

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616-002.828:616.155.392

Н. С. Багирова, О. М. Дронова, М. А. Волкова

ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

НИИ клинической онкологии

Имеется огромное количество исследований, посвященных проблеме грибковых инфекций. Онкологические больные являются основной группой риска развития микозов [6, 9, 17—19], причем особенно выделяются больные гемобластозами [12, 14—16, 21].

За последние два десятилетия частота микозов среди больных гемобластозами существенно увеличилась [9, 10, 22]. В течение последних 10 лет значительно увеличилось число случаев инвазивных грибковых инфекций у больных гемобластозами [17].

Многие микозы остаются нераспознанными при жизни ввиду трудности их диагностики [8, 16, 19].

Г. Bodey и соавт. [9] провели обширный анализ грибковых инфекций, выявленных при 4096 аутопсиях, выполненных в 8 странах. Авторы отмечают большой разброс данных, что объясняется разной тактикой лечения больных, различными подходами к оценке, обобщению полученных данных, разным уровнем оснащения стационаров. Грибковые инфекции в разных странах составили от 3 до 33%. Наиболее часто такие инфекционные осложнения развивались у больных лейкозами, реципиентов костного мозга и несколько реже — у больных с лимфомами (25, 25, 12% соответственно).

При грибковых инфекциях летальность в среднем отмечается в 18% случаев [12]. При гемобластозах летальность вследствие микозов значительно выше, если грибковые инфекции развиваются при нейтропении (73%) [13].

Стратегия профилактики и лечения грибковых инфекций может влиять на общую заболеваемость и смертность больных гемобластозами.

На основании изложенного выше мы поставили перед собой цель: во-первых, выявить динамику частоты грибковых инфекций у больных гемобластозами; во-вторых, выявить особенности частоты развития микозов у больных с различными формами гемобластозов.

Материалы и методы. При проведении микробиологической диагностики мы использовали стандартные микробиологические диагностические приемы [2, 3, 5, 11].

За период с 1985 по 1996 г. нами был произведен посев пато-

CLINICAL INVESTIGATIONS

N. S. Bagirova, O. M. Dronova, M. A. Volkova

CHANGES IN FREQUENCY OF FUNGAL INFECTION IN PATIENTS WITH HEMATOLOGY MALIGNANCY

Research Institute of Clinical Oncology

There is a vast literature on fungal infection. Cancer patients are the main group at risk of mycosis [6, 9, 17-19] with those having hematology malignancies forming a special category [12, 14-16, 21].

There was a considerable rise in frequency of mycosis in patients with hematological cancer over the last two decades [9, 10, 22]. Occurrence of invasive fungal infections in patients with hematology malignancies increased too [17].

Due to difficulty in diagnosis many mycosis cases are not identified. G. Bodey et al. [9] analyzed fungal infections as detected by 4096 autopsies in 8 countries. The authors noted a large variability of data due to different treatment, evaluation, management of data and different equipment used. Fungal infections were 3 to 33% in individual countries. The infection was most frequent in patients with leukemia, bone marrow recipients and somewhat rarer in cases with lymphoma (25, 25, 12%, respectively).

About 18% of the infections were fatal [12]. Lethality due to mycosis in hematology malignancies is higher in patients with neutropenia (73%) [13].

Mycosis prevention and treatment strategies may have effect on overall morbidity and mortality in hematology malignancy patients.

The purpose of this study was to analyze changes in frequency of fungal infection in patients with hematology malignancies and to discover peculiarities of mycosis incidence with respect to hematology malignancy type.

Materials and Methods. Microbiological analysis was performed using routine methodologies [2, 3, 5, 11].

During 1985-1996 we studied cultures from 866 patients managed at the Department of Hematology Malignancy Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, CRC. The patients studied had the following hematology malignancies: lymphosarcoma, Hodgkin's disease (HD), acute leukemia (AL), chronic myeloid leukemia (CML), chronic lymphocytic leukemia (CLL), multiple myeloma (MM).

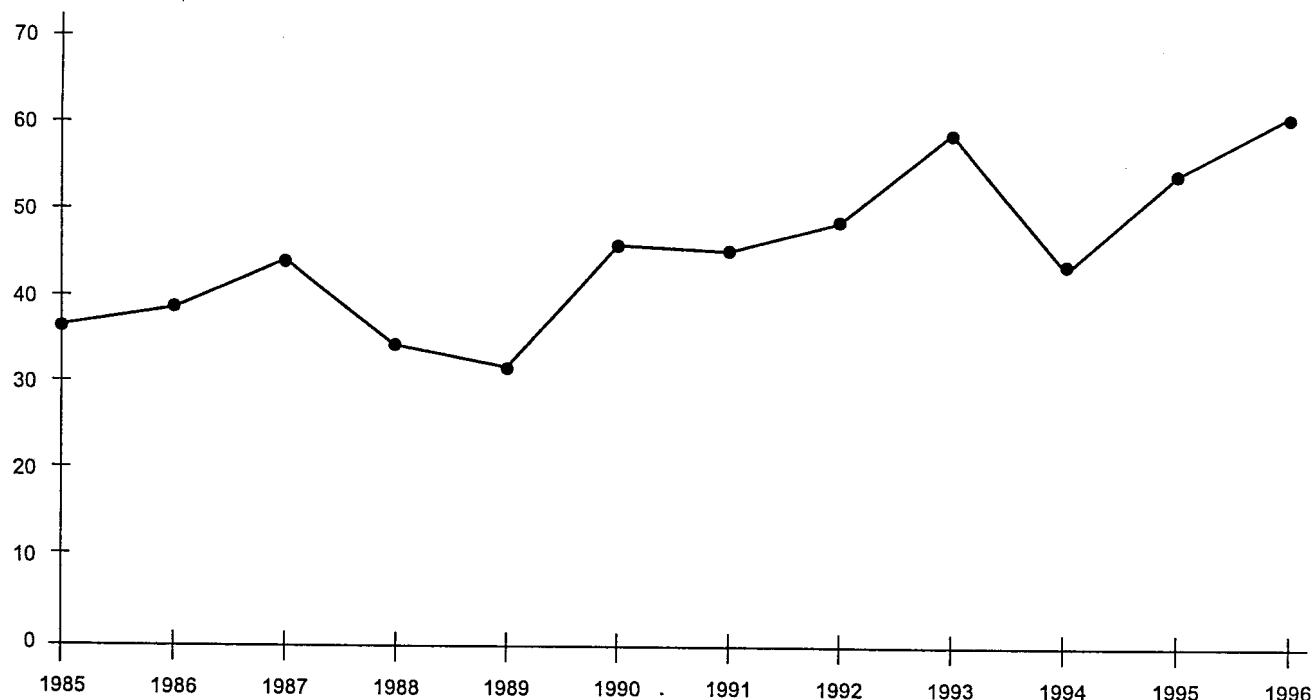


Рис. Динамика частоты микозов у больных гемобластозами на протяжении 1985—1996 гг.

По оси абсцисс — годы наблюдений; по оси ординат — число больных с микозами, в процентах.

Fig. Mycosis incidence in patients with hematology malignancies during 1985-1996.

Numbers on the x axis show years of observation; numbers on the y axis show the number of the patients with mycosis.

логических материалов у 866 больных отделения химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии ОНЦ РАМН со следующими формами гемобластозов: лимфосаркомы, лимфогранулематоз (ЛГМ), острые лейкозы (ОЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ).

Достоверность полученных результатов оценивали по методу Стьюдента. Статистические расчеты производили на персональном компьютере по программе Super Calc4 (tm).

Результаты и обсуждение. Нам удалось проследить динамику частоты микозов у больных гемобластозами на протяжении 12 лет. В связи с развитием инфекционных осложнений производился посев патологических материалов у 866 больных, при этом у 395 больных были выделены грибы. В общей сложности в течение исследуемого периода времени у 45,6% больных были выделены грибы.

Наиболее подверженными развитию грибковых инфекций оказались больные с ЛГМ, при котором грибы высевались достоверно чаще, чем при ОЛ ($p < 0,01$), лимфосаркомах ($p < 0,01$), ХМЛ ($p < 0,001$), ХЛЛ ($p < 0,02$).

В 1985—1989 гг. грибы в среднем высевались у 38,4% больных (табл.) с незначительными колебаниями по годам (рис.). В этот период основной группой больных, у которых наиболее часто высевались различные виды грибов, являлись больные с ЛГМ: достоверно чаще, чем больные с лимфосаркомами ($p < 0,02$), ОЛ ($p < 0,02$) и ХМЛ ($p < 0,01$), что соответствует в наших наблюдениях средним данным по группе в целом.

В 1990 г. отмечается увеличение числа больных с микозами среди всех больных гемобластозами до 46,3%. Показатель сохранялся на этом уровне в течение трех лет (см. рис.). В 1993 г. число больных с грибковыми

Analysis of differences was performed by Student test. Statistical calculations were effected using the SuperCalc4 (tm) computer program.

Results and Discussion. We followed changes in mycosis occurrence in patients with hematology malignancies over 12 years. Of the 866 cultures from the patients with infection 395 contained fungi. Fungi were detected in cultures of 45.6% of the patients under follow-up for 12 years.

Mycosis was most frequent in HD patients, the difference being statistically significant as compared with AL ($p < 0.01$), lymphosarcoma ($p < 0.01$), CML ($p < 0.001$), CLL ($p < 0.02$) cases.

During 1985-1989 fungi were found in cultures from 38.4% of the patients on the average (see the table) with a slight variation in individual years (see the figure). During this period mycosis was discovered in HD patients significantly more frequently than in lymphosarcoma ($p < 0.02$), AL ($p < 0.02$) and CML ($p < 0.01$) cases similarly to the group as a whole.

There was a rise in mycosis occurrence among HD patients up to 46.3%, the rate remaining unchanged for the following three years (see the figure). In 1993 the rate of the patients with fungal infection was 58.8% to reach a 61.4% maximum in 1996. In the nineties the mycosis rate remained high in HD (62.7%), AL (53.3%), lymphosarcoma (51.2%). HD patients had fungal infection significantly more frequently than cases with CML ($p < 0.01$) and CLL ($p < 0.01$).

In the nineties there was a tendency to increase in mycosis rate among patients with MM as compared to the eighties (41.2% against 33.3%, respectively).

Таблица

Table

Динамика и средние показатели частоты микозов у больных с различными формами гемобластозов
Changes in average occurrence of mycosis in patients with hematology malignancies

Форма гемобластоза	1985—1989 гг.			1990—1996 гг.			Оба периода		
	всего больных	в том числе с микозами		всего больных	в том числе с микозами		всего больных	в том числе с микозами	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%
Лимфосаркомы Lymphosarcoma	137	47	34,3 ± 4,1	164	84	51,2 ± 3,9	301	131	43,5 ± 2,9
ЛГМ / HD	117	59	50,4 ± 4,6	110	69	62,7 ± 4,6	227	128	56,4 ± 3,3
ОЛ / AL	126	43	34,1 ± 4,2	122	65	53,3 ± 4,5	248	108	43,6 ± 3,2
ХМЛ / CML	16	3	18,8 ± 10,1	26	8	30,8 ± 9,2	42	11	26,2 ± 6,9
ХЛЛ / CLL	4	2	50,0 ± 28,9	21	6	28,6 ± 10,1	25	8	32,0 ± 9,5
ММ / MM	6	2	33,3 ± 21,1	17	7	41,2 ± 12,3	23	9	39,1 ± 10,4
Итого... Total...	406	156	38,4 ± 2,4	460	239	52,0 ± 2,3	866	395	45,6 ± 1,7
Hematology malignancy	total of cases	No.	%	total of cases	No.	%	total of cases	No.	%
		including those with mycosis			including those with mycosis			including those with mycosis	
	1985-1989			1990-1996			Both periods		

инфекциями увеличилось до 58,8%; особенно высок показатель, зарегистрированный в 1996 г., — 61,4%. В 90-е годы по-прежнему сохраняется высокий уровень развития микозов у больных с ЛГМ (62,7%), ОЛ (53,3%) и лимфосаркомами (51,2%). Больные с ЛГМ достоверно чаще страдают от развития грибковых инфекций, чем больные с ХМЛ ($p < 0,01$) и ХЛЛ ($p < 0,01$).

В 90-е годы по сравнению с 80-ми годами наметилась тенденция к увеличению случаев микозов у больных с ММ (41,2% против 33,3% соответственно). Больные с ММ достоверно чаще имеют грибковые инфекции, чем больные с ХЛЛ ($p < 0,05$).

Из данных таблицы при сравнении двух временных периодов (1985—1989 и 1990—1996 гг.) видно, что при всех формах гемобластозов, за исключением ХЛЛ, случаи микозов участились, но достоверную разницу при этом удалось выявить только при двух формах гемобластозов — у больных с лимфосаркомами ($p < 0,01$) и ОЛ ($p < 0,01$). За 90-е годы по сравнению с 80-ми годами частота микозов у больных с различными формами гемобластозов увеличилась в 1,4 раза ($p < 0,0001$).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что имеется достоверный рост частоты грибковых инфекций у больных гемобластозами, особенно с 1990 г.

Кроме того, нами определены основные формы гемобластозов, при которых частота микозов особенно высока: ЛГМ, ОЛ, лимфосаркомы. Анализ данных также позволил выявить тенденцию к увеличению частоты грибковых инфекций у больных с ММ.

Росту частоты грибковых инфекций способствует, по-видимому, ужесточение режимов противоопухолевой терапии, включающей в себя как агрессивные режимы химиотерапии, так и лучевое воздействие [4, 9, 12], широкое использование антибактериальной терапии с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений [1, 7, 20].

MM patients had mycosis significantly more frequently than patients with CLL ($p < 0.05$).

As seen in the table between 1985-1989 and 1990-1996 there was a rise in mycosis occurrence in all hematology malignancies except CLL, though the difference was statistically significant in lymphosarcoma ($p < 0.01$) and AL ($p < 0.01$). The rise in the mycosis occurrence between the nineties and the eighties was 1.4-fold ($p < 0.0001$).

These findings demonstrate a statistically significant increase in frequency of fungal infection in patients with hematology malignancies, which was most marked during the period beginning from 1990.

The mycosis rate was the highest in HD, AL, lymphosarcoma. There was also a tendency to increase in mycosis frequency in MM.

The rise seems to be due to the use of more aggressive anticancer treatment including chemotherapy and radiotherapy [4, 9, 12], antibacterial therapy for infection prevention and treatment [1, 7, 20].

Taking into account the difficulty of diagnosis of fungal infection, unsatisfactory technical equipment of some hospitals, we hope that these findings will help practitioners to undertake adequate and timely antimicrobial treatment including antifungal drugs in patients with hematology malignancies.

Учитывая трудности в диагностике грибковых инфекций, а также различный уровень технической оснащенности стационаров, мы надеемся, что полученные данные помогут практическому врачу своевременно и правильно выбрать тактику противомикробного лечения, предусматривающую включение и противогрибковых препаратов в схему терапии инфекционных осложнений у больных гемобластозами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бевз Н. Н., Будапова Е. В., Паиков Е. П. и др. //Журн. микробиол. — 1994. — № 4. — С. 22—24.
2. Каишкин П. Н., Лисин В. В. Практическое руководство по медицинской микологии. — Л.; М., 1983.
3. Каишкин П. Н., Шеклаков Н. Д. Руководство по медицинской микологии. — М., 1978.
4. Красноголовец В. Н. Дисбактериоз кишечника. — 2-е изд., перераб. и доп. — М., 1989.
5. Приказ МЗ СССР № 535 от 24.04.85 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
6. Anaissie E., Bodey G., Kantarjian H. et al. //Rev. infect. Dis. — 1989. — Vol. 11, N 3. — P. 369—378.
7. Bergmann O. J., Kilian M., Ellegaard J. //Scand. J. infect. Dis. — 1989. — Vol. 21, N 1. — P. 43—51.
8. Blazquez R., Berenguer J., Sanchez-Carrila C. et al. //Clin. infect. Dis. — 1994. — Vol. 20, N 2. — P. 479—480.
9. Bodey G., Bueltman B., Duguid W. et al. //Eur. J. clin. Microbiol. infect. Dis. — 1992. — Vol. 11. — P. 99—109.
10. Bodey G. P. Fungal infections in cancer patients an overview. — Houston, 1990. — P. 43.
11. Emmons Ch. W. Medical mycology. — Philadelphia, 1977.
12. Garaventa A., Gastagnola E., Manfredini L. et al. //Intern. Sympos. of infections in the immunocompromised host, 9-th. 23—26 June. — Assisi, 1996.

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.33-006.6-089-036.87

А. А. Клименков, С. Н. Неред, Г. И. Губина,
В. И. Болотский

**СОРОКАЛЕТНИЙ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВА РАКА ЖЕЛУДКА**

НИИ клинической онкологии

Период сомнений в целесообразности хирургического лечения рецидива рака желудка миновал достаточно давно, однако необходимость в совершенствовании методик и тактики применяемых при этом повторных вмешательств сохраняется.

Онкологический научный центр РАМН в числе первых начал разрабатывать эту сложную проблему, целенаправленно концентрируя больных рецидивным раком желудка из различных учреждений страны. В результате в ОНЦ и некоторых других учреждениях к началу 80-х годов был накоплен значительный опыт, который позволил выдвинуть ряд положений, имевших принципиально важные последствия для всей желудочной хирургии [1, 2]. Речь идет о рекомендациях формировать при первичной резекции желудка гастроянональный анастомоз не на короткой позадиободочной кишечной петле, как это было принято в большинстве клиник в то время, а на длинной петле, размещенной впередиободочно. Предполагалось, что в этом случае при возникновении рецидива рака снижается риск прорастания опухоли в неудалимые анатомические структуры и уменьшаются технические трудности в процессе оперативного вмешательства. В соответствии с этой

13. Guiot H. F. L., Fibbe W. E., Van't Wout J. W. //Clin. infect. Dis. — 1994. — Vol. 18. — P. 525—532.
14. Koll B. S., Brown A. E. //Hematol. Oncol. clin. North. Am. — 1993. — N 7 (4). — P. 753—769.
15. Martino P. //Clinical Congress News, Cambridge Medical Publications LTD UK. — 1994. — Vol. 6, N 1. — P. 8.
16. Martino P., Girmenia C. //Support Care Cancer. — 1993. — N 1 (5). — P. 240—244.
17. Meunier F. //Am. J. Med. — 1995. — Vol. 99, Suppl. 6A. — P. 60S—67S.
18. Michele Deniau, Ecoho Same, Bessala Marie-Madeleine, Kani E. //Bull. Soc. frans. Mycol. Med. — 1988. — Vol. 17, N 2. — P. 305—308.
19. Mills W., Chopra R., Linch D. C., Goldstone A. H. //Brit. J. Haematol. — 1994. — Vol. 86. — P. 754—760.
20. Sergeti J., Levin S. //Am. J. Med. — 1996. — Vol. 1001, Suppl. 6A. — P. 45S—51S.
21. Sevgi G., Zermine B., Emel U. //Meeting of the Intern. Soc. of Haematology, 13-th. 3—8 September. — Istambyl, 1995. — Vol. 14, Suppl. 1, abstract N 934.
22. Uzun O., Anaissie E. J. //Blood. — 1995. — Vol. 86, N 6. — P. 2063—2072.

Поступила 13.10.97 / Submitted 13.10.97

А. А. Клименков, С. Н. Неред, Г. И. Губина,
В. И. Болотский

**THE 40-YEAR EXPERIENCE OF SURGERY
FOR RECURRENT GASTRIC CANCER**

Research Institute of Clinical Oncology

Reasonability of surgery for recurrent gastric cancer is not doubted at present thought there is still a great need in improvement of methods and procedures of second interventions for this pathology.

The Cancer Research Center RAMS to which patients with recurrent gastric cancer were referred from other centers of the country was one of the first institutions to address this problem. As a result the CRC and some other institutions gained a considerable experience by the early eighties. Basing on this experience some principal developments were made that had very important consequences for gastric surgery [1, 2]. It was recommended to form long-loop gastrojejunal anastomosis in primary gastric resection in front of the colon rather than a short-loop retrocolonic one as was adopted in most clinics at that time. The methodology was expected to reduce the risk of tumor invasion in unresectable anatomic sites and to facilitate further surgical procedures in case of recurrence. In accordance with this concept gastric resections with precolonic long-loop anastomosis were performed since the eighties at the CRC and many other cancer centers. Cases of gastric cancer recurrence occurring after such surgery added