С., Хван Ю.Е., Шестов Д.Б. и др. - Тер. архив, 2007, №1, с.27-33; 10.Тутельев В.А., Суханова Б.П. Питание в борьбе за выживание. М., 2009; 11.Чобанов Р.Э., Агаев А.А. - Азерб. мед. ж., 2008, №4, с.47-51; 12.Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. - JAMA., 2003, v.289, p.2560-2571; 13.Fujita T., Ando K. - Nippon-Naibunpi-Gakkai-Zasshi, 2004, v.70, p.423-430; 14.Macedo M., Lima M., Silva A. et al. - J. Hypertens., 2005, v.23, p.1661-1666; 15.Mark A., Correria M., Morgan D. - Hypertension, 1999, v.33, p.537-541; 16.Messerli F., Christie B., De Carvalho J. et al. - Arch. Intern. Med., 2008, v.141, p.81-85; 17.Rahmouni K., Correia M., Haynes W. et al. - Hypertension, 2005, v.45, p.9-14; 18.Simpson F. - In: Handbook of hypertension. Amsterdam-New-York-Oxford, 1995, №6, p.175-191; 19.Who World Health Organization. Prevention and management of the global epidemic of obesity. - Report of the WHO consultation on obesity. Geneva, 1998; 20.Wolf-Maier K., Cooper R., Kramer H. - Hypertension, 2004, v.43, p.10-17; 21.Zanella M., Uehara M., Ribeiro A. - Arq. Bras. Endocrinol. Metabol., 2006, v.50, №2, p.368-376; 22.Zelman T., Platt R. Salt and Health. London, 2006, 246p.

Summary

INFLUENCE OF NUTRITIONAL BEHAVIOR OF THE POPULATION TO THE MORBIDITY LEVEL OF ARTERIAL HYPERTENSION

A.Aghayev

Arterial Hypertension is primarily social problem, and social-behavioral factors such as adiposity, smoking, high cholesterol level, and low physical activity play role in its development. Under this circumstances revealing and liquidation of risk factors in different territories such as social-economic, population-ethnic, and climatic are of great importance. Nutritional behavior of the person is interrelated with its other behavioral characters. Balanced and regime-based feeding leads to normal functioning of organism. Results of prospective and clinic-laboratory investigations show that rude, fatty diet creates necessary background for the development of the Arterial Hypertension. Energy value of daily diet should not exceed 3000 KCal/day. Consuming of table salt more than 6 gr/day can create even more risk for the development of AH. Correction of energy value of the daily diet and table salt consumption should always be included to preventive measures of AH.

* * *

СОЦИАЛЬНЫЙ И СЕМЕЙНЫЙ СТАТУСЫ КАК ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

М.К.Мустафаев

Азербайджанский медицинский университет

Последние десятилетия характеризуются, несмотря на прилагаемые усилия, прогрессивным ростом сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ). Широкое распространение ССЗ в мире приобретает «эпидемический» характер, они занимают ведущее место среди всех причин смерти во многих странах мира, приводя к инвалидизации и снижению трудоспособности населения [5,9,13].

Доминирующим фактором риска (ФР) формирования ССЗ является артериальная гипертензия (АГ), которая является одним из наиболее распространенных заболеваний [4,8,14]. Многочисленными исследованиями к ФР формирования ССЗ отнесены также гиперхолестеринемия, ожирение, курение, гиподинамия [3,5,15].

В настоящее время в качестве профилактики ССЗ предложена концепция суммарного риска формирования ССЗ. Выявление всех ФР ССЗ, определение суммарного риска и реализация мер по его снижению является единственным и безальтернативным методом первичной профилактики ССЗ [6,8,11,12,13].

В целом, ССЗ можно характеризовать как социально обусловленные заболевания. В ряде исследований показано, что социальный и семейный статусы могут влиять на смертность от ССЗ [1,14,15]. Тем не менее, их роль в качестве ФР формирования ССЗ изучена недостаточно [2], что и явилось целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Социальный и семейный статусы изучены на основании результатов проведенного проспективного исследования населения г.Баку. Методика анкетирования опубликована ранее [10]. Анализировали 1343 анкеты, отражающие ответы по отмеченным аспектам исследования. Сформировали 4 группы анкетированных, у которых АГ выявили на основании анкетирования, она врачами не контролировалась, периодически анкетированные испытывали кратковременную начальную симптоматику АГ, редко самостоятельно измеряли артериальное давление (АД) и принимали антигипертензивные средства (АГС), отличались низкой приверженностью к контролю и лечению АГ (не контролируемая АГ). Вторую группу составили 132 анкетированных, АГ у них контролировалось врачами, анкетированные получали АГС, отличались высокой приверженностью к контролю и лечению АГ (контролируемая АГ). Третью группу составили 103 анкетированных, перенесших ССЗ, находились под постоянным врачебным контролем и получали соответствующие лечебные средства по предотвращению осложнений ССЗ. Четвертую группу составили 827 анкетированных, в период проведения работы не имеющие в анамнезе АГ и ССЗ (контрольная группа).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Выделение групп анкетированных с неконтролируемой и контролируемой АГ было обусловлено следующей причиной. АГ является доминирующим ФР формирования ССЗ. Например, показано, что при увеличении среднего систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. риск коронарной смерти в популяции возрастает вдвое, эта смерть нарастает с уровня диастолического АД (ДАД) 73-78 мм рт.ст., а при ДАД 105 мм рт.ст. риск возрастает в 5 раз и более [7]. АГ в 3-4 раза увеличивает развитие ишемической болезни сердца (ИБС), в 7 раз – мозгового инсульта и в 2-4 раза – хронической сердечной недостаточности. Наибольшее распространение имеет мягкая АГ, часто не контролируемая, на ее долю приходится абсолютное большинство инфаркта миокарда и мозговых инсультов [5]. Все наблюдаемые нами 103 анкетированных, перенесших ССЗ, в анамнезе имели предшествующую АГ. Поэтому АГ позволяет прогнозировать риск развития ССЗ, с одной стороны, достижение целевых уровней АД считается наиболее эффективной мерой профилактики ССЗ, с другой стороны. В этой связи важное значение приобретает выяснение идентичности, тесноты совпадений значений факторов, отражающих социальный и семейный статусы, между АГ и ССЗ. Вначале рассмотрим наличие подобной связи в зависимости от образовательного ценза анкетированных (табл.1).

Таблица 1. Образовательный статус анкетированных

Образовательный статус	Группы анкетированных, %			
	Не контролируемая АГ	Контролируемая АГ	ССЗ	Контроль
Высшее	38,5±2,9	34,1±4,1	35,0±4,7	15,6±1,3
Среднее специальное	25,1±2,6	28,3±3,8	26,2±4,4	17,2±1,3
Среднее	31,6±2,8	33,3±4,0	35,9±4,7	52,4±1,7
Начальное	4,7±1,3	4,3±1,7	2,9±1,7	12,7±1,2
Отсутствует	-	-	-	2,2±0,5

Удивительно то, что показатели образовательного ценза в группах анкетированных с неконтролируемой и контролируемой АГ и ССЗ практически полностью совпадают, что еще раз убеждает во взаимообусловленности этих заболеваний и ведущей роли АГ в развитии ССЗ. Высшее образование (напряженная учеба в школе и вузе, умственная и ответственная трудовая деятельность) следует признать предрасполагающим фактором риска формирования АГ и ССЗ. Так, в группах анкетированных с АГ и ССЗ показатель высшего образовательного ценза варьировал в пределах от 34,1±4,1 до 38,5±2,9% ($t=0,63$; $P>0,05$) и был намного выше, чем в контрольной группе, отражающей уровень образования в популяции в целом – 15,6±1,3% ($t=4,30$; $P<0,001$). Довольно высок в группах с АГ и ССЗ и показатель среднего специального образовательного ценза – от 25,1±2,6 до 28,3±3,8% ($t=0,70$; $P>0,05$), в контроле всего 17,2±1,3% ($t=2,71$; $P<0,01$). И, как следствие этого, в первых трех группах анкетированных снижается удельный вес среднего образовательного ценза от 31,6±3,8 до 35,9±4,7% ($t=0,79$; $P>0,05$), который в контрольной группе достигает максимума и составляет 52,4±1,7% ($t=3,30$; $P<0,001$). Удельный вес показателя начального образовательного ценза в отмеченных группах АГ и ССЗ очень низок – от 2,9±1,7 до 4,7±1,3% ($t=0,84$; $P>0,05$), в контроле – 12,7±1,2% ($t=4,52$; $P<0,001$).

Таблица 2. Психоэмоциональная напряженность (ПЭН) анкетированных

Уровень ПЭН	Группы анкетированных, %			
	Не контролируемая АГ	Контролируемая АГ	ССЗ	Контроль
Высокий	37,1±2,9	50,7±4,3	53,4±4,9	18,3±1,3
Средний	34,2±2,9	32,6±2,8	35,0±4,7	33,5±1,6
Низкий	18,2±2,3	8,7±2,4	7,8±2,7	34,9±1,7
Отсутствует	4,4±1,2	2,9±1,4	1,9±1,3	8,9±1,0
Не оценен	6,2±1,5	5,1±1,9	1,9±1,3	4,4±0,7

Получение образования, трудовая деятельность, материальное благополучие, жилищные условия и многое другое, составляющие собирательный смысл социального статуса, сопровож-

даются, как правило, стрессовыми нагрузками. Стресс – один из социальных факторов, пагубно влияющих на здоровье населения, и в том числе создает предпосылки для развития АГ и ССЗ. Свидетельством этого являются результаты проведенного анкетирования (табл.2).

Методики количественной оценки ПЭН очень сложны и трудно осуществимы при проспективных исследованиях. Поэтому нами было решено оценить ПЭН в трех уровнях: высокий (ежедневно испытываемый стресс), средний (не каждый день испытываемый стресс), низкий (редко испытываемый стресс). Хотя, допускаем, что могли иметь место неточности в ответах, а от 1,9±1,3 до 6,2±1,5% анкетированных не смогли оценить уровень ПЭН ($t=2,1$; $P<0,05$), но в массе своей они выявили довольно убедительную картину влияния ПЭН на развитие АГ и ССЗ. В контрольной группе наиболее высоки удельные веса среднего и низкого уровней ПЭН – соответственно 33,5±1,6 и 34,9±1,7% ($t=0,60$; $P>0,05$). И это вполне понятно, так как жизнь в гиперурбанизированном мегаполисе, каковым в настоящее время является г.Баку и его агломерация, так или иначе приводит к ПЭН. В то же время среди них незначителен удельный вес высокого уровня ПЭН – 18,3±1,3% ($t=7,76$; $P<0,001$), а 8,4±1,0% анкетированных отметили отсутствие ПЭН ($t=4,90$; $P<0,001$).

Совершенно иная картина наблюдается в остальных группах. Среди анкетированных с контролируемой АГ и ССЗ удельные веса высокого уровня ПЭН достигают больших значений и составляют 50,7±4,3 и 53,4±4,9% ($t=0,41$; $P>0,05$), тогда как в группе анкетированных с неконтролируемой АГ он ниже – 37,1±2,9% ($t=2,62$; $P<0,01$), но в свою очередь, выше, чем в контрольной группе – 18,3±1,3% ($t=8,51$; $P<0,001$). Во всех 4 группах удельные веса среднего уровня ПЭН примерно одинаковые и варьируют от 32,6±2,8 до 35,0±4,7% ($t=0,44$; $P>0,05$). В то же время в группах анкетированных с контролируемой АГ и ССЗ удельные веса низкого уровня ПЭН составляют всего 8,7±2,4 и 7,8±2,7% ($t=0,25$; $P>0,05$), что ниже, чем среди анкетированных с неконтролируемой АГ – 18,2±2,3% ($t=2,86$; $P<0,01$) и особенно среди контрольной группы – 34,9±1,7% ($t=5,84$; $P<0,001$).

Относительно приведенных данных можно отметить, что ПЭН первоначально приводит к развитию мягких, умеренных форм АГ (неконтролируемая АГ). Низкая приверженность подобных лиц к контролю и лечению АГ, наряду с постоянным воздействием ПЭН приводит к дальнейшему осложнению АГ (контролируемая АГ) и опосредственно через нее – и к развитию ССЗ.

ПЭН формируется не только комплексом перечисленных выше причин, но, прежде всего, семейным положением людей. Создание семьи, ее устройство и обеспечение, рождение детей, их воспитание, улучшение и расширение жилищных условий, постоянные растущие материальные потребности, забота о здоровье, не только предначертание каждого человека, но и ежедневно прилагаемые усилия о поддержании благополучия семьи. А это нередко приводит к стрессовым нагрузкам, повышает ПЭН, т.е. семейное положение создает благоприятную почву для развития АГ и ССЗ (табл.3).

Таблица 3. Семейное положение анкетированных

Семейное положение	Группы анкетированных, %			
	Не контролируемая АГ	Контролируемая АГ	ССЗ	Контроль
	n=275	n=138	n=103	n=827
Не состоят в браке	22,2±2,5	27,5±3,8	18,4±3,8	23,9±1,5
Состоят в браке	33,8±2,9	30,4±3,9	38,8±4,8	55,3±1,7
Разведенные	26,2±2,7	29,0±3,9	27,2±4,4	14,8±1,2
Одинокие	17,8±2,3	13,0±2,9	15,5±3,6	6,0±0,8

Приведенные данные по контрольной группе примерно отражают сложившуюся в городе семейную (демографическую) ситуацию. Так, большинство анкетированных состоят в браке, удельный вес которых составляет 55,3±1,7%. Намного меньше удельный вес анкетированных, не состоящих в браке, но возраст многих их не достиг еще 30 лет – 23,9±1,5% ($t=13,89$; $P<0,001$). Удельный вес разведенных, хотя и меньше, но в социально-демографическом отношении это

весьма неблагоприятное явление – $14,8 \pm 1,2\%$ ($t=4,74$; $P<0,001$). В семейной структуре представлены и одинокие – $6,0 \pm 0,8\%$ ($t=6,11$; $P<0,001$).

Среди анкетированных с АГ и ССЗ только удельные веса не состоящих в браке примерно одинаковые с контрольной группой и варьируют от $18,4 \pm 3,8$ до $27,5 \pm 3,8\%$ ($t=1,69$; $P>0,05$). В остальном имеются существенные различия. В частности, удельные веса состоящих в браке варьируют от $30,4 \pm 3,9$ до $38,8 \pm 4,8\%$ ($t=1,37$; $P>0,05$), что немного меньше по сравнению с контролем – $55,3 \pm 1,7\%$ ($t=3,24$; $P<0,01$). Тогда как среди них, по сравнению с контролем, больше удельные веса разведенных – от $26,2 \pm 2,7$ до $29,0 \pm 3,9\%$ ($t=0,59$; $P>0,05$) против $14,8 \pm 1,2\%$ ($t=3,86$; $P<0,001$). Среди анкетированных больше также удельные веса и одиноких – от $13,0 \pm 2,9$ до $17,8 \pm 2,3\%$ ($t=1,30$; $P>0,05$) против $6,0 \pm 0,8\%$ в контроле ($t=2,33$; $P<0,05$). Как видно, прерывание брачных союзов, как и одиночество, создают благоприятные условия для развития АГ и ССЗ.

Таким образом, социальный и семейный статусы создают предпосылки для развития ССЗ. В подавляющем числе случаев этим предпосылкам предшествует развитие АГ, играющего доминирующую роль в качестве риска ССЗ. Наиболее высокие показатели заболеваемости АГ и опосредственную ее ССЗ среди лиц, имеющих высшее образование, и испытывающих частую ПЭН. Высокий риск заболеваемости АГ и ССЗ и среди лиц, прервавших брачные союзы, а также одиноких. Выявленные факторы, отражающие социальный и семейный статусы, могут служить маркерами прогнозирования ССЗ, что позволит проводить соответствующие превентивные меры.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Социальный градиент в Тюмени: точка зрения кардиолога. Тюмень, 2005, 200с.; 2.Акимова Е.В., Пушкарев Г.С., Смазнов В.Ю. и др. - Проф. заболевания и укрепление здоровья, 2008, №5, с.3-6; 3.Бриттов А.Н. - Кардиоваск. терапия и профилактика, 2003, №3, с.9-16; 4.Гогин Е.Е., Гогин Г.Е. Гипертензивная болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения. М., 2006; 5.Докина Е.Д., Барина И.С., Кукушкин Л.А. и др. - Клини. медицина, 2009, №1, с.21-24; 6.Мамедов М.Н., Деев А.Д. - Кардиология, 2008, №10, с.28-33; 7.Оганов Р.Г., Галкин В.А., Масленникова Г.Я. - Тер. архив, 2006, №1, с.6-9; 8.Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. и др. - Кардиология, 2008, №5, с.87-91; 9.Правило В.С., Белов В.В. - Тер. архив, 2007, №1, с.43-46; 10.Чобанов Р.Э., Мустафаев М.К. - Азерб. мед. ж., 2009, №2, с.117-120; 11.Шальнова С.А., Вихирева О.В. – Рацион. Фармакотерапия, 2005, №3, с.54-56; 12.Conroy R., Pyorala K., Fitzgerald A. et al. - Eur. Heart J., 2003, v.24, p.987-1003; 13.Graham I., D'Agostino R. - Clinical Publishing, 2007, №3, p.11; 14.Ikeda A., Iso H., Toyoshima H. et al. - BMC Public Health, 2007, №7, p.73-80; 15.Malyutina S., Bobak M., Simonova G. et al. – Ann. Epidemiol., 2004, v.14, p.244-249.

S u m m a r y

SOCIAL AND MARITAL STATUS AS RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

M.Mustafayev

In spite of applied efforts in the last ten years morbidity and mortality from cardiovascular diseases is increasing. Dominating risk factor for the development of cardiovascular diseases is Arterial Hypertension. High-cholesterol level, adiposity, smoking and low physical activity are other risk factor as well. Influence of social and marital status to the development of cardiovascular diseases among the population of Baku city is evaluated in prospective study. According to the results of the study high level of morbidity is observed among the patients with high education and persons affected by psycho-emotional intensity, also among the divorced/alone persons. These risk factors could be markers for predicting of clinical course of cardiovascular diseases and taking necessary preventive measures.

AĞCIYƏR HAMARTOMASI

*Ə.A.Soltanov, E.O.Həmzəyev, R.A.Yunusov, A.Q.Hətəmov, V.A.Əli-zadə, Ş.Ş.Osmanov
Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.*

Hamartoma dedikdə hamartio-qüsurlu, yalnız inkişaf başa düşülür. Bu termini ilk dəfə 1904-cü ildə E.Albrext (qaraciyərin disembrigenetik törəməsi kimi) irəli sürmüşdür. Onun bir neçə sinonimi vardır: mezenximoma, xondroadenoma (daha çox Amerikan ədəbiyyatında istifadə olunur).

Hamartoma ağciyərin xoşxassəli şişləri arasında II və xoşxassəli periferik lokalizasiyalı şişləri arasında I yeri tutur (bütün periferik xoşxassəli şişlərinin 60-64% təşkil edir).

Hamartoma - anadangəlmə mənşəli qüsurlu, tərkibində müxtəlif nisbətdə embrional toxuma elementləri ola bilər. Əksəriyyətində piy və birləşdirici toxuma ilə əhatə olunmuş atipik strukturlu yetkin qıvrıdaq adacıqları komponenti müşahidə olunur. Şişin tərkibində nazikdivarlı damarlar, sayı az əzələ lifləri və limfoid hüceyrə komponentləri toplanması ola bilər.

Hamartoma adətən hamar və yaxud da az kələkötür səthli, sıx strukturlu dairəvi törəmə şəklində təzahür edir. Şiş ətraf toxumadan ayrı, kapsulasız və sıxılmış ağciyər toxuması ilə əhatə olunur.

Ağciyər hamartoması ağciyərin ən çox rast gəlinən xoşxassəli şişlərinə aid olmaqla bərabər solitar ağciyər törəmələri arasında III yeri tutur.

Hamartoma kişilərdə qadınlara nisbətən (1,6-3/1 nisbətində) daha çox rast gəlinir [4,5,13]. Çox vaxt VI-VII yaş dekadalarında rast gəlinir [1,4,6] və əksəriyyəti də siqaret çəkən olur. 6% hallarda hamartoma 30 yaşdan kiçik yaş qrupunda rast gəlinir. Uşaqlarda son dərəcədə nadir rast gəlinir. Çox nadir hallarda malignizasiyaya uğrayır.

Ağciyər hamartoması 80% hallarda parenximal, 10-20% hallarda endobronxial yerləşir [3]. Parenximal yerləşmələr adətən təsadüf müayinələr nəticəsində periferik homogen kölgəlik şəklində tapılır və ölçüsü çox vaxt 1-8 sm diametrində variasiya edir [2,9]. Lakin praktikada gigant hamartomalara (25x17,5x6,5 sm) da rast gəlinir [10]. Periferik lokalizasiyalı şişlər dərin-parenximal və səthi subplevral yerləşirlər. Endobronxial formalarda isə əsasən respirator simptomlar: - qanhayırma, bronxoobstruktiv simptomlar (öskürək, xırıltı, bəlgəm ifrazı), leykositoz və hərarətlə xəstəlik təzahür edir. Ağciyər hamartoması yavaş inkişaf edir və adətən tək saylı olur. Lakin çoxsaylı hamartomaya da rast gəlinir ki, buna nümunə Karney triadasın göstərmək olar [7]. Bu triadaya aiddir: ağciyər hamartoması, qastrik epiteliyal leyomiosarkoma və ekstraadrenal paraqanqlioma [8]. Karney triadası olan xəstələrdə bədxassəli hipertoniya müşahidə oluna bilər ki, bunun səbəbi hormonal aktiv ekstraadrenal paraqanqliomadır [11,12].

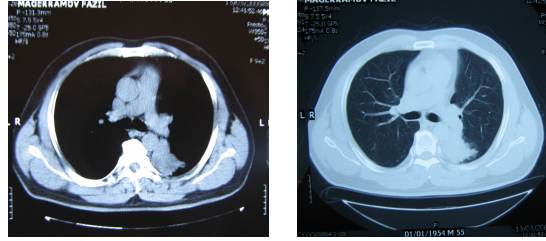
Hamartomaların diaqnostikasında rentgenoloji, bronxoskopiya, KT müayinədən istifadə olunur. Diaqnozun verifikasiyası üçün endobronxial şişlərdə bronxoskopiya biopsiya ilə, subplevral şişlərdə isə transtorakal aspirasyon və punksiyon biopsiyadan istifadə olunur.

Hamartomaların müalicəsi endobronxial şişlərdə ağciyər toxumasını çıxartmadan – endoskopik üsulla (ensiz ayaqcıqda olarsa) şişin elektrozeksiziyası, açıq üsulla bronxotomiya ilə şişin çıxarılması, bronxun pazvari rezeksiyası ilə şişin çıxarılması və genişşəslı şişlərdə rekonstruktiv-plastik əməliyyatdan - şişin kənarlarından bronxun sirkulyar rezeksiyası və bronxarası anastomozun qoyulmasından istifadə olunur. Periferik şişlərdə şişin enukleasiyası, ağciyərin pazvari rezeksiyası, seqmentektomiya və lobektomiya cərrahi əməliyyatlarından istifadə olunur.

Milli onkologiya mərkəzində (MOM) endobronxial hamartomaya görə cərrahi müalicə almış xəstə haqqında məlumat buna misal ola bilər.

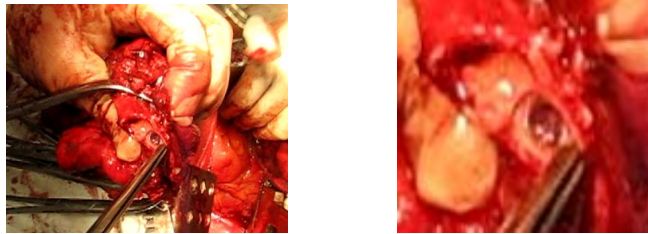
Xəstə M.F. 1954-cü il təvəllüdü 29.03.09 tarixində Milli onkologiya mərkəzinə öskürək, hərarətin yüksəlməsi və tənqəfəslik şikayətləri ilə müraciət etmişdir. Anamnezindən: 2 aya yaxın bir dövrdə öskürək və tənqəfəslik qeyd edir. Son 2 həftədə xəstədə qanhayırma olduğundan sahə həkiminə müraciət etmişdir. Müayinələr zamanı: döş qəfəsi orqanlarının kompyüter tomoqrafiyasında sol qabırğa-fəqərə küncündə, sol ağciyərin VI seqmentinə uyğun qeyri-bərabər konturlu patoloji törəmə aşkarlanır. Ağciyər Xəstəlikləri Mərkəzində edilən bronxoskopiya müayinəsində sol VI seqmentar bronxu-

nun endofit şişi müəyyən edilmişdir. Buna görə müayinə və müalicə olunmaq üçün MOM göndərilmişdir. MOM müayinələr zamanı: döş qəfəsi orqanlarının kompyuter tomoqrafiyasında sol qabırğa-fəqərə küncündə, sol ağciyərin VI seqmentinə uyğun qeyri-bərabər konturlu patoloji törəmə.



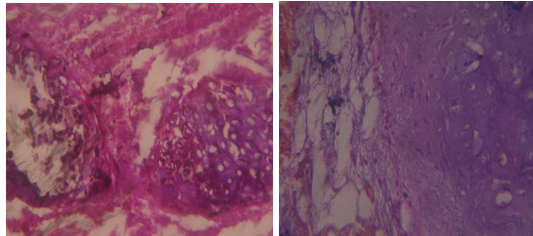
Şək.1. Döş qəfəsi orqanlarının kompyuter tomoqrafik müayinəsində izlənən patoloji görüntü

Rentgenoloji olaraq: rentgenoloji görüntülər sol ağciyərin aşağı payının mərkəzi xərcəngi kimi qiymətləndirilir. Bronxoskopik olaraq: sol aşağı pay bronxunun bədxassəli şişinə şübhə. Şişdən götürülən biopstatın morfoloji müayinəsi №7857-61/09 proliferativ respirator epitel qırıntıları, fibrozlu stroma, ocaqlı limfo-leykositar infiltratı aşkar etmişdir. CEA onkomarker 8,3nq/ml (normada <4 nq/ml). Müayinələr əsasında xəstəyə qoyulan sol ağciyərin aşağı payının mərkəzi xərcəngi diaqnozu ilə 8.04.09 tarixində soltərəfli aşağı lobektomiya cərrahi əməliyyatı icra olunur. İntraoperasion olaraq VI seqmentar bronx mənfəzindən doğan ağ-bozumtul şiş kütləsi (şək.2) palpator olaraq ağciyər kökündə kiçik bir şiş kütləsi kimi əllənir.



Şək.2. Əməliyyat zamanı bronxdaxili izlənən şişin foto şəkili

Əməliyyatdan sonrakı dövr fəsadsız keçmiş, yaralar birincili sağalmış və tikişlər 10-cu sutkalarda sökülmüşdür. Çıxarılan preparatın 17.04.2009 tarixli №8967-72/09 sayılı morfoloji müayinəsi ağciyərin endobronxial formalı hamartomasını verifikasiya etmişdir (şək.3).



Şək.3. Histogörüntünün foto şəkili

Disseksiya edilmiş limfa düyünlərində reaktiv hiperplaziya aşkarlanmışdır. Hazırda xəstə izlənilir, rentgenoloji olaraq əməliyyatdan sonrakı dövrdə reabilitasiya vaxtına uyğun plevral dəyişikliklər izlənməkdədir. Xəstəliyin residivi təyin olunmur.

ƏDƏBİYYAT

1. Bateson E. – Cancer, 1973, v.31, p.1458-1467;
2. Borro J., Moya J., Botella J. et al. – Scand. J Thor. Cardiovasc. Surg., 1989, v.23, p.285-287;
3. Cosio B., Villena V., Echave-Sustaete J. et al. – Chest, 2002, v.122, №1, p.202-205;
4. Gjevre J., Myers J., Prakash U. - Mayo Clin. Proc., 1996, v.71, p.14-20;
5. Fudge T., Ochsner J., Mills N. – Ann. Thorac. Surg., 1980, v.30, p.36-39;
6. Hansen C., Holtveg H., Francis D. et al. – Thorac. Cardiovasc. Surg., 1992, v.104, p.674-678;
7. Kiryu T., Kawaguchi S., Matsui E. et al. - Cancer, 1999, v.85, №12, p.2557-2561;
8. Rodriguez F., Aubry M., Tazelaar H. et al. – Am. J Surg. Pathol., 2007, v.31, №12, p.1844-1853;
9. Salminen U. – Eur. J Cardiothorac. Surg., 1990, v.4, №1, p.15-18;
10. Somshakar Ganti, Richard Milyon, Les Davidson et al. - J of Cardiothorac. Surgery, 2006, v.1, p.1-19;
11. Tomashefski Jr. – Am. J. Surg. Pathol., 1982, v.6, p.531-540;
12. Valverde K., Henderson M., Smith C. - J Pediatr. Hematol. Onc., 2001, v.23, №8, p.519-524;
13. Van den Bosch J., Wagenaar S., Corrin B. et al. – Thorax, 1987, v.42, p.790-793.

АНТИТЕЛА К АНТИГЕНАМ РАЗЛИЧНЫХ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

С.А.Курбанова, М.К.Мамедов

Азербайджанский медицинский университет, Национальный центр онкологии, г.Баку

После доказательства иммунозависимой природы ревматоидного артрита (РА) вирусы стали рассматриваться как потенциальные инициаторы "перестройки" иммунологической реактивности на иммунопатологический лад, "запускающие" каскад иммунологических реакций, обуславливающих в итоге развитие РА [2,3,8].

При этом, согласно мнению целого ряда исследователей, к инициации развития РА, обусловленного таким механизмом, скорее всего, могут быть причастны вирусы, обладающие способностью не только индуцировать развитие аутоиммунных реакций, но и длительно персистировать в организме [10].

В качестве таковых в литературе, чаще всего, рассматривают онкогенные ДНК-содержащие вирусы из семейств Herpesviridae и Herpadnaviridae, и РНК-содержащие вирусы, представители семейств Retroviridae и Flaviviridae [9].

Именно изложенные выше обстоятельства привлекли наше внимание и побудили нас осуществить серологическое обследование группы больных РА с целью определения широты распространения среди них специфических маркеров инфицирования некоторыми из упомянутых вирусов и, в частности, вирусами гепатита В (HBV), гепатита С (HCV), простого герпеса 1 и 2 типов (HSV), цитомегалии (CMV), Эпштейна-Барр (EBV) и Т-лимфотропными вирусами человека 1 и 2 типов (HTLV).

Ранее нами были представлены результаты серологического обследования группы больных РА на наличие у них серологических маркеров (специфических антител) указанными выше вирусами [4,5,6].

Настоящее сообщение суммирует те результаты названного исследования, которые отражают особенности распределения среди больных РА репродуктивных инфекций, обусловленных как отдельными вирусами, так и их ассоциацией у этих больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Было серологически обследовано 202 больных с подтвержденным диагнозом РА, выставленным по критериям Американской ассоциации ревматологов [11], в возрасте от 20 до 66 лет (из них было 164 женщины и 38 мужчин), а также контрольная группа лиц, сформированная из 200 здоровых лиц, однократно сдавших кровь в качестве безвозмездных доноров.

Все серологические исследования были осуществлены с помощью твердофазного иммуноферментного метода, воспроизводимого с использованием соответствующих коммерческих диагностических наборов реагентов. Учет результатов иммуноферментной реакции осуществляли с помощью автоматического вертикального фотометра "StatFax" (США).

В исследованных сыворотках осуществляли поиск поверхностного антигена HBV (HBsAg) и антител к сердцевинному антигену HBV (anti-HBc), а также суммарных (total) антител к антигенам HTLV-1/2 (anti-HTLV), HSV (anti-HSV), CMV (anti-CMV), EBV (anti-EBV). Сыворотки, в которых были выявлены anti-HSV, anti-CMV и anti-EBV, повторно исследовали на наличие в них соответствующих антител, относящихся к классу IgM и являющихся серологическими маркерами репродукции названных выше герпетических вирусов.

Полученные результаты математически обрабатывали традиционным методом вариационной статистики, используя известные формулы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Основные результаты проведенного нами серологического исследования представлены в таблице 1.

Сравнив частоту выявления специфических маркеров инфицирования HBV, HCV и HTLV у больных РА и здоровых лиц, не трудно прийти к заключению о том, что частоты обнаружения HBsAg, anti-HCV и anti-HTLV у больных РА не имели статистически значимого отличия от аналогичных показателей у здоровых лиц [1,13,14].

Эти факты не позволяли утверждать, что инфицированность HBV, HCV и HTLV больных РА была выше инфицированности этими же вирусами здоровых лиц. Соответственно, не было оснований говорить о вероятной роли этих вирусов в этиопатогенезе РА.

Аналогичную картину выявило сопоставление частоты выявления суммарных антител к HSV и CMV - статистически устойчивое различие между частотами выявления этих антител у

Таблица 1. Частота обнаружения серологических маркеров инфицирования HBV, HCV, HSV, CMV, EBV и HTLV-1/2 у больных ревматоидным артритом и здоровых лиц

Выявлены	Больные РА (n=202)	Здоровые лица (n=200)	P
anti-HBc	8,4±2,0%	8,0±1,9%	> 0,05
anti-HCV	5,0±1,5%	3,5±1,3%	> 0,05
anti-HTLV	1,0±0,7%	0,5±0,5%	> 0,05
anti-HSV-1/2	93,6±1,7%	89,0±2,2%	> 0,05
anti-HSV-IgM	62,4±3,4%	7,5±1,9%	< 0,001
anti-CMV	72,8±3,1%	64,0±3,4%	> 0,05
anti-CMV-IgM	6,9±1,8%	1,5±0,9%	> 0,05
anti-EBV	88,1±2,2%	77,5±3,0%	< 0,05
anti-EBV-IgM	30,1±3,2%	2,5±1,1%	< 0,01

больных РА и здоровых лиц отсутствовало. Такое различие выявилось только при сравнении частоты выявления anti-EBV - у больных РА они выявились чаще, чем у здоровых лиц [7].

В то же время, сравнив частоту выявления у больных РА и здоровых лиц антител класса IgM к трем вирусам из семейства герпес-вирусов (HSV, CMV и EBV), мы обнаружили, что такие антитела ко всем трем вирусам у больных РА обнаруживались значительно чаще, чем у здоровых лиц. Так, anti-HSV-IgM, anti-CMV-IgM и anti-EBV-IgM выявились у больных РА чаще, чем у здоровых лиц в 4, 6 и 12 раз, соответственно.

Вместе с тем, необходимо отметить, что, судя по полученным данным, у части больных РА были выявлены репродуктивные инфекции, вызванные не одним, а двумя и даже тремя герпетическими вирусами, как показано в таблице 2.

Таблица 2. Частота выявления маркеров репродукции HSV, CMV и EBV (соответствующих IgM-антител) у больных ревматоидным артритом

Выявленные маркеры репродукции	Число больных
Только anti-HSV	80 (39,6%)
Только anti-EBV	23 (11,4%)
Только anti-CMV	3 (1,5%)
anti-HSV и anti-EBV	35 (17,3%)
anti-HSV и anti-CMV	8 (4,0%)
anti-CMV и anti-EBV	2 (1,0%)
anti-HSV, anti-CMV и anti-EBV	1 (0,5%)
Не выявлены	50 (24,7%)
Всего	202 (100,0%)

Данный факт мы восприняли как указание на то, что среди герпетических инфекций у больных РА наиболее часто в репродуктивной форме протекали инфекции, вызванные HSV и EBV.

Поэтому мы приняли во внимание частоту выявления репродуктивных форм двух наиболее распространенных среди больных РА герпетических инфекций: HSV-инфекции и EBV-инфекции. Среди обследованных нами больных РА в репликативной форме, чаще всего, протекали моноинфекция, вызванная HSV (у 39,6% больных), моноинфекция, вызванная EBV (у 11,4% больных), и смешанная инфекция, вызванная HSV и EBV (у 17,3% больных) [6].

Очевидно, что трактовка причин более высокой частоты репродуктивных HSV- и EBV-инфекций у больных РА не могла быть однозначной и требовала учета ряда преобладающих обстоятельств.

С одной стороны, данный факт можно было бы трактовать как проявление высокой перmissивности больных РА в отношении указанных инфекций, обусловленной тем, что они, будучи своеобразными биологическими маркерами иммунокомпрометации, у лиц с транзиторной и, особенно, персистирующей иммунологической недостаточностью чаще протекают в репродуктивной форме. Такая трактовка отводит этим инфекциям роль вторичной, присоединившейся к РА патологии, а не первопричины этого заболевания [12].

С другой стороны, можно было полагать, что эти инфекции являются первичными - HSV и EBV, обладая способностью индуцировать развитие иммунопатологических процессов, в принципе, способны инициировать иммуноопосредованное повреждение соединительной ткани суставов и, в том числе, лежащее в основе патогенеза РА [8].

Во всяком случае, представленные выше рассуждения дали нам формальное основание для вывода о том, что среди герпетических инфекций, наиболее вероятно связанных с этиопатогенезом РА, ведущее место, скорее всего, принадлежит либо одной из этих инфекций, либо смешанной инфекции, вызванной HSV и EBV. В то же время, придя к этому выводу, мы в полной мере отдавали себе отчет, что приведенных выше данных явно недостаточно для окончательного заключения о решающей роли данных инфекций в этиологии РА.

Очевидно, что окончательное решение рассматриваемого вопроса, наверняка, потребует дальнейших исследований с использованием современных методов лабораторной диагностики. Вместе с тем, при осуществлении этих исследований не должно упускаться из виду, что вирусы могут быть лишь одним из нескольких факторов, участвующих в многоступенчатом процессе развития РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абасов Э.Ш., Курбанова С.А., Мамедов М.К. – Биомедицина, 2007, №3, с.33-34;
2. Горячев Д.В., Егорова О.Н., Балабанова Р.М. - Терапевтический архив, 2001, №2, с.72-78;
3. Курбанова С.А. - Современные достижения азерб. медицины, 2006, №2, с.52-54;
4. Курбанова С.М. - Мат-лы научно-практ. конф., посвящ. 80-летию со дня рожд. проф. А.Т.Аббасова. Баку, 2008, с.40-41;
5. Курбанова С.А., Мамедов М.К. - Georgian medical news (Tbilisi-NY), 2009, №1, с.65-67;
6. Курбанова С.А., Абасов Э.Ш., Мамедов М.К. - Биомедицина, 2007, №4, с.40-41;
7. Курбанова С.А., Абасов Э.Ш., Мамедов М.К. - Современные достижения азерб. медицины, 2008, №1, с.156-159;
8. Мамедов М.К., Курбанова С.А. - Там же, 2008, №2, с.174-181;
9. Медицинская вирусология /Под ред. Д.К.Львова. М.:МИА, 2008, 656с.;
10. Петров А.В., Дударь Л.В., Малый К.Д. – Терапевтический архив, 2004, №5, с.5-11;
11. Arnett F., Edworthy S., Bloch D. et al. - Arth.& Rheum., 1988, v.31, p.315-324;
12. Firestein G.- Nature, 2003, v.423, p.356-361;
13. Kurbanova S., Mamedov M. - Azerb. J. Oncology & Hematology, 2008, №1, p.114;
14. Mamedov M., Dadashova A., Kadyrova A. et al. - In: Science without borders. Innsbruck, 2009, p.8-13.

Summary

ANTIBODIES TO ANTIGENS OF DIFFERENT ONCOGENIC VIRUSES AMONG RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

S.Kurbanova, M.Mamedov

It was carried out serologic examination of 202 rheumatoid arthritis (RA) patients and 200 healthy persons (HP) for detecting of antibodies to antigens of hepatitis B and C viruses (anti-HBc and anti-HCV), human T-cell lymphotropic viruses 1/2 (anti-HTLV), herpes simplex virus (anti-HSV), cytomegalovirus (anti-CMV) and Epstein-Barr virus (anti-EBV).

It was demonstrated that detecting frequencies of anti-HBc, anti-HCV and anti-HTLV and total anti-HSV and anti-CMV among RA patients and HP were practical equal only but anti-EBV were detected more often among RA patients than among HP. In the same time IgM-antibodies to HSV, CMV and EBV were detected more often among RA patients than among HP.

BACTERIOLOGICAL EXAMINATION OF INFLAMMATIVE PURULENT PROCESSES AMONG PATIENTS WITH TUMORS OF HEAD AND NECK

The aim of this assay was determination of character of pathogenic microflora of upper respiratory ways at patients with malignant tumors localised in head and neck area.

38 patients with malignant tumors staying at the general oncology department of National centre of oncology underwent bacteriological examination. In all cases the examinations were initiated with increasing of body temperature or occurring of signs of bacterial intoxication (in some cases patients undergone surgical operation had suppuration in wounds).

Mucous discharge from tracheostomic tubes, sputum and other contents of low respiratorial tract had been used as a material for examination. Investigations were performed with usage of traditional bacteriological mediums. Pathogenicity of isolated bacteria was determined with registration of hemolytic, fibrinolytic and lecithinase activities only.

Identification of isolated bacteria demonstrated following: material from all patients contained Staphylococcus ssp. 42,3% patients were infected by Streptococcus ssp, 23,0% - Pneumococcus, 15,4% - E.coli, 11,5% - Pseudomonas, 7,7% - Proteus and 23,0% - Candida ssp.

It must be noted Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa and E.coli were isolated only at patients undergone surgical operations. Among 26 cultures of Staphylococcus 19 belonged Staph. aureus and 5 belong Staph.epidermidis. 2 cultures were low pathogenic. All 11 culture of Streptococcus belonged Strep.hemolytic and had pathogenic activity.

Thus data obtained demonstrated that main part of bacteria isolated from above mentioned groups of patients was presented with pathogenic coccus microflora.

V.T.MAMEDOV, N.A.GULIYEV
National center of oncology, Baku

MÜHAZİRƏLƏR – LECTURES – ЛЕКЦИИ

О ПРИЧИНАХ НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Злокачественная опухоль (ЗО) обладает способностью модулировать развиваемый организмом иммунологический ответ в форме, с одной стороны, активации естественных киллерных клеток (ЕКК) – главных эффекторных иммуноцитов естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР), а с другой стороны, формирования клонов цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), прекомитированных к антигенам ЗО и отражающих функционирование приобретенного (адаптивного) противоопухолевого иммунитета (ПОИ).

Однако, обусловленная опухолью модуляция иммунной системы лишь в определенной степени и лишь на протяжении ограниченного промежутка времени препятствует росту ЗО и ее распространению по организму и в итоге не обеспечивает эффективную деструкцию всех опухолевых клеток (ОК) и не приводит к исчезновению ЗО. Именно из-за этого функционирование иммунологически обусловленной противоопухолевой защиты (ПОЗ) не обеспечивает реально значимой защиты от опухолевого роста и, как правило, не приводит к "самоизлечению" онкологических больных.

Сегодня известно, что ограниченность способности иммунной системы обеспечивать высокую эффективность ПОЗ и протективный ответ против ЗО обусловлены тремя, неравноценными по значению, группами механизмов.

В основе первой группы механизмов лежит очень высокая скорость пролиферации ОК, которая значительно превосходит таковую у клеток иммунной системы.

Поскольку в основе любого типа иммунного ответа (в том числе, реакций ЕПР и ПОИ) лежит пролиферация иммуноцитов, в такой ситуации пролиферативный потенциал иммунной системы (число клеток которой в итоге ограничено) не способен обеспечить формирование достаточно эффективного "барьера" быстро пролиферирующим клеткам ЗО. При этом, по мере увеличения массы ОК в организме перманентные "усилия" иммунной системы противостоять росту ЗО приводят к истощению ее клеточного ресурса.

Вторая группа механизмов связана со способностью ЗО активно преодолевать или ослаблять защитные барьеры, формируемые иммунной системой, а также "уклоняться" (ускользать) от действия ее эффекторных факторов. Эта способность ЗО в литературе именуется "иммунологической резистентностью ЗО" или "иммунологической толерантностью ЗО" (ИТ).

Третья группа механизмов связана со способностью ЗО индуцировать развитие в организме системной или общей иммунодепрессии, в условиях которой формируемый факторами как ЕПР, так и ПОИ "суммарный" эффекторный ответ на ЗО заметно ослабляется.

Такое ослабление иммунного ответа значительно облегчает реализацию механизмов первой группы.

Все упоминавшиеся механизмы дополняют и усиливают друг друга - в итоге клетки ЗО либо оказываются вне зоны действия эффекторных факторов ЕПР и ПОИ, либо "защищаются" от их воздействия.

Необходимо отметить, что реализация механизмов первой и второй групп начинается с самых первых этапов существования ОК в организме, когда в нем появляются единичные ОК и формируется их относительно малочисленный клон. Действие же механизмов третьей группы становится существенным на более поздних этапах опухолевого процесса, когда число ОК в организме достаточно велико.

При этом, действие всех этих механизмов, приводящее к фактической несостоятельности реакций ЕПР и ПОИ против ЗО, продолжается вплоть до развития функционального истощения иммунной системы.

В настоящей лекции мы кратко охарактеризуем механизмы второй и третьей группы, что позволит понять основные причины низкой эффективности ПОЗ организма.

О МЕХАНИЗМАХ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЗО. Одной из этих причин является способность ЗО активно преодолевать или ослаблять защитные барьеры, формируемые иммунной системой, а также "уклоняться" (ускользать) от воздействия ее эффекторных факторов.

Указанную способность ЗО можно было бы назвать термином "иммунологическое уклонение", однако, для ее обозначения в литературе намного чаще используются термины "иммунологическая резистентность ЗО" или "иммунологическая толерантность ЗО" (использование последнего позволяет избежать возможной путаницы с понятием "иммунологическая резистентность организма").

Считается, что именно данное свойство ЗО предопределяет тот факт, что функционирование иммунной системы, как таковой, обеспечивает элиминацию ОК и, соответственно, "самоизлечение" ЗО лишь казуистически редко.

Чтобы понять, что иммунологическая толерантность ЗО обусловлена не столько слабостью иммунной системы, сколько наличием у ОК набора определенных биологических свойств, не трудно достаточно принять во внимание лишь одно обстоятельство. Эффекторы как ЕПР, так и ППИ способны достаточно эффективно распознавать ОК. Очевидно, что в этих условиях формирование и развитие ЗО, сформированной лишь одним клоном клеток, возможно лишь при селекции чрезвычайно редких вариантов ОК, обладающих специальными механизмами преодоления иммунного контроля.

В настоящем сообщении мы попытались рассмотреть природу этого феномена и кратко охарактеризовать лежащие в его основе молекулярно-биохимические механизмы.

Прежде всего, следует подчеркнуть, что ограниченность способности иммунной системы обеспечивать высокую эффективность противоопухолевой защиты обусловлена двумя неравноценными по значению группами механизмов.

Первая группа этих механизмов связана со способностью ЗО индуцировать развитие в организме системной или общей иммунодепрессии, в условиях которой формируемый факторами как ЕПР, так и ППИ итоговый эффекторный ответ на ОК заметно ослабляется.

Такое ослабление иммунного ответа значительно облегчает реализацию механизмов второй группы.

В основе второй группы механизмов лежат проявления тех биологических свойств ОК, которые позволяют им: а) активно противостоять направленному на них воздействию эффекторов иммунной системы, точнее "выдерживать" губительное для них действие эффекторных факторов ЕПР и ППИ; б) "ускользать" из-под контроля иммунологического "надзора" и/или в) значительно ослаблять действие на себя иммунных факторов противоопухолевой защиты. Комплекс именно этих свойств и составляет содержание категории "иммунологическая толерантность ЗО" (ИТ).

Если системная иммунодепрессия проявляется только на внеклеточном уровне, то ИТ малигнизированных клеток реализуется на двух уровнях их защиты от эффекторов иммунной системы: внеклеточном (региональном) и мембранно-клеточном. Поэтому принято различать две группы механизмов, обеспечивающих ИТ - внеклеточные и клеточные (или мембранные).

Учитывая, что каждый из упомянутых в таблице механизмов ИТ достаточно важен и заслуживает отдельного рассмотрения, ниже мы кратко охарактеризуем эти механизмы, действующие на указанные выше два уровня.

М е м б р а н н ы е механизмы. Формирование и развитие ЗО невозможно без участия механизмов ИТ на уровне цитоплазматических мембран ОК. Сегодня идентифицировано 5 таких механизмов, причем, первые три из них обусловлены "защитными" изменениями поверхностных структур самих ОК, а два последних - со способностью ОК воздействовать на иммунциты.

1. Ограниченность репертуара антигенов ОК. Она обеспечивает антигенную "невывразительность" ОК, препятствующую их полноценному распознаванию иммунцитатами. Существенно, что "плохая" распознаваемость ОК не является разновидностью дисфункции иммунной системы, а представляет собой лишь особое свойство самих ОК.

Оно обусловлено нарушением экспрессии на поверхности ОК антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I и II классов, а также костимулирующих молекул на дендритных клетках и несостоятельности антигенраспознающего рецептора Т-хелперных лимфоцитов. Иными словами, благодаря этому свойству, ЗО (точнее ОК) лишаются антигенов, которые могли бы играть протективную роль.

Дефицит экспрессии указанных антигенов сохраняет существенное значение лишь на начальных этапах опухолевого роста, когда в организме только появляются единичные ОК и формируется их относительно малочисленный клон. На более поздних этапах неопластического процесса несостоятельность реакций ЕПР и ППИ против ЗО становится следствием других процессов и свойств ОК, которые ниже мы также отметим.

2. Десентизация мембранных рецепторов ОК. Это свойство реализуется за счет способности ОК "освободиться" от тех мембранных рецепторов, которые обеспечивают их чувствительность к регуляторным молекулам (цитокинам), осуществляющим внешний контроль пролиферации и/или апоптоза. В ОК активно функционируют механизмы так называемого шеддинга - "сбрасывания" компонентов рецепторов во внеклеточное пространство, приводящего к утрате чувствительности к внешним регуляторно-контролирующим сигналам.

Рецепторы ингибиторов пролиферации и индукторов апоптоза - гликопротеиновые комплексы – ганглиозиды, связанные с белками дисульфидными связями. В силу особенностей метаболизма в ОК и, в частности, более высокого содержания в них глутатиона, дисульфидные связи в этих рецепторах восстанавливаются, что ведет к разобщению субъединиц рецепторов и их структурной дезорганизации и изменению функциональных характеристик.

Удаляемые, при этом, ганглиозиды с поверхности ОК в их микроокружении активно связываются с активированными иммунцитатами и оказывают угнетающее влияние на их функциональную активность, т. е. шеддинг обеспечивает ИТ, которая дополняется иммунодепрессивным действием "сбрасываемых" с цитомембраны ганглиозидов.

3. Экранирование антигенных детерминант цитомембраны. Оно осуществляется путем связывания мембранных антигенов (распознаваемых антитаблами и ЦТЛ) и молекулярных структур (распознаваемых ЕКК) с другими молекулами. Это препятствует иммунологическому распознаванию антигенов и структур соответствующими иммунцитатами и блокированию как ЕПР, так и ППИ.

В роли экранирующих молекул могут выступать специфические антитабела, а также белки теплового шока (БТШ), антитабела к которым обычно не вырабатываются.

БТШ способны защитить ЗО от действия эффекторов ЕПР и ППИ, действуя не только внеклеточно, но и при внутриклеточной локализации: БТШ подавляет цитолитическое действие фактора некроза опухоли альфа (ФНО) на ОК и ослабляет обусловленное его проапоптотическое действие на ОК.

4. Контактная инактивация иммунцитатов. Известно, что ОК могут подавлять цитотоксическую активность ЕКК и ЦТЛ, а также нейтрализовать цитотоксические вещества, продуцируемые ими в микроокружении ОК и, тем самым, защищаться от их воздействия.

Типичными проявлениями реализации данного механизма ИТ могут считаться способность ОК, благодаря высокой активности в них каталазы, противостоять разрушительному действию перекиси водорода, а также немедленно секретировать простогландин E2 (PGE2S) при контакте с активированными иммунцитатами.

Цитотоксическое действие на ОК со стороны макрофагов, нейтрофилов и дендритных клеток реализуется посредством именно перекиси водорода - разрушая ее ОК, защищаются от действия этих клеток. Быстрая продукция же этими клетками PGE2S обеспечивает их инактивирующее действие в отношении ЕКК.

Способность ОК разрушать перекись водорода и быстро вырабатывать PGE2, обычно коррелирующая со степенью злокачественности ОК, обусловлена формированием их особого метаболического фенотипа, который возникает в результате отбора в процессе опухолевой прогрессии. Появление ОК с таким фенотипом резко снижает эффективность воздействия на них упомянутых выше иммунцитатов, что в ито-

ге суммируется с прочими негативными воздействиями на иммунную систему, приводящими к общей иммунодепрессии.

5. Контактная индукция апоптоза иммуноцитов. ОК способны не только противостоять действию цитотоксических Т-лимфоцитов и ЕКК, но и целенаправленно индуцировать механизмы апоптоза. Подобное действие ОК на иммуноциты осуществляется с помощью белков, один из которых является рецептором активированных клеток иммунной системы - Fas (Apo-1/CD95), а другой представляет его лиганд FasL (CD95L) и экспрессируется на цитоплазматической мембране ОК. При контакте активированного иммуноцита с ОК происходит высокоспецифичное взаимодействие между Fas-лигандом и Fas-рецептором.

Результатом связывания рецептора с лигандом является генерация управляющего сигнала и его последующее движение по внутриклеточной сигнальной коммуникации системы FasL - Fas, ведущее к активации сериновых протеиназ (каспазы 3). Активированная протеолитической модификацией каспаза 3* инициирует протеолитическую модификацию неактивной нуклеазы DFF45/ICAD до активной формы DFF40/CAD*, которая завершает действие сигнала системы FasL - Fas актом межнуклеосомной фрагментации хроматина и гибелью иммуноцита в результате апоптоза.

Воздействие ОК на иммуноциты включает и секрецию растворимой формы Fas-лиганда (sFasL), которая способна ингибировать функциональную активность мембрано-связанного Fas-рецептора CTL- и NK-клеток, вследствие чего снижается эффективность их цитотоксического действия на ОК, экспрессирующая Fas-антиген. Процессы, индуцируемые клетками ЗО с участием различных форм Fas-лиганда и растворимой гаормой Fas-рецептора, эффективно способствуют ее сохранению в иммунологически неблагоприятной среде.

Внеклеточные механизмы. При формировании опухолевой ткани дополнительно к возможностям отдельных ОК добавляются защитные механизмы микроокружения ЗО, отличного по составу внеклеточного матрикса от микроокружения нормальных клеток.

ОК в структуре матрикса нормальной ткани не проявляют злокачественных потенций. Метастазируя в ткань, ОК сохраняют потенции и качества клонообразующих клеток и в новом месте начинают формировать характерный внеклеточный матрикс. В метастазе фактически воспроизводится ситуация материнской ЗО. Внеклеточное микроокружение ОК также выступает как защитный барьер от эффекторов иммунной системы.

Ткань ЗО содержит те же макромолекулярные компоненты, которые присущи внеклеточному матриксу нормальной ткани, однако, количественные и качественные изменения затрагивают, практически, все группы коллагеновых и неколлагеновых белков. Изменение в процессе малигнизации клеточного состава опухолевой ткани и компонентов ее межклеточного матрикса называют реструктуризацией стромы.

В контексте вопроса о внеклеточных механизмах ИТ наибольшее значение имеют те изменения структуры внеклеточного матрикса, которые негативно влияют на функции иммунного надзора в ткани ЗО, способствуя, при этом, опухолевой прогрессии.

В частности, инфильтрацию опухолевой ткани клетками иммунной системы и активность эффекторных молекул ограничивают фибриновый и слизистый барьеры опухолевой ткани. Названные барьеры в сочетании с присущим опухолевой ткани составом белков внеклеточного матрикса и свойствами интерстициальной жидкости крайне негативно сказываются и на функциональной активности инфильтрующих ЗО иммунокомпетентных клеток.

1. Факторы свертывающей системы крови. На поздних стадиях опухолевой прогрессии маскировка ОК от эффекторов иммунной системы в числе прочего обеспечивается наличием барьера из фибрина.

Фибриновые волокна всегда присутствуют в любой опухолевой ткани, что особенно характерно для зоны активной пролиферации ОК. В зоне ЗО мощный фибриновый барьер образуется за счет извращения процессов перманентной стимуляции фибриногенеза и сопутствующего фибринолиза.

Со стороны опухолевых клеток инициирующее воздействие на компоненты свертывающей системы и процесс образования фибрина опосредуется присутствующими в зоне опухоли макрофагами, реакция которых на малигнизированные клетки выражается усилением продукции провоспалительных цитокинов ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и других иммуноактивных молекул.

На поверхности клеток эндотелия и активированных макрофагов провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию тканевого фактора свертывания крови. В очаге опухолевого роста защитная роль фибрина искажается и ОК используют фибриновую сетку как механический барьер от клеток иммунной системы.

Фибрин также повышает устойчивость ОК к химиотерапии. Этому способствуют и продукты гибели нормальных клеток, которые активируют в ОК несколько механизмов ИТ, среди которых: 1) мембранные, обусловленные экспрессией белков суперсемейства АВС-транспортёров, и другие комплексы макромолекул; 2) цитоплазматические, связанные с активацией системы глутатиона, экспрессией металлотионеинов и ряда БТШ и 3) онкогенные, вызванные стимуляцией в этих условиях генетической нестабильности, образованием дефектных антионкогенов и их неактивных РНК-продуктов. К ним относится белок

p53 - один из индукторов гибели клеток в условиях гипоксии и ген VcI-2, продукт которого обладает цитопротекторной активностью.

Фибрин необходим для обеспечения возможностей роста ОК. Его нити формируют тракт перемещения ОК в структуре ткани и одновременно выступают в качестве защитного барьера от цитотоксических клеток иммунной системы. Для ОК фибрин является и основным трофическим материалом - они потребляют фибрин в 10 раз более активно, чем другие белки.

В структуре ткани ЗО фибрин выполняет, кроме того, функцию внеклеточного матрикса, а его нити оказывают стимулирующее действие на фибробласты, присутствие которых в ЗО необходимо для поддержания концентрации потребляемых ОК ростовых факторов и секреции компонентов, входящих в строму опухолевой ткани.

ОК используют фибрин в своих целях благодаря их способности определенным образом контролировать активность фибринолитической компоненты гемостаза - системы плазмин - тканевые ингибиторы - активаторы пламиногена.

Активаторы пламиногена tPA, uPA и плазмин являются внеклеточными протеолитическими ферментами. Из известных тканевых активаторов пламиногена в системе контроля процессов фибринолиза малигнизированных клеток наиболее активно участвует урокиназа. ОК экспрессируют на своей поверхности рецептор для урокиназы.

Ассоциированная с рецептором урокиназа устойчива к инактивирующим воздействиям физиологических биорегуляторов, выполняет функцию цитопротективного фактора для ОК и инициирует реакции фосфорилирования сигнальных белков фокальной адгезии, которые, в свою очередь, контролируют реакции выживаемости ОК и облегчают прохождение митогенного сигнала. Эта форма урокиназы не теряет протеолитической активности, участвует в образовании плазмينا из пламиногена и совместно с ним осуществляет расщепление фибрина в микроокружении ОК.

Фибринолиз в структуре опухолевой ткани сочетается с депрессией этого процесса вне опухолевой ткани. Депрессию процесса фибринолиза вне опухолевой ткани обеспечивают активированные клетками ЗО макрофаги, которые секретируют ингибитор активаторов пламиногена второго типа PAI-2 [20].

Параллельно ОК секретируют ингибитор активатора пламиногена первого типа PAI-1. Синтез этого ингибитора в ОК стимулирует трансформирующий фактор роста TGF-бета, образование латентной формы которого в зоне малигнизации инициируется провоспалительными медиаторами.

В отличие от урокиназы вне зоны ЗО, ассоциированная с рецептором урокиназа нечувствительна к действию ингибиторов PAI-1 и PAI-2. Влияние последних реализуется по отношению к урокиназе, находящейся вне зоны ЗО, и образование плазмينا из плазминов нормальной ткани в сосудах подавляется.

Итогом подобного дифференцированного воздействия ОК на систему фибринолиза является стабилизация фибриногенеза в ближайшем окружении ЗО и образование защитной сетки фибрина на границе нормальной и опухолевой ткани.

2. Значение компонентов слизи. В тканевой структуре ЗО пищеварительного, бронхиального и урогенитального трактов, желчного пузыря и поджелудочной железы функцию защиты ОК от воздействия эффекторов иммунной системы может выполнять слизь и ее основной гликопротеиновый компонент – муцин. Взаимодействуя между собой, молекулы муцина слизи формируют непрерывный сетчатый слой, который является механическим барьером для клеток иммунной системы.

Для гистологической картины характерно распределение макрофагов и лимфоцитов вне структуры опухолевой ткани, на границе барьера из слизи. Его преодолевают лишь молекулы, способные взаимодействовать с олигосахаридными группами муцина, которые в ЗО бедны сиаловыми кислотами и обогащены сульфатами. Подобная особенность структуры секретируемого ОК муцина обеспечивает снижение проницаемости слизистого слоя опухолевой ткани для гуморальных регуляторных молекул.

Из изложенного выше становится ясным, что возможность сохранения ЗО и постоянной опухолевой прогрессии в условиях иммунологически агрессивного окружения организма обеспечивается за счет многоуровневой интеграции ОК в основные гомеостатические процессы организма, которая реализуется за счет эксплуатации ими региональных и системных регуляторных функций цитокинов и гормонов, принимающих участие в контроле пролиферации и апоптоза.

В частности, механизмы ИТ ОК, реализуемые на уровне их цитоплазматической мембраны, направлены на ограничение в ближайшем микроокружении этих клеток регуляторных влияний молекул дистантных взаимодействий и воздействий клеток-эффекторов иммунной системы, но не на отмену их действия.

ОК сохраняют способность направленно и относительно селективно взаимодействовать с цитоклинами, включая и семейство белков ФНО и др. В спектре биологической активности цитокинов при их взаимодействиях с ОК превалирует та составляющая их эффектов, которая способствует реализации потенциалов развития ОК.

Такая способность ОК является следствием приобретаемого ими нового качества, которое проявляется в контроле и использовании иммунной системы и, главное, ЕПР для увеличения потенциала роста ЗО, в том числе посредством факторов и механизмов общей иммунодепрессии.

Неограниченный пролиферативный потенциал клона ОК превышает возможности эквивалентного ответа на ЗО факторов ЕПР, а механизмы инициации ППИ активно нейтрализуются самой ЗО. Иммунодепрессивные возможности опухолевого клона реализуются и за счет проявлений функциональной активности "успешных" ОК, которые секретируют тканеспецифичные и тканенеспецифичные факторы, аналогичные по структуре молекулам, секретируемым пролиферирующими и дифференцирующими нормальными клетками.

Секреция подобных дифференцировочных антигенов малигнизировавшими клетками изменяет характер "провоспалительного ответа" со стороны макрофагов и ЕКК в их микроокружении, а также модулирует их функциональную активность по пути, тождественному инициации процессов регенерации тканей, что предопределяет секрецию соответствующих цитокинов и ростовых факторов.

С другой стороны, постоянная "нагрузка" канцерогенами и онкогенными (а возможно, и неонкогенными) вирусами, а также условия хронического воспалительного процесса иницируют генетическую нестабильность нормальных клеток и обеспечивают повышение вероятности появления трансформированных клеток, нейтрализующих механизмы их рецептор-опосредованного распознавания макрофагами и ЕКК, что также способствует опухолевой прогрессии.

Существенную негативную роль играют локальные тканевые факторы воспалительного очага (клеточные элементы воспаления, фибрин, слизь). Клетки, трансформированные, но не отвечающие фактористикам нового биологического качества, обречены на гибель.

В свою очередь, это дополнительно провоцирует развитие в зоне ЗО воспалительной реакции извращенного типа. При этом, важнейший вклад в обеспечение относительной "безопасности" ОК в организме вносит и реализуемая на нескольких уровнях ИТ этих клеток.

Очевидно, что "комфортное" положение ОК в исходно иммунологически агрессивной среде достигается за счет использования ими комплекса механизмов ИТ и по мере опухолевой прогрессии иммунологическая среда теряет агрессивность по отношению к ЗО.

О СИСТЕМНОЙ ИММУНОДЕПРЕССИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. Общеизвестно, что одной из наиболее существенных особенностей, присущих всем онкологическим заболеваниям, является то, что у абсолютного большинства больных ЗО регулярно выявляются различные по характеру и выраженности расстройства функционирования и в итоге несостоятельности иммунной системы, объединяемые под рубрикой "иммунодепрессия" (ИД).

Не касаясь того факта, что иммунологические расстройства, сами по себе, играют одну из важных ролей в процессе самого возникновения ЗО, важно подчеркнуть, что наличие ИД у онкологических больных имеет исключительно важное клиническое значение.

Последнее предопределяется, по меньшей мере, тремя основными причинами.

Во-первых, рост ЗО и распространение ОК в организме, в первую очередь, ограничивается именно иммунологически обусловленными защитными механизмами: ЕПР, которая за последние десятилетия все чаще именуется "врожденным противоопухолевым иммунитетом" и адаптивным (или приобретенным) ПОИ.

Соответственно, развитие ИД сопровождается ослаблением этих механизмов и в итоге - снижением общей резистентности организма к опухолевому росту (точнее, к появляющимся в организме ОК). В этих условиях процессы роста ЗО и их метастазирования ускоряются, а течение онкологических заболеваний приобретает более агрессивный характер.

Во-вторых, поскольку именно иммунная система обеспечивает организму способность противостоять болезнетворному действию бактерий (и, в том числе, условнопатогенных) и вирусов, наличие ИД у онкологических больных сопровождается снижением резистентности их организма к вторичным инфекциям.

Между тем, именно вторичные (интеркуррентные) инфекции являются одним из наиболее частых и наиболее тяжелых осложнений онкологических заболеваний, не только значительно усугубляющих течение этих заболеваний, но и выступающих в качестве одной из наиболее значимых непосредственных причин гибели данного контингента больных.

И, в-третьих, лишь следуя формальной логике, можно заключить, что имея возможности устранить или, хотя бы ослабить, проявление ИД у онкологических больных, можно будет существенно повысить эффективность лечения данных заболеваний и их осложнений.

Эти обстоятельства не оставляют сомнений в том, что последовательное всестороннее исследование иммунологических аспектов опухолевого роста является одной из важнейших проблем в изучении патогенеза онкологических заболеваний, вообще.

В настоящем сообщении мы попытались в самой общей форме представить существующие ныне взгляды на важнейшие причины развития системной ИД у онкологических больных.

При этом, мы исходили из того, что сегодня можно выделить 3 группы механизмов, обуславливающих формирование ИД у онкологических больных, две из которых обусловлены биохимическими особенностями жизнедеятельности ОК, а третья – антигенными особенностями фенотипа этих клеток и, в частности, появлением у ОК антигенов, не свойственных их нормальным гистогенетическим аналогам.

Приступая к рассмотрению указанных механизмов, прежде всего, отметим, что в основе формирования системной ИД у онкологических больных лежат три характерные особенности ЗО.

Первая из них состоит в способности ЗО утилизировать неадекватно большие количества энергетических и пластических материалов - интенсивно пролиферирующие ОК поглощают огромные количества этих веществ, конкурируя за ассимиляцию последних с нормальными клетками организма. В итоге развивается прогрессирующая дезинтеграция метаболического гомеостаза.

А поскольку функционирование иммунцитов, как и других клеток, происходит на метаболической основе и прямо зависит от протекающих в них и "вокруг" них биохимических процессов, на определенном этапе метаболических расстройств присоединяются иммунологические нарушения, т.е., по существу, системная ИД. Для обозначения ИД, формирующейся по такому механизму, широко используется обобщающий термин "метаболическая иммунодепрессия", который появился в научной литературе в середине 70-х гг. прошлого века.

Вторая особенность ЗО выражается в их способности продуцировать иммуносупрессорные факторы – вещества, угнетающие и/или нарушающие функции клеток иммунной системы - иммунцитов.

Третья особенность - иммунологический атипизм ОК, проявляющийся в существенном изменении антигенных свойств этих клеток. Эти изменения становятся причиной развития целого комплекса процессов, связанных с реакцией иммунной системы не только на ОК, но и клетки иммунной системы.

1. Метаболическая ИД. В общей форме ее можно трактовать как комплекс иммунологических нарушений, развившихся как прямое следствие нарушений метаболического гомеостаза, обусловленных системным действием ЗО. При этом, упомянутые нарушения метаболизма выражаются, в первую очередь, нарушениями процессов катаболизма углеводов и жиров.

Не возвращаясь к известным механизмам реализации системного действия ЗО на организм, лишь отметим, что рост ЗО сопровождается развитием глубоких сдвигов в метаболическом гомеостазе, среди которых наибольшее значение для развития системной ИД имеют 3 фактора: 1) инициируемый глюкокортикоидными гормонами глюконеогенез ведет к распаду белков в лимфоидной ткани, утрачивающей часть присущих ей функций и, в том числе, иммунопоетическую функцию; 2) эндокринные расстройства способны вести к развитию дисфункции иммунцитов; 3) "обкрадывающее" действие ЗО лишает предшественников иммунцитов энергетических и пластических материалов и препятствует их пролиферации и дифференцировке; 4) усиленный катаболизм жиров проявляется в активации их перекисного окисления и развитии эндотоксикоза, в условиях которых функциональная активность иммунцитов, неизбежно, снижается.

Вместе с тем, сегодня известно, что если один из механизмов формирования метаболической ИД у онкологических больных "запускается" особенностями метаболической активности ОК, то второй механизм обусловлен реакцией находящихся в тканях иммунцитов на сам факт появления в ткани малигнизированных клеток. Последняя развивается как стереотипная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышенной интенсивностью продукции провоспалительных цитокинов.

Итак, ключевыми патогенетическими факторами при развитии метаболической ИД следует считать: 1) продукцию иммунитами провоспалительных цитокинов - преимущественно интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО) или "кахектина"; 2) усиление продукции глюкокортикоидных гормонов и 3) изменение содержания в организме метаболитов углеводного и липидного обменов – глюкозы и свободных (неэстерифицированных) жирных кислот.

Само появление малигнизированных клеток вызывает развитие ответной типовой реакции тканевых макрофагов в форме их активации и развитие локального воспаления - эти иммунциты начинают продуцировать провоспалительные цитокины: ИЛ-1 и ФНО.

ИЛ-1, по сравнению с другими цитокинами, отличается наиболее широким спектром биологической активности. Он способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникать в мозг, стимулируя в паравентрикулярном ядре гипоталамуса секрецию кортикотропин-релизинг гормона, который, в свою очередь, повышает продукцию гипофизом адренотропного гормона, инициирующего выброс из коры надпочечников глюкокортикоидных гормонов.

При развертывании острой фазы это ведет к усилению воздействия факторов стресса на все системы и оказывает мощный ингибирующий эффект на экспрессию генов интерлейкинов, что сдерживает активацию иммунной системы.

Негативное действие избытка глюкокортикоидов на иммунную систему проявляется в уменьшении количества циркулирующих Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, которые депонируются в лимфоидной ткани. Особенно значительно воздействие глюкокортикоидов на макрофаги, что ограничивает их способность к фагоцитозу и киллингу ОК.

Повышение продукции глюкокортикоидов усиливается гипогликемическим давлением на систему углеводного гомеостаза.

Весьма существенным процессом, характерным для онкологической патологии, является повышение потребности в глюкозе и у нормальных клеток. Одной из причин является то, что они вынуждены перестраивать свой энергетический обмен на анаэробный лад, в основном, из-за, развивающейся гипоксии.

Клеточная и тканевая гипоксия же у онкологических больных имеет многофакторный генез. Во-первых, кислород-транспортная функция эритроцитов страдает из-за их повреждения цитотоксическими иммунными клетками, "атакующими" опухолевые антигены, адсорбированные мембранами эритроцитов. Во-вторых, ОК секретируют гуморальные факторы, оказывающие депрессивное действие на пролиферацию клеток красного ростка гемопоэза (ингибиторы эритропоэза). В-третьих, ингибиторы эритропоэза и провоспалительные цитокины нарушают процесс дифференцировки предшественников эритроцитов и, в частности, процесс включения в их состав железа.

Конечным результатом этих воздействий оказывается уменьшение количества транспортируемого в ткани кислорода. Развивающаяся гипоксия приводит к увеличению потребления глюкозы нормальными клетками. Ответной реакцией регуляторных систем на гипоксию становится повышение продукции катехоламинов и глюкокортикоидов.

Сочетанное регуляторное воздействие указанных гормонов на метаболизм способствует увеличению в крови содержания свободных жирных кислот и глюкозы, что ухудшает транспортные и реологические свойства крови.

К этому следует добавить разобщающее действие жирных кислот на окислительное фосфорилирование, что приводит к падению уровня продукции АТФ в митохондриях нормальных клеток.

При прогрессировании онкологических заболеваний отмечается ранний и устойчивый прирост концентрации ФНО, который также обеспечивается как минимум двумя аддитивными механизмами. Во-первых, при прогрессии ЗО происходит селекция ОК, обладающих резистентностью к цитотоксическому действию ФНО. Во-вторых, ОК экспрессируют антигены, которые индуцируют повышенную продукцию ФНО.

Регуляторные эффекты ФНО направлены на клетки, практически, всех тканей (рецепторы к ФНО не выявлены только на мембране эритроцитов). Поэтому воздействие ФНО на организм носит системный характер.

ФНО индуцирует синтез белков острой фазы, активирует сторожевую полисистему плазмы крови, подавляет деление гемопоэтических стволовых клеток, что приводит к развитию анемии, лимфопении и формированию значимых субпопуляционных дисбалансов иммунных клеток.

Системное действие на организм ФНО совместно с ИЛ-1 и ИЛ-6 сопровождается развитием продромального синдрома, проявляющегося снижением аппетита, сонливостью, лихорадкой, повышением болевой чувствительности.

ФНО инициирует активность эндокринных желез, что приводит к увеличению уровня АКТГ и гонадотропина и других гуморальных факторов, снижающих функциональную активность иммунных клеток. В более высоких концентрациях ФНО вызывает симптомы септического шока, а также нарастающую кахексию, которая особенно выражена на поздних стадиях опухолевого роста. ФНО индуцирует механизм метаболической ИД и стимулирует липолиз.

По ходу прогрессии ЗО организм все в большей степени использует универсальный вариант реакции – воспалительный тип ответа на ЗО. Смена "стратегии" резко расширяет круг клеток-эффекторов. Их активация сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови, что еще больше усиливает продукцию глюкокортикоидов и перераспределительный дефицит железа.

Таким образом, повышение уровня глюкокортикоидов, сопровождающее ЗО, является аддитивным результатом действия эффекторов иммунной системы и метаболической стимуляции.

Гипогликемическое давление, возникшее в ранний период онкологического заболевания как следствие реакции иммунных клеток на ОК, по мере прогрессии ЗО все больше приобретает структуру "порочного круга", в котором глюкокортикоиды в постоянно возрастающей концентрации становятся ведущим патогенетическим звеном метаболической ИД.

В далеко зашедших случаях, когда масса ЗО достигает критической величины, ОК осуществляют мощный "подсос" глюкозы, предопределяя, тем самым, выраженное гипогликемическое "давление" и последующую стимуляцию продукции глюкокортикоидов и катехоламинов, что дополнительно потенцирует влияние эффекторов иммунной системы на продукцию этих биорегуляторов.

Здесь же отметим, что в условиях усиления катаболизма белков и, особенно, жиров детоксицирующие биохимические системы организма оказываются не в состоянии обезвредить все образующиеся недоокисленные интермедиаты и свободные радикалы - они накапливаются в организме, формируя сдвиги гомеостаза по типу эндотоксикоза.

И, наконец, на определенном этапе роста ЗО начинается некроз ее центральной части из-за недостаточной васкуляризации и оксигенации. Выход в кровь продуктов распада ЗО приводит к усугублению

эндотоксикоза, на фоне которого иммуноциты в еще большей степени утрачивают возможность нормально функционировать.

Поэтому к описанным выше процессам в дальнейшем присоединяются иммунологические нарушения, являющиеся следствием компенсированного эндотоксикоза и, в частности, в результате ацидоза и прямого иммунотоксического воздействия избытка не до конца катаболизированных метаболитов.

2. Продукция опухолью иммуносупрессорных факторов. В первую очередь, надо заметить, что ЗО, создавая в организме дефицит одних метаболитов и дисбаланс между другими метаболитами, способна активно продуцировать различные вещества, а также побуждать к их продукции неопухолевые клетки (как упоминавшиеся выше ИЛ-1 и ФНО, образующиеся макрофагами в ответ на появление ОК).

Вообще, вещества, продуцируемые клетками ЗО, можно условно объединить в 5 групп: 1) продукты метаболизма интенсивно пролиферирующих ОК; 2) продукты распада ОК; 3) некоторые пептиды; 4) "экзотические" гормоны и 5) цитокины и подобные им вещества.

При этом, наибольшее значение в отношении развития системной ИД среди них имеют две последние группы веществ, обладающих высокой биологической активностью, поскольку иммуноциты снабжены рецепторами к большинству цитокинов и к многим гормонам.

Здесь следует заметить, что способность клеток ЗО к выработке пептидных субстанций, оказывающих "адресное" воздействие на иммунную систему, не является уникальной, поскольку секреция иммуноотропных и, в том числе, иммуносупрессорных белковых факторов отмечается при беременности (развитие так называемой физиологической иммуносупрессии), а также при репаративной регенерации. Аналогичные вещества могут вырабатывать и клетки, инфицированные некоторыми вирусами.

Особенностью же секреторной активности ОК является ее неупорядоченность, как в отношении спектра продуцируемых веществ, так и интенсивность их секреции. Отсюда и обычно наблюдаемая амбивалентность, а, порой, и альтернированность и в итоге - непредсказуемость индуцируемых, при этом, эффектов.

Важнейшая роль в формировании системной ИД у онкологических больных играет и способность ОК продуцировать иммуноотропно-регуляторные пептиды - цитокины. Несмотря на то, что некоторые из них (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, GM-CSF и др.) повышают функциональную активность эффекторных иммуноцитов, основную массу продуцируемых цитокинов и биологически активных веществ составляют те субстанции, которые оказывают на иммуноциты ингибирующее влияние и в итоге угнетают защитные иммунные реакции.

Среди них простагландин E₂, ИЛ-10, трансформирующие факторы роста и др. Эти вещества играют важную роль в формировании механизмов, лежащих в основе феномена "ускользания" ОК от защитных реакций противоопухолевой резистентности. Кроме того, установлено, что часть из них способна не только "прямо" подавлять функциональную активность эффекторных иммуноцитов, но и активировать супрессорные иммуноциты, которые, сами по себе, также подавляют активность киллерных иммуноцитов.

Отметим, что уже на ранних стадиях прогрессии ЗО отмечаемый в окружающих тканях прирост концентрации ее метаболитов способен оказывать ощутимое негативное влияние на функционирование иммунной системы и, в частности, на активность цитотоксичности эффекторных иммуноцитов. Одним из проявлений этого является подавляющее влияние рассматриваемых веществ активности Th1-лимфоцитов при сохранении активности Th2-лимфоцитов.

Наиболее раннее супрессорное воздействие клеток опухолевого клона на иммунную систему осуществляется особой группой белков, секреция которых начинается еще на стадии трансформации нормальных клеток и усиливается при последующей малигнизации трансформированных клеток.

Заметим, что многие белки, секретируемые ОК и обладающие иммуносупрессивной активностью, являются специфическими маркерами опухолей (онкомаркерами) и входят в группу лабораторно-диагностических показателей, обычно определяемых у онкологических больных.

Механизмы иммунодепрессивного воздействия пептидов, секретируемых ОК, мы рассмотрим на примере некоторых из онкомаркеров.

Альфа-фетопротеин - онкомаркер, идентифицированный еще в 1963 г., лишь спустя 10 лет был признан обладающим иммуносупрессивной активностью. Оказалось, что последняя реализуется за счет его способности ингибировать синтез ряда цитокинов и подавлять экспрессию Ia-белка на мембране макрофагов - в итоге макрофаги утрачивают способность к образованию комплекса с пептидными фрагментами антигена и теряют способность к презентации антигенов ОК.

Раковый эмбриональный антиген стимулирует продукцию лимфоцитами человека белкового фактора, оказывающего депрессирующее действие на процессы митоген-индуцированной активации лимфоцитов.

Трофобластический бета 1-гликопротеин угнетает функциональную активность нейтрофилов, усиливает генерацию Т-супрессоров, отвечающих на активацию конканавалином-А, и ингибирует синтез иммуноглобулинов различных классов плазмочитами.

Хорионический гонадотропин при ряде онкологических заболеваний определяется в концентрациях, при которых он *in vivo* угнетает продукцию ИЛ-2 и уменьшает его эффекты и снижает активность ферментов, обеспечивающих супероксидный взрыв в фагоцитах.

Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), вырабатываемый трансформированными клетками, ингибирует миграцию макрофагов, снижает активность НК-клеток, угнетает активацию нейтрофилов, фагоцитоз и лизис внутриклеточных паразитов.

В механизмах реализации иммуносупрессорного действия белков ОК можно выделить два ключевых компонента системной ИД: 1) прямое ингибирующее воздействие факторов любой природы на функциональную активность эффекторных иммунцитов и 2) опосредованное иммуносупрессорное влияние путем стимуляции клеток, функционально ориентированных на супрессию.

Системная ИД начинает проявляться при трансформации первичного опухолевого зачатка в опухолевый клон. Опухолевая прогрессия имеет морфологический эквивалент; наиболее существенным фактором оказываются масса первичного опухолевого узла и количество малигнизированных клеток. Считается, что критическая масса первичного опухолевого узла не превышает 1 г - в этом случае его размер составляет в диаметре 1-2 мм, а количество клеток - около 1 млрд.

Условия жизнедеятельности малигнизированных клеток первичного опухолевого узла сопряжены с ограничением поступления питательных веществ путем диффузии, сдерживающим действием ближайшего клеточного микроокружения и негативным влиянием эффекторных механизмов иммунной системы.

Сочетание этих условий приводит к тому, что высокая митотическая активность одних ОК находится в равновесии со скоростью апоптотической гибели других ОК. Подобная относительно стабильная биологическая ситуация может сохраняться многие годы, не создавая никаких проблем для организма ("дремлющие опухоли").

Однако, наибольшая опасность связана именно с тем обстоятельством, что малигнизированные клетки, формирующие первичную ЗО, уже являются носителями биологических характеристик, которые способствовали преодолению воздействия эффекторов ЕПР и инициировали молекулярные механизмы такого противодействия, а в последующем и поддерживают иммунную резистентность ЗО - комплекса ее биологических свойств, обеспечивающих им способность противостоять защитному действию ЕПР и противоопухолевого иммунитета.

3. Индукция аутоиммуноагрессивных реакций. Трансформация и малигнизация нормальных клеток всегда сопровождается изменением состава мембранных рецепторов и тканевых антигенов, детерминруемых системой гистосовместимости. В результате изменяются и антигенные свойства этих клеток.

В частности, на поверхности ОК могут появиться "новые", ранее отсутствовавшие, антигены (антигенное усложнение). Может происходить уменьшение или полное исчезновение антигенов, присущих нормальным клеткам (антигенное упрощение), появление антигенов, свойственных эмбриональным клеткам, в форме своеобразной "антигенной инволюции" (антигенная реверсия), или же появление у ОК нормальных антигенов, присущих для негомологичных тканей особи данного биологического вида (антигенная дивергенция).

К этому надо добавить и то, что изменившие свой фенотип и, в частности, структуру мембранных рецепторов ОК обретают нетипичные для них антигенные (аутоантигенные) свойства. С другой стороны, к появлению в межклеточном пространстве разнообразных аутоантигенов приводит и дезинтеграция опухолевой и близлежащих тканей. Эти процессы инициируют выработку против них антител, взаимодействие которых с ОК и продуктами их распада предопределяет развитие в организме аутоиммунных реакций и формирование предрасположенности к иммунопатологическим процессам.

Продукты аутоиммунных реакций, как известно, могут оказывать на иммунциты как прямое, так и опосредованными ими нарушениями микроциркуляции в тканях-мишенях, альтерирующее воздействие, приводя к их дисфункции.

Кроме того, аутоиммунные реакции инициируют поликлональную модуляцию гуморального иммунитета и синтез аутоантител к ОК и, тем самым, "запускают" комплекс аутоиммуноагрессивных процессов, не только повреждающих иммунциты, но и, как известно, способных отрицательно воздействовать на механизмы нейроэндокринной регуляции на уровне всего организма. Некоторые исследователи рассматривают совокупность этих процессов в качестве самостоятельного механизма, называя его "иммунопатологическим" компонентом развития системной ИД.

Охарактеризовав все три группы ведущих механизмов формирования системной ИД у онкологических больных, отметим, что точно оценить вклад каждого из них в развитие итоговых проявлений этих расстройств достаточно сложно.

В то же время, известно, что на ранних этапах развития опухолевого процесса наиболее важным из них является механизм, связанный с продукцией клетками ЗО иммуносупрессивных веществ - этот механизм инициирует развитие самых первых сдвигов в функционировании иммунной системы.

Почти одновременно с ним включается и механизм, связанный с индукцией аутоиммуноагрессивных реакций, направленных против клеточных элементов иммунной системы. Его "включение" происходит начиная с момента первых изменений антигенных характеристик малигнизирующих клеток.

Появление же первых признаков метаболической ИД по времени совпадает с периодами активной пролиферации ОК. Нарастание же выраженности этих признаков происходит параллельно с увеличением числа ОК как в самой ЗО, так и в ее метастазах.

Нет необходимости подчеркивать, что результаты действия всех трех механизмов могут не только суммироваться, но и потенцироваться, в конечном итоге, приводя к широким по спектру проявлений и значительным по выраженности иммунологическим расстройствам. Эти расстройства прогрессируют по мере развития ЗО и ее метастазов. Конечным результатом становится мобилизация всех резервов иммунной системы и ее "перенапряжение", завершающееся срывом ее нормального функционирования.

Существенно, что, несмотря на разнообразие нозологических форм онкологических заболеваний, динамика накопления изменений в структуре и функциональной активности элементов иммунной системы отличается относительно однотипным характером. Данный факт указывает на сходство патогенетических механизмов и биохимических процессов, лежащих в основе развития общей иммунодепрессии.

Имеющийся фактический материал однозначно свидетельствует о том, что в процессе формирования такой ИД повреждаются факторы, имеющие прямое отношение как к противоопухолевой, так и противoinфекционной защите организма. И как следствие этого, с одной стороны, в организме формируются условия, "облегчающие" прогрессию ЗО и способствующие развитию разнообразных инфекционных осложнений онкологических заболеваний.

И, наконец, нельзя не отметить, что в формирование ИД у онкологических больных весьма ощутимый вклад может вносить сопутствующая патология и противоопухолевое лечение. Однако, их роль в качестве иммунодепрессивных факторов требует специального рассмотрения и может быть охарактеризована лишь в специально посвященной этому вопросу лекции.

XRONIKA – CHRONICLE – ХРОНИКА

БЕСЦЕННЫЙ ПОДАРОК АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Н.А.Бахшалиева

Национальный центр онкологии, г.Баку

17 сентября 2009 г. Президент Азербайджанской Республики Ильхам Гейдар оглы Алиев посетил Национальный центр онкологии и лично принял участие в церемонии торжественной сдачи в эксплуатацию нового хирургического корпуса нашего Центра.

Это событие ознаменовало первый этап претворения в жизнь инициативы общенационального лидера азербайджанского народа Гейдара Алиева о создании в Баку современного и оснащенного по мировым стандартам Центра онкологии.

Еще будучи первым заместителем Председателя Совета министров бывшего СССР, он сумел добиться признания целесообразности сооружения в г.Баку новых корпусов для Республиканского онкологического научного центра. Согласно утвержденному плану, после завершения их строительства и оснащения, Онкологический центр в г.Баку должен был стать одним из крупнейших онкологических учреждений бывшего Советского Союза, способным обеспечить онкологической помощью население всех закавказских республик.

В 1986 г. было начато строительство современного клинического корпуса, а через год был выстроен и сдан в эксплуатацию новый экспериментально-лабораторный корпус. К 1991 г. было завершено возведение двух из трех клинических корпусов центра.

Однако, в связи с распадом СССР строительство этих зданий было приостановлено, а сложное экономическое положение молодого государства - Азербайджанской Республики и война в Нагорном Карабахе не позволили продолжить это строительство.

Лишь возвращение Г.А.Алиева к руководству страной позволило вернуться к рассмотрению данного вопроса - приняв во внимание все возрастающее значение онкологии и важную роль в ее развитии Онкологического научного центра, в 1995 г. решением Правительства страны он был переименован и обрел статус Национального центра онкологии.

К сожалению, Г.А.Алиеву при жизни не довелось увидеть претворения в жизнь своих планов в отношении превращения национальной онкологической службы в мощную отрасль медицины, располагающую своим головным учреждением, разместившимся в новых современных зданиях.

К счастью, новое руководство нашей страны в лице ее Президента, господина Ильхама Алиева, твердо придерживающегося политической линии, начертанной нашим общенациональным лидером, сочло необходимым и изыскало средства для строительства нового современного 7-этажного здания для Национального центра онкологии.

01 июня 2006 г. Президент Азербайджанской Республики И.Г.Алиев лично прибыл в Национальный центр онкологии и принял участие в закладке фундамента нового здания для нашего Центра и заложил в него памятную капсулу. На этой церемонии в своем выступлении перед коллективом сотрудников Центра он поздравил всех присутствующих с началом строительства, заверил участников церемонии в том, что по завершении строительства этот корпус будет оснащен медицинским оборудованием, соответствующим всем мировым стандартам, и подчеркнул, что правительство страны и впредь будет оказывать всестороннюю поддержку онкологии и предпринимать все необходимые меры по оказанию социальной помощи онкологическим больным.

Действительно, менее чем через год после этого события был издан Указ Президента Азербайджанской Республики о том, что все расходы по обеспечению онкологических больных государство полностью берет на себя. Не это ли яркое проявление заботы руководства страны о своих гражданах, оказавшихся во власти тяжелой болезни и нуждающихся в помощи.

Сегодня на территории нашего Центра уже возвышается удивительно красивое современное здание, в котором разместились все подразделения хирургического профиля и вспомогательные службы. Это здание оснащено самым современным медицинским оборудованием.

Однако, работы по сооружению новых корпусов Центра продолжаются - уже в ближайшее время должно завершиться сооружение нового радиологического корпуса. Интенсивно ведется работа и по строительству корпуса для отделения детской онкологии и реконструкции старого корпуса, который вскоре обретет новую жизнь.

И сегодня мы убеждены, что нам доведется стать свидетелями полной реализации еще одной мечты нашего общенационального лидера Г.Алиева, отдавшего всю свою жизнь заботе об азербайджанском народе и благосостоянию своей страны.

"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 (re-daksiya heyətinin sifarişi ilə) dərc olunur. Redaktora məktublar ancaq ingilis dilində qəbul edilir və resenziya olunmur: onların məzmununa məsuliyyəti bütövlükdə müəllif özü daşıyır.

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

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

2. İfadə dəqiq, uzun girişlərsiz və təkrarlırsız olmalıdır. Mətni giriş və işin məqsədi, material və metodlar, nəticələr və müzakirə, xülasə və ədəbiyyat siyahısı rubrikalarına bölmək məsləhətdir. Ədəbiyyata istinadlar mətnə ədəbiyyat siyahısındakı verilən rəqəmlərə uyğun ərəb rəqəmləri ilə kvadrat mötərizədə verilir. Bütün ixtisar və şərhlər mətnə girdə mötərizədə verilir. Formullar ya çap, ya da əlyazma şəklində olmalıdır.

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

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

4. Redaksiya heyətinə əlyazmanın 2 nüsxəsi, kompyuter disketi (material Windows operasi-on sistemində **Times New Roman** şrifti ilə - rus və ingilis və ancaq **Times Latin** - azərbaycan variantları üçün; şriftin ölçüləri: mətn üçün 11, ədəbiyyat üçün - 9) və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. Ayrı vərəqdə azərbaycan və ya rus dilində yazılmış iş üçün - ingilis dilində qısa xülasə və ingilis dilində yazılmış iş üçün - azərbaycan və rus dillərində işin adı və müəlliflərin soyadı göstərilir. Redaksiya heyətinə göndərilən əlyazma bütün müəlliflər tərəfindən imzalan-malıdır.

5. Ayrı vərəqdə verilən bütün müəlliflərin adı, atasının adı və soyadı, elmi dərəcələri və elmi adları, vəzifələri barədə məlumat redaksiyaya təqdim edilən məqaləyə əlavə olunmalıdır. Burada dəqiq ünvan və müəlliflərin biri ilə əlaqə saxlamaq üçün onun telefon nömrəsi də göstə-rilməlidir.

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

Əlyazma AZ 1012, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş., H.Zərdabi küçəsi, 79B, Milli onkolo-giya mərkəzi, "Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı"nın məsul katibi Baxşəliyeva Nəzifə Ağali qızına göndərilməlidir.

Jurnalın əldə edilməsi məsələləri barədə göstərilən ünvana müraciət və (99412) 5304152 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 повторов. Рекомендуется в тексте выделять рубрики: введение и цель работы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение и литература. Ссылки на цитируемую литературу в тексте даются в виде арабских цифр (в квадратных скобках), соответствующих номерам источников в указателе литературы. Все сокращения и пояснения в тексте даются в круглых скобках. Формулы должны быть либо полностью напечатаны, либо полностью вписаны от руки.

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

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

4. В адрес редколлегии высылаются экземпляры рукописей, компьютерные дискеты с материалами (набранными в операционной системе Windows, шрифт **Times New Roman** - для русского 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. Г.Зардаби, 79В, 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) 5304152.

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

İSMALLAR - REVIEWS - ОБЗОРЫ

Повышение заболеваемости злокачественными опухолями как издержки научно-технического и социально-экономического прогресса Д.А.Алиев, М.К.Мамедов, Ф.А.Марданлы	3
--	---

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR-ORIGINAL ARTICLES-ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Quba-Xaçmaz iqtisadi regionunda qida borusu xərcənginin epidemiologiyası С.Ə.Əliyev, А.Р.Əbdürrəhimov, F.Ə.Mərdanlı, Ə.Ə.Abdullayev	9
Наш опыт стентирования пищевода при опухолевой обструкции Э.И.Ибрагимов, Н.Р.Зейналова, А.Р.Гаджиев	11
Qirtlaq xərcənginə görə larinqektomiya olunmuş xəstələrdə səs funksiyasının reabilitasiyası üsulları N.M.Əmirəliyev, E.H.İsayeva	16
К сравнительной оценке кортикоплеврального рака легкого и злокачественной мезотелиомы плевры Г.А.Ализаде, Ф.Д.Насирова, З.Д.Насирова	18
Рак желудка: распространенность и современные принципы оперативного лечения Д.А.Алиев, А.Р.Алиев, Р.С.Зейналов	21
Лечение местнораспространенного колоректального рака А.Р.Алиев, Ш.Р.Искендерова, М.Ч.Велибекова	27
Реакции и осложнения лучевой терапии у больных местнораспространенным раком прямой кишки при комбинированном методе лечения Н.Г.Кулиева	30
Опыт применения препарата Фортранс для подготовки толстой кишки к колоноскопии А.Р.Гаджиев, А.Х.Керимов, Э.И.Ибрагимов, Н.Р.Зейналова	35
Основы топографо-анатомической и клинической классификации опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны А.А.Абдуллаев, Н.А.Аскеров	39
Повышение эффективности лапароскопической нефрэктомии при раке почки О.Э.Луцевич, Э.А.Галлямов, Э.В.Камилов	44
Проблемы высокодозной интерферонотерапии больных неходжкинскими лимфомами и миеломной болезнью: побочные эффекты и переносимость М.К.Мамедов, О.Ф.Фараджев, А.Ю.Алиев, Р.А.Гусейнова	50
Böyük beta-talassemiyalı xəstələrdə osteoporozun biokimyəvi markörlərinin tədqiqi Ş.S.Qafarova, Ç.D.Əsədov, A.B.Nasıyev	53
Диагностика и лечение анемии при гипотиреозе А.Б.Гаджиев, С.М.Халилова	57
Endoskopik retroqrad xolangio-pankreatografiya müayinə və müalicə metodunda iynə-uclu papillotomun istifadəsinin vacibliyi K.Yusif-zadə, G.Əsgərova	60
Особенности распространения и значение инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких Н.Р.Рзаева	62
Влияние низких и "малых" доз ионизирующей радиации на показатели неспецифической иммунологически обусловленной резистентности Г.М.Мамедов	67

Изменение показателей врожденного иммунитета мышей на фоне развития персистентной субклинической вирусной инфекции М.К.Мамедов, А.А.Гулиева, С.В.Ожерелков	71
Влияние пищевого поведения населения на уровень заболеваемости артериальной гипертонии А.А.Агаев	74
Социальный и семейный статусы как факторы риска формирования сердечно-сосудистой заболеваемости М.К.Мустафаев	77
QISA MƏ'LUMATLAR – BRIEF COMMUNICATIONS – КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ	
Ağciyər hamartomasi Ə.A.Soltanov, E.O.Həmzəyev, R.A.Yunusov, A.Q.Hətəmov, V.A.Əli-zadə, Ş.Ş.Osmanov	81
Антитела к антигенам различных онкогенных вирусов у больных ревматоидным артритом С.А.Курбанова, М.К.Мамедов	83
REDAKTORA MƏKTUBLAR – LETTERS TO EDITOR – ПИСЬМА РЕДАКТОРУ	
Bacteriological examination of inflamative purulent processes among patients with tumors of head and neck V.T.Mamedov, N.A.Guliyev	86
MÜHAZİRƏLƏR – LECTURES – ЛЕКЦИИ	
О причинах низкой эффективности иммунологически обусловленной противоопухолевой защиты организма М.К.Мамедов	86
XRONİKA – CHRONICLE – ХРОНИКА	
Бесценный подарок азербайджанской онкологии Н.А.Бахшалиева	96
Правила оформления рукописей	98