

Возможности противоопухолевого лечения больных раком грудной железы, инфицированных вирусом гепатита С

Д.А. Алиев, М.К. Мамедов, С.Э. Рагимзаде, Т.Н. Мамедова

Национальный центр онкологии, г. Баку

Цель исследования: анализ результатов, позволяющих составить мнение о значении у больных раком грудной железы (РГЖ) разных субклинических форм течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС).

Материалы и методы. Было проведено три клинико-лабораторных наблюдения, в которых исследовали влияние ВГС-инфекции на частоту и выраженность осложнений, возникающих после использования различных методов противоопухолевого лечения. В первом из них изучали влияние инфекции на осложнения хирургических операций (ХО), во втором – влияние инфекции на возникающие после лучевой терапии (ЛТ) лучевые реакции, а в третьем – ее влияние на побочные токсические эффекты химиотерапии (ХТ).

Результаты. Было выявлено, что инаппарантная форма инфекции практически не влияла на осложнения ХО и побочные негативные эффекты как ЛТ, так и ХТ. В то же время наличие гиперферментемической формы этой инфекции сопровождалось повышением частоты регистрации осложнений и побочных эффектов всех методов лечения этих больных.

Заключение. Инфицированным вирусом гепатита С больным, не имеющим признаков субклинической дисфункции печени, можно выполнять хирургические операции и назначать лучевую или химиотерапию практически без ограничений, поскольку риск развития всех этих проявлений у них не отличается от такового у неинфицированных больных.

Ключевые слова: гепатит С, рак грудной железы.

Сегодня интеркуррентные заболевания, часто выявляемые у онкологических больных (ОБ), считаются одним из важных факторов, лимитирующих дальнейшее увеличение эффективности противоопухолевой терапии. Поэтому современная доктрина клинической онкологии придает важное значение лечению и профилактике сопутствующей патологии и, как минимум, ослаблению возможного влияния этой патологии на организм ОБ и течение онкологических заболеваний [1].

Среди интеркуррентных вирусных инфекций, регулярно отмечаемых у ОБ, ведущие места принадлежат лишь герпетическим инфекциям и инфекциям, вызванным вирусами трансфузионных гепатитов [2]. В 80-е годы XX века среди ОБ часто выявляли инфекцию, вызванную вирусом гепатита В (ГВ), причем наличие у пациентов клинически манифестного ГВ в то время считалось противопоказанием для проведения данным ОБ какого-либо лечения – хирургических операций (ХО), лучевой терапии (ЛТ) или химиотерапии (ХТ).

Обнаружение же ГВ в процессе лечения побуждало прервать противоопухолевую терапию [3].

Однако последующее изучение особенностей развития инфекции, вызванной вирусом ГВ (ВГВ) показало,

что у ОБ эта инфекция нередко протекает в формах, которые обычно не препятствуют проведению лечения и лишь в части случаев может реально ограничить возможности его проведения [4, 5]. Сегодня частота выявления ВГВ-инфекции среди ОБ во многих странах постепенно снижается, а среди госпитализированных ОБ часто выявляется инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), ныне считающаяся одной из самых распространенных в мире вирусных инфекций [6].

В силу сходства патогенеза этих гепатотропных инфекций допускалось, что ВГС-инфекция, так же как и ВГВ-инфекция, может играть роль фактора, ограничивающего возможности противоопухолевой терапии. Заметим, что начавшееся в 90-х годах XX века изучение ВГС-инфекции среди ОБ, показало, что ее наличие в определенных ситуациях действительно способно играть отмеченную выше роль [5]. Вместе с тем выяснилось, что эта инфекция у ОБ протекает преимущественно в субклинических формах, а вопросы о способности таких форм инфекции затруднять проведение ОБ противоопухолевой терапии оставались без ответа.

Учитывая эти обстоятельства, были проведены клинико-лабораторные исследования, результаты которых позволили оценить значение часто регистрируемых среди больных раком грудной железы (РГЖ) бессимптомных форм ВГС-инфекции в роли факторов, способных ограничивать возможности проведения инфицированным ВГС больным РГЖ как ХО, так и лучевой терапии (ЛТ), и химиотерапии (ХТ).

Цель исследования: анализ результатов, позволяющих составить мнение о значении у больных РГЖ разных субклинических форм течения ВГС-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено три клинико-лабораторных наблюдения, в которых исследовали влияние ВГС-инфекции на частоту и выраженность осложнений, возникающих после использования различных методов противоопухолевого лечения. В первом из них изучали влияние инфекции на осложнения ХО, во втором – влияние инфекции на возникающие после ЛТ лучевые реакции, а в третьем – ее влияние на побочные токсические эффекты ХТ. Развитие репродуктивной ВГС-инфекции у больных РГЖ подтверждалось выявлением в их крови вирусной РНК.

В исследование были включены больные РГЖ с двумя формами течения ВГС-инфекции: с инаппарантной формой (ИНФ) и гиперферментемической формой (ГФФ). При ИНФ инфекции активность аланин-аминотрансферазы (АлАТ) и концентрация билирубина в крови оставались нормальными, а при ГФФ инфекции отмечалось умеренное повышение в крови лишь активности АлАТ [7]. При этом повышение активности АлАТ считали лабораторным признаком наличия у больных субклинической дисфункции печени (СДП) [8].

Кроме того, в этих исследованиях присутствовала контрольная группа, в которую вошли неинфицированные больные РГЖ. Ни у одной из больных не отмечались какие-либо клинические или инструментальные признаки развития гепатита и не выявились специфические маркеры инфицирования ВГВ.

При формировании групп больных мы стремились к тому, чтобы они были близкими по составу в отношении возраста и состояния овариальной функции.

В первом наблюдении участвовали 12 больных РГЖ с ИНФ инфекции, 10 больных с ГФФ инфекции и 20 больных контрольной группы. Были оценены характер влияния стандартной ХО (радикальной мастэктомии) на частоту важнейших осложнений ХО: объем кровопотери, частоту и длительность послеоперационной лимфорей, а также на характер заживления операционной раны.

Во втором наблюдении у 30 больных с ИНФ инфекции, 30 больных с ГФФ инфекции и 50 больных контрольной группы определили частоту и выраженность лучевых реакций, отмеченных после проведения больным предоперационной ЛТ по программе: 2 Гр ежедневно до достижения СОД 50 Гр.

Наличие и выраженность лучевых реакций оценивали через неделю после начала ЛТ. Во внимание принимали лишь типичные общие и наиболее характерные местные проявления таких реакций.

В третье наблюдение были включены 50 больных с ИНФ инфекции, 50 больных с ГФФ инфекции и 50 больных контрольной группы. Было изучено влияние ВГС-инфекции на частоту и выраженность побочных токсических проявлений ХТ, проведенной по стандартной программе АР (доксорубин: 50 мг/м² внутривенно, в 1-й день + паклитаксел: 175–220 мг/м² внутривенно в течение 3 ч). До начала ХТ и в процессе ее проведения в крови пациентов определяли основные клинико-гематологические показатели, а также концентрации креатинина и билирубина, активность «печеночных» ферментов – АлАТ и аспартат-аминотрансферазы (АсАТ). Всем больным после ХТ была проведена и ЭКГ.

Побочные токсические эффекты ХТ оценивали после одного курса лечения на протяжении 2 нед после нее. Оценку этих эффектов осуществляли в соответствии с известными рекомендациями ВОЗ.

Результаты, полученные в наблюдениях, математически обрабатывали с помощью стандартных формул вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первую очередь отметим, что по полученным нами данным, субклинические формы ВГС-инфекции были отмечены у 92,8% ранее обследованных нами больных РГЖ, среди которых ИНФ инфекции выявлена у 49,8% больных, а ГФФ инфекции – у 43,0% пациентов [7].

Остановившись на результатах первого из наблюдений, отметим, что, взвесив использованные в ХО кровоостанавливающие марлевые тампоны, мы оценили средний объем кровопотери во время ХО. Оказалось, что у больных ИНФ инфекции этот показатель мало отличался от такового в контрольной группе неинфицированных больных РГЖ. В то же время у больных с ГФФ инфекции этот показатель более чем на 20% превышал таковой у больных с ИНФ инфекции.

Умеренная лимфорей, оцениваемая по намочанию раневой повязки, через сутки после ХО, выявлялась у 33,3% больных с ИНФ инфекции и у 35,0% больных контрольной группы, в то время как она отмечалась у 60,0% больных с ГФФ инфекции.

Лимфорей на протяжении более недели после ХО была отмечена у 8,3% больных с ИНФ инфекции, у 10,0% больных контрольной группы и у 20,0% пациентов с ГФФ инфекции.

Вместе с тем частота заживления послеоперационной раны первичным натяжением была отмечена у 91,7% больных с ИНФ инфекции, у 95,0% пациентов контрольной группы и у 90,0% больных с ГФФ инфекции. Очевидно, что разница между этими показателями не была статистически существенной.

Судя по этим результатам, влияние ВГС-инфекции на частоту большинства осложнений ХО проявилось лишь у больных с ГФФ инфекции, тогда как у больных ИНФ инфекции эти показатели практически совпадали с таковыми у больных контрольной группы.

Переходя к результатам проведенного нами второго наблюдения отметим, что под лучевыми реакциями мы понимали обратимые и различные по проявлениям патологические процессы, индуцированные ЛТ. По сути мы рассматривали эти реакции как некий аналог побочного токсического действия противоопухолевой ХТ.

Мы сопоставили у наблюдаемых больных частоту регистрации и выраженность общих лучевых реакций (слабость, головная боль, сонливость, потеря аппетита, лейкопения и тромбоцитопения) и наиболее типичных местных лучевых реакций (эритема и лучевой дерматит) у больных РГЖ, получивших курс ЛТ.

Это позволило установить, что спектр проявлений, частота и выраженность лучевых реакций у больных РМЖ с ИНФ инфекции не имела существенных отличий от соответствующих показателей у больных контрольной группы. В то же время у больных РГЖ с ГФФ инфекции спектр отмеченных лучевых реакций оказался шире такового у больных контрольной группы. Кроме того, частота регистрации большинства общих проявлений и всех локальных проявлений лучевых реакций у больных с ГФФ инфекции статистически устойчиво превосходила соответствующие показатели как у больных с ИНФ инфекции, так и у больных контрольной группы.

И хотя число больных, принимавших участие в этом наблюдении, было невелико, отмеченная выше картина позволила нам прийти к заключению о том, что при проведении ЛТ инфицированных ВГС больным РГЖ важнейшим фактором риска развития лучевых реакций оказался факт наличия у них ГФФ ВГС-инфекции. В то же время наличие у больных ИНФ этой же инфекции практически не влияло на частоту и выраженность лучевых реакций и осложнений ЛТ [10].

И наконец, характеризуя результаты третьего наблюдения, отметим, что в процессе его проведения мы ретроспективно сравнили частоту и выраженность традиционно считающихся важнейшими пяти системных типов побочных токсических эффектов ХТ: гематологического, желудочно-кишечного, печеночного, почечного и сердечного.

Такое сравнение показало, что при всех отмеченных выше типах токсичности частота регистрации проявлений побочного действия ХТ среди инфицированных ВГС больных РМЖ с ИНФ инфекции практически не отличалась от таковой среди больных РМЖ контрольной группы. Это позволило предположить, что наличие у больных РМЖ ИНФ инфекции не оказывало обнаруживаемого влияния на побочное действие ХТ.

В то же время оказалось, что частота регистрации некоторых проявлений гастроинтестинальной, печеночной и почечной токсичности среди больных РМЖ с ГФФ инфекции превышала аналогичные показатели, отмеченные среди больных контрольной группы и больных с ИНФ инфекции. В частности, у них чаще отмечались тошнота, диарея, стоматит, повышение активности аминотрансфе-

раз, гипербилирубинемия и гиперкреатинемия. При этом различие между этими показателями сохраняло устойчивый характер в отношении диареи, стоматита и повышения активности АлАТ (в интервале $p < 0,05$) [11].

Оценивая результаты двух последних наблюдений, мы обратили внимание на их определенное сходство. Оно состояло в том, что наличие у больных ИНФ инфекции практически не влияло на спектр, частоту и выраженность как лучевых реакций, так и побочных токсических эффектов ХТ, в то время как наличие ГФФ этой же инфекции повышало частоту регистрации и выраженность этих проявлений [12].

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенных нами клинико-лабораторных наблюдений показали, что наличие у больных раком грудной железы (РГЖ) инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) само по себе не должно рассматриваться в качестве фактора, ограничивающего возможности применения противоопухолевого лечения. Важнейшим фактором, предопределяющим возможные ограничения в использовании лечения, являлась форма течения этой инфекции – если у больных с интапаратной формой инфекции частота и выраженность осложнений хирургических операций (ХО), лучевых реакций после лучевой терапии (ЛТ) и токсических эффектов химиотерапии (ХТ) не отличались от таковых у больных контрольной группы, то у

больных с гиперферментемической формой инфекции эти показатели заметно возрастали.

Это прямо указывало на то, что важнейшим фактором повышения риска развития осложнений ХО и побочных эффектов консервативного лечения является появление у больных с ВГС-инфекцией лабораторных признаков субклинической дисфункции печени (СДП). Поэтому при назначении инфицированным ВГС больным РГЖ того или иного лечения необходимо принимать во внимание форму течения инфекции и в первую очередь наличие или отсутствие у них лабораторных признаков СДП.

Так, инфицированные ВГС больные, не имеющие признаков СДП, могут подвергаться ХО и получать ЛТ или ХТ практически без ограничений, поскольку риск развития всех этих проявлений у них не отличается от такового у неинфицированных больных.

В то же время те инфицированные ВГС больные РГЖ, у которых выявлены признаки СДП, должны рассматриваться как пациенты, у которых риск развития более частых и более выраженных осложнений ХО, лучевых реакций от ЛТ и побочных токсических эффектов ХТ повышен. Поэтому в отношении таких пациентов следует заранее продумать существующие возможности снижения риска развития осложнений и побочных эффектов лечения и использование до начала лечения курса гепатотропной терапии, направленной на восстановление нормального функционального состояния печени.

Можливості протипухлинного лікування хворих на рак грудної залози, інфікованих вірусом гепатиту С

Д.А. Алієв, М.К. Мамедов, С.Е. Рагімзаде, Т.Н. Мамедова

Мета дослідження: аналіз результатів, що дозволяють скласти думку про значення у хворих на рак грудної залози (РГЗ) різних субклінічних форм перебігу інфекції, викликаной вірусом гепатиту С (ВГС).

Матеріали та методи. Було проведено три клініко-лабораторних спостереження, в яких досліджували вплив ВГС-інфекції на частоту і вираженість ускладнень, що виникають після використання різних методів протипухлинного лікування. У першому з них вивчали вплив інфекції на ускладнення хірургічних операцій (ХО), у другому – вплив інфекції на виникаючі після променевої терапії (ПТ) променевої реакції, а в третьому – її вплив на побічні токсичні ефекти хіміотерапії (ХТ).

Результати. Було виявлено, що інтапаратна форма інфекції практично не впливала на ускладнення ХО і побічні негативні ефекти як ПТ, так і ХТ. У той самий час наявність гіперферментемічної форми цієї інфекції супроводжувалася підвищенням частоти реєстрації ускладнень і побічних ефектів усіх методів лікування цих хворих.

Заключення. Інфікованим вірусом гепатиту С хворим, які не мають ознак субклінічної дисфункції печінки, можна проводити хірургічні операції, призначати променеву або хіміотерапію практично без обмежень, оскільки ризик розвитку усіх цих проявів у них не відрізняється від такого у неінфікованих хворих.

Ключові слова: гепатит С, рак грудної залози.

Possibilities of antitumor treatment of breast cancer patients infected with hepatitis C virus

J.A. Aliyev, M.K. Mamedov, S.E. Rahimzadeh, T.N. Mamedova

The objective: analysis of the results, allowing to form an opinion on the significance of different subclinical forms of the infection of the hepatitis C virus (HCV) in patients with breast cancer (BC).

Materials and methods. Three clinico-laboratory observations were conducted, in which the effect of HCV infection on the incidence and severity of complications arising after using various methods of antitumor treatment was examined. In the first of them, the effect of infection on complications of surgical operations (SO) was studied, in the second - the effect of infection on the radiation reactions arising after radiation therapy (RT), and in the third - its effect on the adverse toxic effects of chemotherapy (CT).

Results. It was found that the inapparent form of infection virtually did not effect the complications of CT and adverse side effects of both RT and HT. In the same time, the presence of the hyperfermentemic form of this infection was accompanied by an increase in the frequency of registration of complications and side effects of all methods of treatment of these patients.

The conclusion. Patients, who are infected with the hepatitis C virus, who do not have signs of subclinical liver dysfunction can undergo surgical operations and prescribe radiotherapy or chemotherapy with almost no restrictions, since the risk of developing all these manifestations does not differ from that of uninfected patients.

Key words: hepatitis C, breast cancer.

Сведения об авторах

Джамиль Азиз оглы Алиев – Национальный центр онкологии, AZ1012, г. Баку ул. Г. Зардаби, 79Б; тел.: (+99412) 537-08-11

Мурад Кыяс оглы Мамедов – Национальный центр онкологии, AZ1012, г. Баку ул. Г. Зардаби, 79Б; тел.: (+99412) 537-08-11

Севиндж Эльхан кызы Рагимзаде – Национальный центр онкологии, AZ1012, г. Баку ул. Г. Зардаби, 79Б; тел.: (+99412) 537-08-11

Тунзала Новруз кызы Мамедова – Национальный центр онкологии, AZ1012, г. Баку ул. Г. Зардаби, 79Б; тел.: (+99412) 537-08-11

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И. Успехи клинической онкологии и пути совершенствования методов противоопухолевой терапии / Доклады 8-го конгресса онкологов и радиологов стран СНГ. – Минск, 2016. – С. 3–8.
2. Жуков Н.В. Вирусные инфекции / Инфекции в онкологии. Под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. – М.: Практическая медицина, 2009. – С. 115–123.
3. Клиническая онкология / Под ред. Н.Н. Блохина и Б.Е. Петерсона. – М.: Медицина, 1979. – Т. 1. – 720 с.
4. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. – Баку: Билик, 1993. – 147 с.
5. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Лепков Ф.В. и др. Вирусные инфекции у онкологических больных / Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова. – М.: ООО РЛС, 2004. – С. 888–894.
6. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Мамедова Т.Н. и др. Тенденция к снижению интенсивности циркуляции вируса гепатита В среди онкологических больных // Современные достижения азербайджанской медицины. – 2014. – № 3. – С. 39–42.
7. Зейналов Р.С., Мамедов М.К., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Клинико-патогенетические варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы // Биомедицина. – 2014. – № 4. – С. 15–17.
8. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Субклиническая патология печени у онкологических больных. – Баку: Элм, 2008. – 324 с.
9. Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, способный ограничивать возможности хирургического лечения больных раком молочной железы // Азербайджанский журнал онкологии. – 2017. – № 1. – С. 107–110.
10. Исаев И.Г., Алиева С.А., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. О влиянии субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, на лучевые реакции у больных раком молочной железы // Биомедицина. – 2017. – № 3. – С. 17–20.
11. Мамедова Т.Н., Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р., Мамедов М.К. Влияние инфекции, вызванной вирусом гепатита С на побочные эффекты химиотерапии больных раком молочной железы // Современные достижения азербайджанской медицины. – 2017. – № 3. – С. 30–33.
12. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Исаев И.Г. и др. Субклиническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, ограничивающий возможности консервативного противоопухолевого лечения больных раком молочной железы // Азербайджанский медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С. 25–30.

Статья поступила в редакцию 27.12.17

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

КАК ОСТАНОВИТЬ ПНЕВМОКОКК?

Пневмококк - одна из самых распространенных причин бактериальных инфекций дыхательных путей. Ежегодно около 100 тысяч детей в возрасте до 5 лет болеют пневмококковым менингитом, и во многих случаях это заболевание становится фатальным для них.

Даже после лечения антибиотиками у пациентов могут развиваться хронические неврологические осложнения. Для того, чтобы вызвать менингит, бактерия должна проникнуть из дыхательных путей в кровь, а затем преодолеть гемато-энцефалический барьер, который защищает мозг в том числе и от патогенных микроорганизмов.

До сих пор не было известно, каким образом пневмококку удается проникнуть через эту преграду. Научные сотрудники исследовали ткани мозга умерших от менингита пациентов и выявили, что 90-95% бактерий пневмококка скапливались возле двух рецепторов клеток гематоэнцефалического барьера: PECAM-1 и pIgR.

Блокировка этих рецепторов у мышей с помощью антител оказалась более чем эффективна - у контрольной группы концентрация бактерий в мозгу была в сотни раз выше, чем у особей, которые прошли терапию с применением антител.

Антибиотики также помогали мышам намного лучше, если животным предлагали их в комбинации с антителами. Некоторые мыши полностью излечились в результате такой терапии. Возможно, антитела смогут бороться и с резистентными к антибиотикам бактериями, предотвращая заражение путем блокировки пневмококку доступа в мозг.

Исследование показывает, что использование антител, блокирующих эти рецепторы, может помочь предотвратить развитие пневмококкового менингита.

Статья по итогам научной работы опубликована в The Journal of Experimental Medicine.