

СОДЕРЖАНИЕ

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 2, 2010 г.

Обзоры

3 *М.К.Мамедов*
Врожденный иммунитет: современная концепция

Оригинальные статьи

10 *И.А.Агаев*
Язык - зеркало организма

12 *Ш.Г.Ибрагимова, А.А.Кадырова, Г.М.Насруллаева*
Изменение цитокинового статуса у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с оппортунистическими заболеваниями

15 *Ф.М.Мамедли*
К вопросу выживаемости энтеровирусов во внешней среде

18 *М.Б.Ырысова, Е.А.Ковшенина, Р.К.Усманов*
Состояние практики безопасности инъекций в организациях здравоохранения г. Бишкек, Кыргызской Республики

20 *А.Р.Алиев*
Лечение местно-распространенного рака желудка

22 *М.А.Раджабов*
К эпидемиологии и экологической характеристике иерсиниозов на территории Азербайджана в период 1982-2008 годы

24 *И.Г.Исаев, Р.С.Зейналов, Н.М.Аскеров, Р.Р.Казиева, З.М.Гасанова*
Результаты лучевой и химиолучевой терапии больных раком носоглотки

29 *С.С.Исмайлова*
Физиология ребенка: теоретические аспекты и информационная гипотеза акселерации

31 *А.Э.Дадашева, М.И.Михайлов*
Потребители инъекционных наркотиков как группа иммунокомпromетированных лиц с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С

История биомедицины

34 *М.К.Мамедов*
Воздействие на неопангиогенез в опухолях: сорокалетний путь от гипотезы до реализации в клинической онкологии

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal, No 2, 2010

Reviews

3 *M.Mamedov*
Innate immunity: modern conception

Original articles

10 *I.Agayev*
Tongue - a mirror of organism

12 *Sh.Ibragimova, A.Kadyrova, G.Nasrullayeva*
Changes in cytokine status at HIV-infected patients with opportunistic infections

15 *F.Mamedlyi*
To an issue of survival rate of enteroviruses in an environment

18 *M.Yrysova, E.Kovshenina, R.Usmanov*
Condition of safety of injections practice in the medical establishments of Bishkek, Kyrgyz Republic

20 *A.Aliyev*
Treatment of locally advanced gastric cancer

22 *M.Radjabov*
To epidemiology and ecological characteristics of yersiniosis on Azerbaijan territory at the period of years 1982-2008

24 *I.Isayev, R.Zeynalov, N.Askarov, R.Kazyev, Z.Gasanova*
Results of radiation and chemoradiation therapy of patients with nasopharyngeal cancer

29 *S.Ismaylova*
Child physiology: theoretical aspects and informational hypothesis of acceleration

31 *A.Dadasheva, M.Mikhailov*
Injected drug abusers as immunocompromised persons group with high risk of parenteral contamination of hepatitis B and C

History of biomedicine

34 *M.Mamedov*
Influence on neoangiogenesis in tumors: a forty-year way from a hypothesis to realization in clinical oncology

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Врожденный иммунитет: современная концепция

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Первые годы нашего века ознаменовались пересмотром прежних, доминировавших на протяжении нескольких десятилетий, взглядов на значение врожденных механизмов иммунологической реактивности и защиты организма от инфекционных заболеваний (ИЗ) и злокачественных опухолей (ЗО) и формированием современной концепции о врожденном иммунитете. Это изменило прежнюю семантическую нагрузку самого термина "врожденный иммунитет" (ВИМ) и создало определенные дидактические сложности в процессе преподавания не только иммунологии, но и микробиологии и патологической физиологии [6].

Данное обстоятельство побудило нас кратко изложить эволюцию представлений о явлениях, ныне трактуемых как проявления ВИМ, рассмотреть основные положения современной концепции о ВИМ и его взаимоотношениях с приобретенным иммунитетом (ПИМ).

Начнем с того, что невосприимчивость многоклеточных организмов к многим инфекционным заболеваниям (ИЗ), обусловленную врожденной способностью этих организмов противостоять патогенному действию бактерий еще в 1903 г И.И.Мечников назвал "естественным иммунитетом". Однако к этому времени было уже ясно, что невосприимчивость к ИЗ (т.е., по существу, иммунитет) может быть сформирована искусственно путем введения вакцин - такой иммунитет назвали "искусственным" (как известно, процесс его индукции со времен Пастера именовали "иммунизацией"). Развитие же методов серотерапии еще в конце XIX в привело к разделению понятия "иммунизация" на "активную" (осуществляемую введением вакцин) и "пассивную" (введение содержащих антитела сывороток), а категории искусственный иммунитет - на "активный" и "пассивный". Иммунитет же, формируемый в результате иммунизации назвали "искусственным", а постинфекционный иммунитет, формирующийся после перенесения ИЗ в естественных условиях стали называть "естественным иммунитетом" [2].

В период господства концепции "антигенов и антител", сложилось представление о том, что невосприимчивость к ИЗ обеспечивается, с одной стороны, антителами (АТ), вырабатываемыми в организме лишь после его контакта с антигенами (АГ) возбудителей ИЗ, а с другой стороны, фагоцитарной активностью макрофагов (МФ) и микрофагов (нейтрофилов)

и развитием воспалительных реакций. Соответственно, было признано существование двух форм иммунитета: гуморального, связанного с выработкой АТ и клеточного, обусловленного фагоцитозом. А поскольку гуморальный иммунитет обеспечивал защиту лишь против конкретных возбудителей ИЗ, его считали "специфическим", в то время как клеточный иммунитет, опосредованный фагоцитозом и направленный против широкого спектра возбудителей ИЗ, рассматривали как "неспецифический".

Учитывая, что специфический иммунитет вырабатывается в постнатальном периоде онтогенеза - он приобретается организмом благодаря появлению АТ после первичного контакта с соответствующими АГ, происходящего как в естественных условиях, так и после вакцинации или введения сывороток, его и стали называть "ПИМ". Соответственно, поскольку способность организмов к фагоцитозу широкого спектра чужеродных биологических объектов носит врожденный характер и проявляется с момента их рождения и не связана с какой-либо иммунизацией, разные исследователи предлагали называть клеточный иммунитет по-разному и, в том числе, используя различные препозитивные термины: "естественный", "конституциональный", "видовой" и "врожденный".

Однако, как уже отмечалось, термин "естественный иммунитет" уже использовался для обозначения другого явления, а под "видовым" иммунитетом понимали невосприимчивость определенных биологических видов к тем или иным ИЗ (к примеру, невосприимчивость человека к некоторым заболеваниям животных). В то же время, "врожденным" иммунитетом называли невосприимчивость новорожденных детей к определенным ИЗ, обусловленную трансплацентарной (и ранней галактогенной, с молозивом) "передачей" плоду от матери "готовых" протективных АТ.

Заметим, что именно такая трактовка "врожденного иммунитета" приведена в руководстве "Основы иммунологии", изданном в 1964 г, а для обозначения врожденных защитных механизмов в подавляющем большинстве издаваемых в то время учебников и руководств по иммунологии и микробиологии широко использовалось словосочетание "неспецифическая естественная резистентность" и его редуцированная форма "естественная резистентность" (ЕР). Иначе говоря, на протяжении более, чем полувекового периода

защитные механизмы, относящиеся к ЕР, объединялись с защитными "барьерами" покровов организма и фактически выносились за пределы основной дефиниции "иммунитета", как такового [4].

К середине 70-х гг XX в выяснилось, что важнейшими "реализаторами" ЕР являются МФ, нейтрофилы, естественные киллерные клетки (ЕКК) и интерфероны, а звеном, связывающим ЕР и ПИМ, являются МФ - презентуя фагоцитированные АГ, они выполняют роль "включателя" процесса продукции АТ. Однако впечатляющие успехи в области изучения ПИМ переместили в центр внимания иммунологов лимфоциты (Бернет предложил назвать их иммуноцитами). В итоге в тот период сложилось ограниченное представление об иммунитете как о совокупности защитных механизмов, морфофизиологическим носителем которых у позвоночных являются только лимфоциты [14, 19].

Это представление доминировало вплоть до конца XX в - в учебниках по иммунологии, изданных даже 5 лет назад можно найти тезис о том, что иммунитет представлен "только и исключительно теми процессами, которые реализуются только с участием лимфоцитов". При этом отличительным признаком реакций, прямо относящихся к иммунной системе (ИС), стало считаться участие в их индукции тех или иных АГ, т.е. иммунологическими были признаны лишь те реакции, которые прямо зависели от АГ. Из этого вытекал вывод о том, что иммунитет, по определению может быть только ПИМ, что "выводило" из числа клеток ИС не только ЕКК (одну из субпопуляций лимфоцитов), но и МФ - важнейшие АГ-презентирующие клетки (АПК), обеспечивающие индукцию синтеза АТ. Более того, независимые от АГ механизмы защиты как от ИЗ, так и от ЗО формально низводились до уровня неспецифических ответных реакций, не имеющих связи с ИС [20, 28].

Соответственно, комплекс обусловленных ЕР и индуцируемых без участия АГ защитных механизмов и прежде именуемый "неспецифическим иммунитетом", рассматривался (вместе с воспалением и защитными "барьерами") под весьма не конкретными рубриками "факторы неспецифической защиты" или "факторы предиммунного (или доиммунного) ответа" или же по-прежнему объединялись под общим названием "естественная неспецифическая резистентность", т.е. по сути, как ЕР [17, 18].

Тем временем, к середине 80-х гг был накоплен факты, указывающие на то, что ЕР к ИЗ и, особенно, к ЗО, имеет самостоятельное и, причем, не менее важное, чем ПИМ защитное значение для организма. Это побудило исследователей окончательно признать, что в основе ЕР лежит комплекс участвующих факторов иммунологических по природе, но АГ-независимых по механизму распознавания. Поэтому, такую ЕР можно считать иммунологически опосредованной и называть ее "иммунологически обусловленной ЕР". Исходя из этого, ранее мы предложили для ее обозначения использовать терминологическую форму "неспеци-

фическая иммунологически обусловленная резистентность" (НИОР), выделяя в ее составе противoinфекционную и противоопухолевую резистентность [5, 10, 26].

При этом, мы учитывали, что известные отличия НИОР от ПИМ, касаются лишь особенностей развития соответствующих реакций, но критериальное отличие НИОР от ПИМ сводится лишь к различным способам распознавания чужеродных биообъектов - если в основе ПИМ лежит распознавание различных АГ, то защитные реакции НИОР "включаются" после распознавания неких структурных элементов указанных объектов, которые, строго говоря, АГ не являются.

Лежащие в основе НИОР механизмы, будучи конститутивными по природе, по смыслу ближе к категории "резистентность", определяемой как способность организма противостоять патогенному воздействию биоагентов, присущей ему уже в момент этого воздействия, т.е. без какой-либо предварительной адаптации к нему.

Категория же "иммунитет", в основе формирования которого лежит "иммунизация" - своеобразный процесс "ознакомления" ИС с определенными АГ и "запоминания" ею этих АГ, по своей сущности ближе к категории "адаптивность", так как АГ-зависимые механизмы защиты, направленно (и не сразу) и в соответствии с инструктивной функцией АГ, формируют защитный иммунный ответ, обеспечивающий организму способность постепенно приспособиться к действию патогенных биоагентов.

Между тем, уже к концу 80-х гг была "расшифрована" природа немалой части тех структурных элементов, наличие которых на патогенных биоагентах и клетках ЗО позволяет осуществляющим НИОР иммуноцитам распознавать их как "чужое". Оказалось, что их функцию выполняют инвариантные (консервативные) в эволюционном отношении молекулярные структуры, присущие одновременно большим систематическим группам микроорганизмов и вирусов, а также комплексы видоизменившихся молекул адгезии, входящих в состав гликокаликса трансформированных клеток.

Такое распознавание осуществляется благодаря наличию на поверхности обеспечивающих НИОР иммуноцитов особых образований, комплементарных упомянутым выше молекулярным структурам патогенов или опухолевых клеток. Еще в 1989-1992 гг американский иммунолог Чарльз Джаневэй назвал эти молекулярные структуры "патоген-ассоциированными молекулярными паттернами" (от англ. - узоры, шаблоны, молекулярные матрицы), а распознающие их структуры, расположенные на животных клетках-паттерн-распознающими рецепторами" [25].

Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП) представлены типовыми макромолекулами, свойственными одновременно целым группам микроорганизмов (бактериям, низшим грибам, простейшим) и вирусам. Многие из ПАМП были известны

достаточно давно, как например, липид А липополисахаридов грамотригативных бактерий, пептидогликаны клеточной стенки бактерий, липотейхоевые кислоты грампозитивных бактерий, формилметиониловые пептиды как N-концевые фрагменты бактериальных белков, белок бактериальных жгутиков флагеллин, неметилированные по цитозину нуклеотиды ДНК микроорганизмов, двух- и односпиральные РНК вирусов, а также комплексы измененных молекул адгезии на поверхности опухолевых клеток и др. [3].

Известно, эти молекулы выполняют важные функции микроорганизмов и вирусов, а возможные изменения в их структурах снижают жизнеспособность бактерий и вирусов и поэтому консервативность их структуры эволюционно закрепляется естественным отбором.

Функцию "паттерн-распознающих рецепторов" (ПРР) выполняют структуры, имеющиеся на иммунocyтах, участвующих в реакциях НИОР - эти структуры также представлены как ранее известными молекулами, так и недавно идентифицированными веществами. В частности, в роли ПРР могут выступать как клеточносвязанные молекулы (рецепторы комплемента, макрофагальный маннозный рецептор, Toll-подобные рецепторы, NOD-белки, скавенджер-рецепторы и др.), так и гуморальными субстанциями (маннозосвязывающий лектин, липополисахаридсвязывающий белок, пептидогликанраспознающие белки, компоненты системы комплемента, антибиотические пептиды и белки) [7].

Многие из ПРР (или их эволюционных предшественников) в иммунocyтах выполняют функции, имеющие прямое отношение к морфогенетическим процессам (резорбция, метаморфоз, апоптоз), а их участие в иммунных реакциях осуществляется посредством межмолекулярных взаимодействий в каждой конкретной ситуации, связанной с обеспечением стерильности внутренней среды организма.

Параллельно системе ПРР в организме животных и человека присутствует и система межклеточных взаимодействий, функционирующая на основе адгезионных молекул. Выяснилось, что последние играют не только важную роль в морфогенетических процессах многоклеточных животных, но и участвуют в становлении у них ряда реакций иммунной защиты: в основном, от опухолевого роста.

Оказалось, что селективное взаимодействие ПАМП и ПРР обеспечивает достаточно специфичное и одномоментное распознавание, позволяющее дискриминировать от "своего" не только генетически "чужеродные" объекты (проникшие микроорганизмы и вирусы), но и собственные, но малигнизированные клетки.

Такой механизм распознавания "чужого" зачастую не менее эффективен, чем распознавание АГ рецепторами Т- и В-лимфоцитов - он однозначно детектирует инфекционную (патогенную) или опухолевую природу "не своих" объектов, что далеко не всегда обеспечивается при взаимодействии рецепторов В-

лимфоцитов (BCR) и Т-лимфоцитов (TCR) с соответствующими АГ.

И именно этот механизм предопределяет неотложное реагирование организма животных и человека на инфекцию, заключающееся в распознавании ее природы, дискриминации от "своего" и последующей элиминации патогенного начала. Связывание ПАМП и ПРР немедленно "запускает" типовые эффекторные реакции, обеспечивающие нейтрализацию и элиминацию чужеродных объектов из организма.

К началу 90-х гг XX в были окончательно "расшифрованы" и многие эффекторные механизмы НИОР, ответственные за нейтрализацию и элиминацию ПАМП и их биологических носителей. Была доказана ведущая роль в инактивации микроорганизмов и оболочечных вирусов группы разнообразных по структуре пептидов (дефенсины, протегрины, бактерицины, цекропины и др.) и белков (лизоцим, серпроцидины, бактерицидный проникающий белок, лактоферрин, пероксидазы и др.), продуцируемых фагоцитами и эпителиоцитами.

И, наконец, выяснилось, что иммунные, но независимые от АГ реакции МФ и нейтрофилов, как и реакции с участием Т- и В-лимфоцитов, подчиняются регуляции системой цитокинов. Стало очевидным, что являясь органической частью системы, обеспечивающей НИОР, цитокины играют роль связующих звеньев НИОР и ПИМ [30].

Перечисленные выше обстоятельства послужили основанием для пересмотра отношения к феноменам и процессам, описываемым в границах НИОР и однозначного признания их "чисто" иммунологической природы. Более того, эти обстоятельства побудили Ч.Джаневея, Р.Меджитова и других исследователей все описанные выше и другие механизмы НИОР вновь объединить под общим названием "ВИМ", отказавшись в дальнейшем от всех прежних трактовок этого термина [24, 27].

В 2000-2002 гг Ч.Джаневэй и Р.Меджитов, обобщив изложенные выше закономерности, разработали современную концепцию о ВИМ, согласно которой комплекс самых первых рекогнитивно-эффекторных и АГ-независимых реакций, формируемых организмом в ответ на появление в нем "чужеродных" объектов является прямой функцией ИС.

Учитывая, что в современном понимании основной функцией ИС является распознавание и ликвидация чужеродных патогенных агентов, и выделяемых ими продуктов, а также уменьшение причиняемого ими вреда, комплекс этих реакций может объединяться под общим названием "ВИМ" или естественного, конституционального или примордиального иммунитета [11].

Согласно этой концепции, все разнообразные формы иммунного ответа (распознавание чужеродных объектов и развертывание цепи реакций, направленных на их устранение) можно разделить на 2 типа - врожденные и приобретенные. Первые составляют основу ВИМ, а последние лежат в основе ПИМ.

Именно последовательное, преемственное и совместное функционирование систем, ответственных за ВИМ и ПИМ, обеспечивает организму "суммарную" иммунологически опосредованную устойчивость к возбудителям ИЗ и действию канцерогенных факторов (а в последующем к ЗО, если таковые все же появились в организме). Иначе говоря, эффективность противостояния организма к ИЗ и ЗО является интегральной категорией, прямо зависящей как от ВИМ, так и от ПИМ [12].

Вместе с тем, базовой и передающейся по наследству и филогенетической составляющей иммунологической реактивности (ИР) у позвоночных и млекопитающих является именно ВИМ, в то время как ПИМ представляет собой лишь адаптивный элемент ИР [13].

Более древние, но далеко не примитивные механизмы ВИМ играют весьма важную роль в формировании иммунологически обусловленной резистентности организма к ИЗ и ЗО, а также поддерживают на оптимальном уровне развитие нормальной резидентной микрофлоры слизистых оболочек и покровных тканей животных и человека [9].

Кроме того, механизмы ВИМ играют инструктирующую роль в реализации реакций ПИМ, которые формируются с участием антигенов и протекают с участием антител. Формирование эффекторных реакций ВИМ сопровождается продукцией иммуоцитами провоспалительных цитокинов и других биологически активных пептидов. Действие этих веществ на иммуоциты, участвующие в адаптивных реакциях ПИМ, предопределяет оптимальную (в отношении достижения протективного эффекта) направленность этих реакций и, тем самым, повышает эффективность процессов, приводящих к ликвидации и элиминации чужеродных объектов, т.е. в итоге, действенность интегрального иммунного ответа, формируемого при участии ВИМ и ПИМ [22].

Ниже мы кратко охарактеризуем принципы функционирования ИС с позиций современной концепции ВИМ, являющейся неотъемлемым и одним из базовых элементов современной иммунологической парадигмы [21].

ИС обладает уникальной способностью распознавать появившиеся в организме и не свойственные для него биологические объекты (non-self) или собственные, но изменившие структуру собственные биосубстанции (altered-self) и формировать реакции, "адресно" направленные на дезинтеграцию этих объектов до молекулярных структур, не обладающих такой чужеродностью, и/или на их элиминацию из организма. И именно способность ИС реагировать на изменения структурного гомеостаза и упорядоченно формировать направленные на его восстановление защитные реакции, в широком смысле "ИР".

Осуществляемая ИС функция иммунологического надзора реализуется благодаря ее способности последовательно (или одновременно) выполнять две важнейшие функции: рецептивно-рекогнитивную и эффекторно-защитную. Именно эти функции выполня-

ют формирующие ИС два тесно взаимодействующих "блока" - врожденный (innate) или конституциональный и приобретенный (acquired) или адаптивный блоки.

"Носителем" ПИМ являются лимфоциты, несущие структурно уникальные для каждого их клона рецепторы к антигенам. Теоретически существующее число таких рецепторов по оценкам разных авторов составляет от 10^9 до 10^{14} для рецепторов В-лимфоцитов (BCR) и от 10^7 до 10^8 для рецепторов Т-лимфоцитов (TCR) [1, 14].

В основе формирования столь огромного разнообразия специфических рецепторов к АГ лежат механизмы соматической рекомбинации генных сегментов и гипермутагенеза, происходящие в онтогенезе индивидуума в его лимфоидных органах, причем образование рекомбинантов и мутантов носит стохастический (случайный) характер - ежедневно возникают тысячи новых вариантов лимфоцитов, каждый из которых имеет только по одной, характерной для нее, специфически распознающей АГ вариабельной области рецептора. При появлении в организме АГ, последние становятся факторами отбора тех лимфоцитов, на которых к ним есть рецепторы. После взаимодействия АГ с рецептором возникает необходимое условие для последующих реакций, которые приводят к иммунологическому реагированию (или иммунной толерантности) [16].

Из одной лимфоцитарной клетки формируется популяция клеток, несущая рецептор к АГ только одной специфичности. Эта популяция клеток, именуемая клоном, избирательно реагирует на конкретный АГ (поэтому ПИМ называют клональным иммунитетом). Именно клональный отбор, инициируемый АГ, является одним из базовых механизмов формирования ПИМ (адаптивного, клонального, АГ-специфического) иммунитета, а образование клона лимфоцитов - необходимое условие для формирования резистентности как к инфекциям, так и ЗО [1, 8].

Однако этот процесс завершается, как минимум, за 3-5 дней, что является наиболее слабым моментом ПИМ, по крайней мере, в отношении инфекций - при средней скорости размножения даже бактерий за сутки лишь одна из них может дать около 10^8 потомков. Ясно, что при отсутствии механизмов защиты от инфекций, классифицируемых как ВИМ, выживание организма в среде, изобилующей потенциально патогенными микроорганизмами, было бы невозможным.

Начиная с простейших и примитивных многоклеточных животных (губки, кишечнополостные) в эволюции возникли и развились два типа механизмов защиты от инфекций - постоянно функционирующие и экстренно включающиеся.

Первый тип этих механизмов, являющийся истинно неспецифическим, представлен "барьерными" структурами и их компонентами - это структурная целостность наружных и внутренних (слизистых) покровов и их компонентов (кислая среда желудочного сока и пота, жирные кислоты, липиды сурфактанта

легких).

Второй тип механизмов представлен упоминавшимся блоком ВИМ. Имунные реакции врожденного типа формируются благодаря наличию у клеток этой системы специализированного распознающего патогены рецепторного аппарата, отличного по химической природе и принципам формирования от рецепторов В- и Т-лимфоцитов. Эти механизмы включаются немедленно после инфицирования организма, а подчас и превентивно (альвеолярные макрофаги), обеспечивая наиболее быстрое инактивирование патогенов [15].

Как уже отмечалось, различие между ВИМ и ПИМ ограничивается лишь механизмами распознавания патогенов, осуществляемого этими блоками ИС - активация ПИМ инициируется в результате АГ-специфического реагирования, а ВИМ - взаимодействия с ПАМП.

Последние представляют из себя структурные компоненты микробных клеток и вирионов, которые являются мало изменяющимися в эволюции макромолекулами. Консерватизм структур этих соединений обеспечивает микроорганизмам очевидные преимущества в выживании, так как они являются ключевыми химическими блоками клеточной организации микроорганизмов, процессов их репликации и трансляции. В то же самое время не случайно, что в ходе эволюции животных у них возникли и совершенствовались механизмы детекции инфекционных агентов именно по этим ПАМП.

Это, вопреки прежним воззрениям, весьма специфичный механизм обнаружения "несвоего", а к тому же, с генетической точки зрения, экономичный - для его реализации необходимо всего 20-40 генов, ответственных за синтез рецепторных белков ПРР, а передача этих генов по наследству через половые клетки стабильно сохраняет в эволюции систему эффективной дискриминации "свое-несвое".

Передача по наследству генов, ответственных за синтез белков системы распознавания ПАМП, является необходимым условием выживания того или иного вида животных. Специфичность рецепторов, распознающих ПАМП генетически детерминирована, поскольку гены, в которых заложена информация об их структуре, передаются из поколения в поколение половым путем.

Следует подчеркнуть, что все разнообразие рецепторов лимфоцитов, распознающих АГ, формируется в онтогенезе позвоночных и несомненно благоприятствует их выживанию. Но единожды приобретенный организмом спектр рецепторов лимфоцитов не передается по наследству. В онтогенезе позвоночных каждый раз заново должен формироваться реестр адаптивных рецепторов, распознающих АГ патогенных микроорганизмов и вирусов.

Иначе говоря, стратегия иммунного распознавания системой ВИМ основана не на детекции тонких различий АГ, а на избирательном связывании макромолекул с консервативной структурой - ПАМП, свой-

ственных одновременно большим группам микроорганизмов.

Это обеспечивает эффективное фокусирование элиминационных механизмов (фагоцитоз, продукция антимикробных пептидов, белков системы комплемента) ВИМ на носителях ПАМП и протективный характер защитных реакций, осуществляемых ИС.

Высокоаффинно фиксируясь на поверхности аллогенных клеток-мишеней и некоторых вирусов, ПАМП опсонизируют их для рецептор-опосредованного фагоцитоза нейтрофилами и МФ и/или активирует систему комплемента по лектиновому пути, сочетающему признаки классического и альтернативного путей активации комплемента. Распознавание ПАМП сигнальными рецепторами инициирует продукцию клетками ИС комплекса цитокиновых молекул и антибиотических пептидов. Наиболее известными рецепторами этой группы являются Толл-рецепторы беспозвоночных и Toll-подобные рецепторы млекопитающих и человека.

Функционирование ВИМ имеет важное значение и в реализации начальных стадий некоторых реакций ПИМ. Активация ряда механизмов ВИМ, ведущая к продукции провоспалительных цитокинов и антибиотических пептидов, обеспечивает инструктирующими сигналами реакции ПИМ. Более того, считается, что продукция АГ на растворимые Т-зависимые АГ намного более эффективна в присутствии адьювантов, в состав которых, как известно, входят компоненты клеточной стенки микобактерий. Вероятно именно они распознаются системой рецепторов ВИМ, реагирование которой в форме продукции цитокинов, антимикробных пептидов и ряда острофазовых белков обеспечивает последующее формирование протективных реакций ПИМ.

Цитокины (ИЛ-1, ИЛ-12, ФНО и др.) обеспечивают необходимые дополнительные молекулярно-клеточные взаимодействия, определяющие эффективность клонообразования лимфоцитов и клеточный или гуморальный иммунный ответ приобретенного типа.

Взаимодополняющими путями реализации воздействий системы ВИМ на реакции ПИМ, кроме продукции цитокинов МФ и ЕКК, являются присоединение некоторых компонентов комплемента к АГ, вовлечение микробными АГ лектиновых рецепторов АПК, поддержка АГ-реактивных Т-лимфоцитов, индукция экспрессии некоторых белков на АПК.

Так, например, такие белки на поверхности АПК (активация экспрессии которых может происходить под воздействием липополисахаридов), взаимодействуя с рецепторами Т-лимфоцитов, обеспечивают формирование "второго сигнала" (первым является взаимодействие АГ и его рецептора), необходимого для последующего клонообразования и формирования протективного ПИМ.

Синтез этих белков МФ и дендритными клетками инициируется через активацию Toll-подобных рецепторов. Так возникают сети коммуникаций между

врожденным и приобретенным блоками ИС у млекопитающих. Этот "второй сигнал", обеспечивающий связь двух блоков ИС, является результатом распознавания "несвоего" рекогносцировочной системой ВИМ и реагирования на него клеток ИС.

В этой связи отметим, что в процессе углубления представлений о характере этих связей, трактовка функций ИС будет изменяться от представлений о "несвоем-своем" к более утилитарной классификации "инфекционное-неинфекционное" или "вредное-безвредное".

Значимость системы ВИМ позвоночных определяется ее незаменимой, осознаваемой только в настоящее время, ролью в процессе дискриминации "свое-несвое". Именно этот процесс в значительной степени определяет реактивный или толерогенный характер ответа на антигены со стороны системы механизмов ПИМ.

При этом ключевую позицию в рецепторном аппарате системы ВИМ, детектирующим "несвое", занимают Толл-подобные рецепторы, взаимодействие лигандов с которыми запускается путь трансдукции сигнала, завершающийся транслокацией транскрипционного фактора NFκB в ядро и активацией группы генов, которые ответственны за синтез антимикробных пептидов, цитокинов и ряда белков острой фазы воспаления.

Одни из этих веществ ответственны за информирование блока механизмов ПИМ о необходимости реализации своей физиологической защитной функции, другие осуществляют эффекторную функцию по нейтрализации и элиминации патогенов.

Многообразие рецепторов системы ПИМ является несомненным достоинством, обеспечивающим тонкое распознавание антигенных детерминант. Узви́мость этой рекогносцировочной системы состоит в том, что она сама по себе, без инструкций от системы ВИМ, далеко не всегда способна детектировать биологическую природу источника АГ, т. е. дискриминировать "свое" от "несвоего".

Процесс дискриминации является многоступенчатым (многоактным), включающим обязательное участие в нем определенных механизмов ВИМ. Рецепторный аппарат системы ВИМ при относительной ограниченности составляющих его молекул (всего несколько десятков) в состоянии более однозначно осуществлять распознавание "несвоего", поскольку в основе этого процесса лежит избирательное (высокоаффинное, комплементарное) взаимодействие рецепторов, распознающих ПАМП с набором эволюционно консервативных, присущих большому числу инфекционных агентов, ПАМП.

Информация, исходящая от клеток блока ВИМ, играет инструктирующую роль в ответе Т-лимфоцитов на АГ и часто определяет в значительной степени возможность образования (формирования) клона лимфоцитов специфически реагирующего на конкретный АГ [29].

Несмотря на относительную ограниченность в

разнообразии и неспособность различать тонкости близко гомологичных по структуре соединений, рецепторы системы ВИМ осуществляют однозначную детекцию тех немногих веществ микробных клеток и вирусов, которые присущи одновременно большим таксономическим группам микроорганизмов.

Таким образом, система механизмов ВИМ обеспечивает неотложное иммунное реагирование организма на инфекцию. Она осуществляет эффективное распознавание инфекционных агентов и их элиминацию у преобладающего числа видов живого мира на протяжении его длительной эволюции, включая и растения.

Какая-то отсутствия у системы ВИМ феномена "памяти" (усиленного иммунного ответа при повторном инфицировании), часто приводимого в качестве довода, отражающего несовершенство этой системы защиты от инфекций, следует подчеркнуть, что ВИМ реализует механизмы видовой, но не онтогенетической памяти и, причем, практически без латентного периода при уже первичном инфицировании [23].

В реагировании животных организмов на инфекцию задействованы сотни генов, передающихся неизменными из поколения в поколение через половые клетки. Эти гены ответственны за синтез рецепторных (ППР) и эффекторных (антимикробные пептиды и белки, комплемент) молекул, и в отличие от генов иммуноглобулинов, рецепторов лимфоцитов экспрессируются конститутивно в первые же минуты/часы после инфицирования [30].

Итак, согласно современным взглядам на ИР и механизмы функционирования ИС, как таковой, ВИМ у всех позвоночных и, в том числе, животных и человека, представляет собой базовый элемент формирования резистентности к большинству инфекционных агентов и злокачественно трансформированным клеткам самого организма.

Осуществляя дискриминацию "чужого" от "своего" посредством распознавания особых обозначаемых как ПАМП, поверхностных молекулярных структур, характерных для большинства биологических видов патогенных биоагентов, а также особым образом изменившихся комплексов молекул адгезии, присущих клеткам ЗО, система ВИМ обеспечивает неотложное реагирование организма животных и человека на инфекцию и опухолевый рост. Эта функция ВИМ реализуется посредством двух основных механизмов.

Во-первых, обнаружение ПАМП индуцирует мобилизацию биохимических ресурсов организма и эффекторных факторов ИС, направленных против "носителей" ПАМП и способных обеспечить либо элиминацию соответствующих инфекционных агентов или клеток ЗО, либо, по крайней мере, их биологическое "ослабление".

Во-вторых, обнаружение ПАМП становится для системы ВИМ побудительным фактором "сигнализировать" системе ПИМ о необходимости включения всех адаптивных рецепторно-эффекторных механиз-

мов ИС. Иначе говоря, ВИМ выполняет инструктивную роль по отношению к эффекторным реакциям ПИМ.

Таким образом, ВИМ представляет собой древнюю и далеко не примитивную систему детектирования патогенного "несвоего" и измененного "своего" и является базовой как в противоинфекционной, так и противоопухолевой защите организма. Она обеспечивает как эффективность конституциональных эволюционных механизмов, так и адекватную направленность адаптивных иммунологически обусловленных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев: Полиграф Плюс, 2006, 481 с.;
2. Жуков-Вережников Н.Н., Трибулев Г.П. Определение иммунологии, формы и виды иммунитета. - В кн.: Основы иммунологии. Под ред. Г.В.Выготчикова. М.: Медицина, 1964, с.15-35;
3. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Роль молекул адгезии в процессе распознавания чужеродных и трансформированных клеток макрофагами млекопитающих. - Усп. совр. биологии, 2001, N.1, с.59-66;
4. Игнатов П.Е. Иммунитет и инфекция. Возможности управления, М.: Время, 2002, 347 с.;
5. Кадырова А.А. Иммунологически обусловленная естественная резистентность и подходы к ее оценке. - Биомедицина, 2003, N.4, с.3-10.
6. Кадырова А.А., Мамедов М.К. Неспецифическая иммунологически обусловленная резистентность или врожденный иммунитет? - Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, N.3, с.8-18;
7. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука, 2006, 261 с.;
8. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Современные представления о противоопухолевой защите организма - Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.2, с.9-15;
9. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Современные представления о гомеостазе. - Азерб.Ж.онкологии, 2003, N.2, с.129-138;
10. Мамедов М.К., Кадырова А.А. К проблеме корректной терминологической трактовки механизмов иммунологически обусловленной резистентности. - Биомедицина, 2005, N.2, с.3-11;
11. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Клеточная теория иммунитета - этапы эволюции за 125 лет. - Биомедицина, 2008, N.1, с.55-60;
12. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология. Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2006, 519 с.;
13. Пронин

- A.B. От естественной резистентности к протеиновому иммунитету: роль древних антигенных структур - Мед. иммунология, 2004, N.3-5, с.190-193;
14. Ройт А., Бростофф Д., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000, 582 с.;
15. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза. - Аллергология и иммунология, 2003, N.2, с.5-14;
16. Фонталин Л. Н. Происхождение антиген-распознающей иммунной системы позвоночных: молекулярно-биологические и иммунологические аспекты. - Иммунология, 1998, N.5, с.33-34;
17. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: Геотар-Медицина, 2006, 311 с.;
18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций. - Иммунология, 2000, N.1, с.61-64;
19. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000, 430 с.;
20. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999, 607 с.;
21. Armstrong P. The contribution of proteinase inhibitors to immune defence. - Trends Immunol., 2001, v.22, p.47-52;
22. Borregaard N., Elsbach P., Ganz T. et al. Innate immunity: from plants to humans. - Immunol. Today, 2000, v.21, p.69-70;
23. Epstein J., Eichbaum Q., Sheriff S. et al. The collecting of innate immunity. - Curr. Opin. Immunol., 1996, v.8, p.29-35;
24. Janeway C., Medzhitov R. Innate immune recognition. - Annual Rev. Immunol., 2002, v.20, p.197-216;
25. Janeway's immunobiology. 7-th ed. Eds.K.Murphy et al. NY- London: Garland Science, 2008, 887 p.;
26. Kadyrova A.A. Non-specific immunologically-mediated resistance: significance, laboratory identification and drug stimulation. - In: 8-th Int. (UNESCO) Congress: Energy. Ecology. Baku, 2005, p.403-406;
27. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity. - New Engl. J. Med., 2000, v.343, p.388-394;
28. Paul W. Fundamental Immunology. NY: Lippincott-Raven, 1999;
29. Tearon D., Locksley R. The instructive role of the innate immunity in the acquired immune response. - Science, 1996, v.272, p.50-54;
30. Volker D. Comparative role of immune (adoptive) and non-immune (innate) responses in resistance to infections and tumour growth in mammalia. - In: Int.Symp. on General pathology and immunity. Birmingham, 2002, p.277-288.

SUMMARY

Innate immunity: modern conception
M.Mamedov

The review is dedicated to characteristic of main functions and realization mechanisms of innate immunity and its relations with acquired immunity from point of view of modern immunology.

Поступила 29.03.2010

Язык - зеркало организма

И.А.Агаев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В последние годы, ранее принятое мнение о том, что "язык - зеркало желудка", переросло в обоснованное понятие: "язык - зеркало организма", что все больше и больше заостряет внимание исследователей, так как этот важный орган рассматривается, как богатейший источник информации о состоянии здоровья человека.

Еще представители древней медицины придавали роли языка определенное значение, выделяя на его поверхности точки, соответствующие внутренним органам (рис. 1).

В дальнейшем, эта гипотеза была поддержана и нашла свое отражение в ряде сообщений [1, 5, 8], в которых состоянию языка также уделено большое внимание, как верному источнику распознавания болезней и внутреннего состояния организма человека.

В настоящее время прослеживается некоторое наращивание публикаций, акцентирующих внимание на роли языка, который является не только органом, участвующим в переработке пищи, акте глотания, вкусовом восприятии и речеобразовании, но и как считают: язык является - индикатором и ценным информативным источником [2, 3, 4, 7].

Вместе с тем, патология языка наименее изученная и недостаточно разработанная область организма, как в плане местной и симптоматической лингводианостики, так и вопросах лечения, что не исключает допущения врачебных ошибок.

По данным клинических наблюдений заостряет внимание тот факт, что наиболее частым патологическим проявлением на языке является десквамативный процесс, а именно патологическое слущивание эпителия, факт нацеливающий клиницистов на поиски изучения этиопатогенеза и пускового механизма развития многообразия патологических проявлений на языке, в том числе и множества субъективных ощущений в виде болевых парестезий.

Следует отметить, что интерес исследователей к изучению состояния языка, выполняющего самые разнообразные функции, которые отражаются на жизнедеятельности организма, качестве жизни и связи человека с внешним миром и обществом значительно возрос. В этой связи, представляя краткое описание анатомо-функциональных особенностей языка, считаем важным еще раз отметить, что язык (линэуа, глосса), как мышечный орган, обладающий многофункцио-

нальностью, является ведущей составной частью переднего отдела пищеварительного тракта. Своеобразное строение языка представлено двумя поверхностями (верхняя спинка и нижняя), два боковых края, а также передняя часть - тело языка, которое, суживаясь кпереди образует его кончик и задняя часть языка - корень. Боковыми поверхностями и кончиком - язык прилежит к оральной поверхности зубного ряда, а корень граничит с глоткой и гортанью.

На всем протяжении слизистая оболочка языка выстлана многослойным плоским эпителием, при этом самый тонкий эпителий выстилает нижнюю поверхность языка, самый толстый - дорсальную поверхность, особенно в области нитевидных и листовидных сосочков.

На поверхности языка различают также: грибовидные и желобоватые сосочки, основу которых представляет соединительная ткань, богатая клеточными элементами. Каждая из этих сосочков языка выполняет соответствующую функцию. Так, нитевидные играют роль органов осязания и выполняют меха-

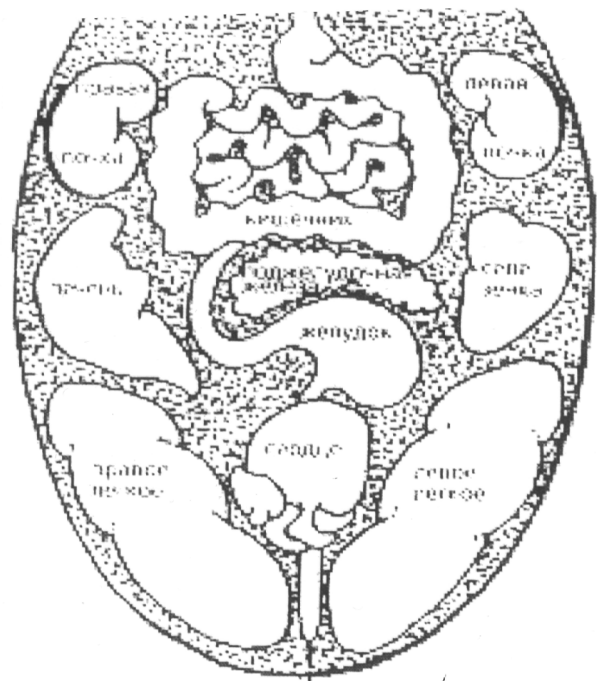


Рис. 1. Точки взаимосвязи языка с внутренними органами

ническую функцию, занимая почти всю спинку языка, грибовидные сосочки - выполняют вкусовые функции, желобоватые (валикообразные сосочки) выполняют функции вкусового анализатора, располагаясь между телом и корнем языка, а листовидные сосочки, имеющие также вкусовые почки (луковицы) располагаются на боковых поверхностях языка.

Что касается функциональных особенностей языка, то их разнообразие обусловлено особенностями строения его составных частей - анатомических структур - слизистой оболочки, желез, мышц, сосудов и нервов, изменения которых могут иногда отражать общее состояние организма.

Особая роль принадлежит языку как органу пищеварительной системы и дифференциации вкусовых ощущений. Язык человека мясистый и очень подвижный орган, способный легко менять форму и положение в полости рта. Большая подвижность языка имеет не только значение для членораздельной речи, но и для обогащения вкусовых ощущений при попадании пищи в рот.

Представляет интерес утвердженная схема восприятия различными участками языка вкусовых ощущений: горького, кислого, сладкого, соленого, разработанная Бейдлером и др.. Однако, небезынтересно что первую классификацию вкусовых ощущений составил М.В.Ломоносов (1752 г.).

И так, следует подчеркнуть, что язык с его особенностями анатомического строения и исключительным многообразием выполняемых функций представляет собой уникальный орган человека. При этом многофункциональность особенностей языка позволяет ему довольно чутко реагировать определенной симптоматикой не только на местный патологический процесс в полости рта, но и многие заболевания органов и систем организма человека.

Все вопросы, касающиеся строения, функции и патологии языка, неразрешенность многих сторон, разнообразие местных патологических процессов и симптоматических проявлений поражения языка - явились важными аргументами в развитии нового научно-практического направления в медицине - лингвологии. В этой связи, патология языка в большинстве случаев, протекающая по типу десквамативного глоссита в определенной степени может сигнализировать о тех или иных нарушениях в органах и системах организма.

Десквамативный процесс, является одним из основных показателей патологии выраженной на дорсальной поверхности языка, проявляющийся в виде поверхностной мигрирующей, фиксированной и эрозивно-язвенной форме десквамации, что по мнению [6, 7] является результатом нарушения трофической и регуляторной функции центральной нервной системы.

Опыт наших наблюдений по комплексному изучению состояния языка у 212 больных с гастрогенной, неврогенной и ревматогенной патологией организма позволил констатировать - факт 100% выявления

десквамативных глосситов с общими сходными и отличительными чертами клинических проявлений, соответствующих системным нарушениям фоновых заболеваний. При этом эрозивно-язвенные формы десквамативных глосситов представляли факторы риска, требующие незамедлительного подхода к устранению причинных факторов местного и общего характера.

Полиэтиологичное представление о механизме развития десквамативных глосситов должно нацеливать исследователей на проведение дальнейших поисков и изучении этиопатогенеза с учетом кандидозных поражений языка, вредных привычек - употребления алкоголя, курения и др., множества причинных травмирующих факторов в полости рта (острых краев разрушенных зубов, некачественных зубопротезных конструкций, негигиеничного содержания полости рта, тонзилло-лингвального синдрома и др.), наслаивающихся и усугубляющих течение десквамативных глосситов

Морфогистологическими исследованиями мазков-отпечатков, взятых с дорсальной поверхности языка у больных с десквамативным глосситом выявлен комплекс клеточно-тканевых нарушений микроциркуляторного русла (рис. 2), составляющих основу дезорганизации соединительной ткани.

Таким образом, анализ данных литературы и результаты наших наблюдений, касающиеся вопросов патологии языка, в частности симптоматических десквамативных глосситов позволяют заключить, что десквамация языка - процесс сложный, не всегда стабильный по очертаниям десквамации, в ряде случаев бессимптомный и главное взаимосвязан с многочисленными факторами местного и общего характера, и потому лингвология - современное (новое) научно-практическое направление не только в стоматологии, но и в медицине должна все еще дополняться результатами поисков, как в вопросах лингводиagnostики, так и терапии, особенно на фоне общесоматической патологии организма.

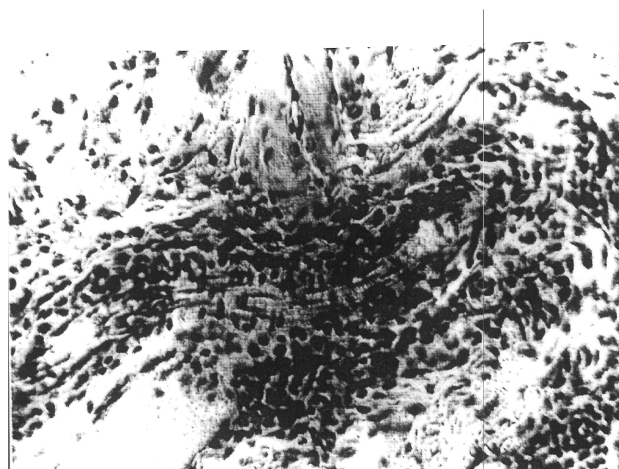


Рис. 2. Эрозивно-язвенная мигрирующая форма десквамативного глоссита. Диффузный воспалительный инфильтрат в соединительнотканной основе

ЛИТЕРАТУРА

1. Банченко Г.В., Максимовский Ю.М., Гринин В.М. Язык - зеркало организма. - Москва, 2000, с.79-81; 2. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология. - Москва, 2004, с.733-785; 3. Боровский Е.В., Мишкиллейсон А.Д. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. - Москва: Мед.пресс, 2001, с.205-217; 4. Гусейнова Т.Г., Бажанов Н.Н., Насонова В.А. Челюстно-лицевая область и коллагеновые болезни. - Баку, 1988, с.29-117; 5. Ибадов Н.А. Структурная организация языка и вкусовых анализатор в сравнительно анатомическом аспекте. - Автореф. дисс. докт. Москва, 1989, с.41; 6. Максимов М.А. О лечении глоссалгии. - Стоматология, 1987, N.3, с.23-25; 7. Ямашев И.Г. Клиническая лингвология. - Москва: ГОЭТАР, 2007, с.22-76; 8. Adams A. Geografik longue. - Can.Fam.Phisician, 2002, N.48, p.697-702; 9. Bohne At. Lingua geografica. - Rev. Bralil. Gir, 1979, №37, №1, p.35-38.

SUMMARY

Tongue - a mirror of organism
I.Agayev

In article the author has presented data from publications and the results of own supervisions, concerning pathologies of tongue and interrelation with numerous factors of local and general character.

Поступила 05.04.2010

Изменение цитокинового статуса у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с оппортунистическими заболеваниями

Ш.Г.Ибрагимова, А.А.Кадырова, Г.М.Насруллаева

Республиканский Центр по борьбе со СПИДом;
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД), представляющий собой тяжелое инфекционное заболевание, возникает вследствие заражения вирусом иммунодефицита человека. С момента проникновения вируса в клетку начинается период ВИЧ-инфекции - вирусоносительство, продолжающееся 10 и более лет, а с момента активации вируса начинается болезнь СПИД [1, 2].

В иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции главную роль имеет прямое и не прямое цитопатогенное действие ВИЧ на клетки иммунной системы с развитием иммунодефицитного состояния, в результате чего организм становится высоко восприимчив к оппортунистическим инфекциям и опухолям [3, 5]. Ключевым вопросом патогенеза ВИЧ-инфекции является активация провируса. При этом активирующими факторами могут выступать различные антигены, клеточные транскрипционные факторы, а также цитокины [4, 10, 14]. Как известно, важнейшими нарушениями иммунной системы при ВИЧ-инфекции являются количественные и функциональные изменения Т- и В-лимфоцитов, а также изменения продукции цитокинов-медиаторов иммунного ответа и воспаления [6, 8].

Как известно из литературы, выделяют два типа Т-хелперов: Th-1 и Th-2. Т-хелперы первого типа продуцируют цитокины, стимулирующие и поддерживающие противовирусный клеточный иммунитет (INF-γ, IL-2, TNF), а Т-хелперы второго типа - цитокины (IL-4, IL-5, IL-10), усиливающие антителогенез [11,

12, 13, 15, 16]. В своей работе Калинина Н.М. утверждает, что ВИЧ не ингибирует функцию Т-хелперов второго типа [6, 7], но значительно подавляет функции Т-хелперов первого типа, которые влияют на продукцию IL-2 и интерферон-гамма. Исходя из этого, можно утверждать, что ВИЧ опосредованно стимулирует гуморальное звено иммунитета за счет переключения иммунного ответа с Т-хелперов первого типа на Т-хелперы второго типа.

По мнению Кетлинского С.А. и Симбирцева А.С., процесс выработки цитокинов активируется образованием молекулярного комплекса gp120 на ВИЧ с CD4+ на мембране Т-хелперов. Проведенные ими исследования установили, что связывание gp120 с CD4+ приводит к индукции синтеза фактора некроза опухоли (TNF-α), который в свою очередь, способствует репликации вируса, находящегося в "дремлющем" состоянии в клетке [9]. Исследования Калининой Н.М. показали, что именно с гиперпродукцией TNF-α связывают развитие при ВИЧ-инфекции лихорадки, анемии, патологических изменений на коже и слизистых при саркоме Капоши.

В связи с изложенным, целью нашего исследования явилось изучение содержания IL-2 и TNF-α в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от характера течения болезни: ВИЧ без вторичных заболеваний, а также ВИЧ-инфицированных больных в сочетании с туберкулезом, кандидозом, герпесвирусной инфекцией и неопластическими

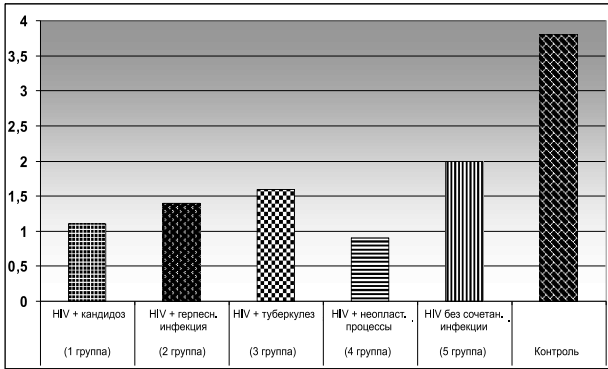


Рис. 1. Содержание IL-2 в сыворотке крови у ВИЧ-инфицированных больных

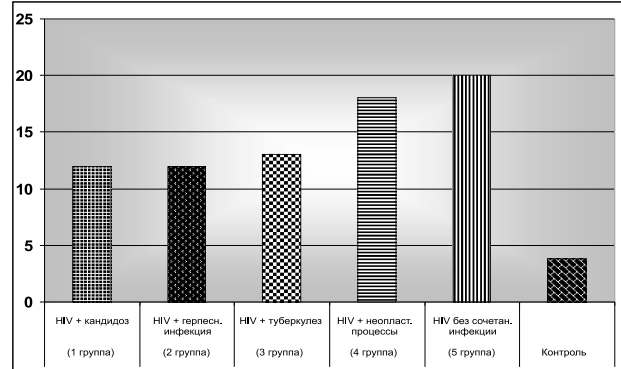


Рис. 2. Содержание TNF-α в сыворотке крови у ВИЧ-инфицированных больных

процессами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Нами было обследовано 71 больной в возрасте от 25 до 50 лет (из них 80% мужчин), выделенных в 6 групп: 21 больной ВИЧ-инфекцией 3-ей и 4-ой стадии, сочетанной с кандидозной инфекцией (1-ая группа); 8 больных ВИЧ-инфекцией 3-ей и 4-ой стадии, сочетанной с герпесной инфекцией (2-ая группа); 21 больной ВИЧ-инфекцией 3-ей и 4-ой стадии, сочетанной с туберкулезом (3-я группа); 4 ВИЧ-инфицированных больных с неопластическими процессами (4-ая группа); 7 больных с ВИЧ-инфекцией без вторичных заболеваний (5-ая группа) и 11 здоровых лиц старше 20 лет (контрольная группа). Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждался выявлением специфических антител к ВИЧ с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и реакции иммунного блоттинга, а также выявлением вируса молекулярно-генетическим исследованием с помощью полимеразной цепной реакции. У всех обследованных были проведены иммунологические исследования клеточного состава периферической крови с помощью проточной цитометрии. Определение IL-2 и TNF-α в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом набором BIOSOURCE (INVITROGEN) на аппарате Chemwell.

Иммунологические исследования выполнялись в лаборатории Республиканского Центра по борьбе со СПИД-ом и иммунологической лаборатории курса "Иммунология" Азербайджанского Медицинского Университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты изучения показателей цитокинового статуса, а именно содержание IL-2 у обследованных больных ВИЧ-инфекцией в разных группах наблюдения представлены на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, во всех исследуемых группах ВИЧ-инфицированных больных отмечалось достоверное снижение показателей IL-2 относительно контрольной группы ($p < 0,001$). Однако снижение уровня IL-2 в разных группах было различным. Так у ВИЧ-инфицированных больных в сочетании с туберкулезом (3-ая группа) показатель IL-2 был недостоверно ниже относительно ВИЧ-инфицированных больных без сочетанной инфекции ($p < 0,05$), у ВИЧ-инфицированных больных в сочетании с герпесной и кандидозной инфекциями мы наблюдали умеренное снижение содержания IL-2 в сыворотке крови относительно ВИЧ-инфицированных больных без сочетан-

ной инфекции ($p < 0,01$). Однако при неопластических процессах у ВИЧ-инфицированных больных отмечалось наиболее значимое снижение цитокина IL-2 относительно как контрольной группы, так и группы ВИЧ-инфицированных больных без сочетанной инфекции ($p < 0,001$).

Совершенно другая картина обнаруживалась при исследовании фактора некроза опухоли (рис. 2). Было установлено, что у ВИЧ-инфицированных больных во всех пяти группах отмечалось достоверное повышение содержания TNF-α в сыворотке крови относительно контрольной группы ($p < 0,001$). У ВИЧ-инфицированных больных в сочетании с кандидозом установлено, что показатели TNF-α были повышены в 3,2 раза относительно контрольной группы. По отношению к группе ВИЧ-инфицированных больных без сочетанной инфекции можно отметить умеренное снижение уровня TNF-α в группе ВИЧ-инфицированных больных в сочетании с кандидозом. Как видно из рисунка 2, во второй группе было отмечено повышение уровня показателя фактора некроза опухоли в 3 раза относительно контрольной группы, но значения показателей TNF-α больных 2-ой группы ниже показателей, чем в группе ВИЧ-инфицированных больных без сочетанной инфекции.

У ВИЧ-инфицированных больных в сочетании с туберкулезом значение показателей фактора некроза опухоли повысилось более, чем в 3 раза относительно контрольной группы, но по отношению к 5-ой группе наблюдалось снижение показателей TNF-α в 1,5 раза.

При обследовании ВИЧ-инфицированных больных в сочетании с неопластическими процессами было отмечено достоверное повышение уровня фактора некроза опухоли относительно контрольной группы - в 3,2 раза, но по отношению к группе ВИЧ-инфицированных больных без сочетанной инфекции можно отметить недостоверное снижение уровня TNF-α в 4-ой группе ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, полученные данные подтверждают, что активизация синтеза TNF-α играет особую роль в патогенезе ВИЧ-инфекции, вызывая репликацию вируса иммунодефицита человека и горизонтальное распространение инфекции. Гиперпро-

дукция TNF- α является одним из основных механизмов активации инфекционного процесса при его переходе из латентного состояния в фазу клинических проявлений и свидетельствует о прогрессировании заболевания. Особенно ярко выражена гиперпродукция TNF- α у ВИЧ-инфицированных больных без сочетанной инфекции. При присоединении оппортунистических заболеваний уровень TNF- α снижается. Что касается показателей интерлейкина-2, установлено, что на различных стадиях развития СПИДа Т-лимфоциты ВИЧ-инфицированных больных продуцируют пониженные количества IL-2, причем, при III и IV стадиях заболевания и при присоединении оппортунистических заболеваний их уровень достигал более низких значений по сравнению с серонегативными донорами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барлет Дж., Галант Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции.- М.:ООО Поматур 2007, 557 с.; 2. Белозеров Е. С., Змушко Е. И. "ВИЧ-инфекция." Питер,2000,с. 224-318; 3. Гранитов В.М. ВИЧ-инфекция, СПИД, СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии. - Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2003 -с 8-9, 120; 4. Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. Диагностическая ценность исследования цитокинов в клинической практике. - Цитокины и воспаление, 2003, т.2, №3, с.63-72; 5. Ермак Т.И., Груздев Б.М. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных. - Терапевтический архив, 78 (2006), 11 (ноябрь), 80-81; 6. Калинина Н.М. Иммунология ВИЧ-инфекции. - Иммунодефицитные состояния. СПб.: Фолиант, 2000, с.411-445; 7. Калинина Н.М., Кетлинский С.А. Иммунология при ВИЧ-инфекции. - Иммунодефицитные состояния. / Под редакцией Смирнова В.С., Фрейдлин И.С. / СПб., 2000.- с.135-137; 8. Карабеков А.Ж., Доскожаева С.Т., Сарыбаева М.А. Проблемы патогенеза ВИЧ-инфекции. Сборник научных трудов проф.- препод. состава КазНМУ. Алматы, 2002, с.106-115; 9. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. "Цитокины" Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2008., с.453-475; 10. Козлов В.К. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. - Цитокины и воспаление, 2002, Т.1., №1, с.5-8; 11. Останин А.А., Черных Е. Р. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флюориметрии. - Цитокины и воспаление, 2005, Т.4, №2, с.25-32; 12. Смольникова М.В., Кожевников В.С., Коненков В.И. Анализ ассоциированности аллелей промоторных регионов генов TNF-, IL2, IL4 И IL10 с параметрами состояния

иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов. - Медицинская иммунология, 8 (2006), 5-6, 659-666; 13. Смольникова М.В., Прокофьев В. В., Сизякина Л.П. и др. Аллельные варианты генов IL4, IL10 и TNF-при ВИЧ-инфекции. - Цитокины и воспаление, 2002, Т.1, №1, с.29-32; 14. Соколова Ю.В., Сизякина Л.П. Особенности секреции цитокинов и их рецепции в динамике ВИЧ-инфекции. - Иммунология СПИДа, 2007, с.324-327; 15. Davey R.T. et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous IL-2 treatment in combination with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. - Journal of the American Medical Association.- 2000, v.284, p.183-89; 16. Smith K.A. et al. Cessation of HAART plus daily low-dose interleukin-2 to promote immunity to HIV. - 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2000, Abstract 355.

SUMMARY

Changes in cytokine status at HIV-infected patients with opportunistic infections
Sh.Ibragimova, A.Kadyrova, G.Nasrullayeva

In order to identify indicators of changes in cytokine status in HIV infection in combination with candidiasis, herpes infection, tuberculosis and neoplastic processes, a survey was conducted 71 adult patients, allocated to 6 groups. There were carried out immunological studies of cellular composition of peripheral blood using flow cytometry and assessed cytokine status in the study of HIV-infected individuals: identification of IL-2 and TNF- α in serum by ELISA set BIOSOURCE (INVITROGEN) on the unit Chemwell.

In the study of HIV-infected patients had significantly reduced IL-2 and significantly elevated levels of TNF- α in serum relative to the control group ($p < 0,001$). In neoplastic processes in HIV-infected patients significantly decreased cytokine IL-2 on both the control group and groups of HIV-infected patients without co-infection ($p < 0,001$). A significant increase in TNF- α was observed in the group of HIV-infected patients without concomitant infection.

Поступила 07.04.2010

К вопросу выживаемости энтеровирусов во внешней среде

Ф.М.Мамедли

Азербайджанский Республиканская противочумная станция им. С. Имамалиева, г.Баку

Отмечая факт иррадикации полиомиелита во многих странах мира следует учесть все еще встречающиеся этиологически подтвержденные случаи полиомиелита в ряде регионов наряду с полиомиелитоподобными заболеваниями с изоляцией при этом вирусов из группы ЕСНО и Коксаки.

Исходя из указанных объективных причин, а также, учитывая необходимость постоянного контроля за уровнем циркуляции энтеровирусов в целом, представлялось интересным анализ вопросов устойчивости энтеровирусов во внешней среде, имеющее определенное значение в изучении вопросов в эпидемиологии полиомиелита и полиомиелитоподобных заболеваний.

Наличие такого источника распространения энтеровирусов во внешней среде как инфицированные фекалии больных, реконвалесцентов и здоровых людей приводит к обсеменению различных объектов внешней среды, являющихся возможным звеном в передаче энтеровирусных инфекций.

Исследованиями сточных вод по г.Баку и в ряде регионов Азербайджана Садыховой Ф.Э. (1965-1971 гг.) [11] и нашими данными (1998-2008 гг.) [12, 13] выявили регулярное выделение энтеровирусов из сточных вод с длительностью их выживания в течение 3-х и более месяцев (срок наблюдения).

Несмотря на сравнительную немногочисленность сведений о положительных находках энтеровирусов в поверхностных и питьевых водах, в ряде работ имеются указания на роль водоемов и питьевой воды в распространении энтеровирусных заболеваний [10, 17, 21].

Возможность возникновения энтеровирусных заболеваний водным путем вполне объяснима в связи с установленным фактом сохранения вирусов в воде в значительных концентрациях продолжительное время [4, 5, 7].

Ввиду инфицирования морской воды в ряде мест, вследствие спуска в море сточных вод и возможность распространения инфекции среди населения на пляжах и при использовании морской воды на судах, представляют интерес данные о выживаемости энтеровирусов в морской воде.

Интересны сведения Plisser M. [20] наблюдавшего скорость инактивации энтеровирусов непосредственно в море и установивших, число активных частиц вирусов ЕСНО1 и ЕСНО6 снижалось вдвое в течение от 11,5 до 33 дней соответственно типам при

температуре 13-14°C и рН 7,35-8,2.

Анализ данных различных авторов показал наибольшую устойчивость во всех обследованных средах вируса Коксаки А5, вирулентного штамма вируса полиомиелита и вируса ЕСНО7 (Таблица).

При сопоставлении данных по выживаемости энтеровирусов в различных водах видна более высокая их устойчивость в сточной воде как при низких (4-6°C), так и при более высоких температурах (18-20°C) (Таблица).

Казанцевой В.А. [7] экспериментальными исследованиями обнаружена разница в скорости инактивации различных вирусов в сточных водах.

Выявлено, что инактивация вирусов ЕСНО7,13, 16,23, Коксаки В3,4, вируса полиомиелита типа1, генетически связанного с вакцинным штаммом, имела, примерно, одинаковую скорость (период полужизни от 1,3 до 1,8 суток).

Вирус полиомиелита типа 1, генетически не связанный с вакцинным штаммом, имел меньшую скорость инактивации (период полужизни - 5 суток).

Итак, длительная выживаемость энтеровирусов в водных средах в значительных концентрациях характеризует их большую устойчивость к воздействиям внешней среды.

И хотя водный фактор не может расцениваться как ведущий момент в распространении энтеровирусных инфекций, но при широком распространении вирусов на объектах внешней среды, а именно в сточных водах, и при учете возможности инфицирования питьевых источников энтеровирусами в сочетании с продолжительными сроками сохранения их в водных средах в значительных концентрациях можно говорить о вполне реальной возможности возникновения вирусных заболеваний при использовании инфицированных питьевых источников.

Результаты вирусологического обследования сточных и поверхностных вод, приведенные ранее, показали значительную обсемененность их.

В этой связи, ввиду использования сточных вод на сельскохозяйственных полях, огородах для полива или в качестве удобрений, возникает необходимость вирусологического контроля орошаемой почвы.

Важность санитарно-вирусологического обследования почв обусловлена тем, что орошаемые сточными водами земли выступают как возможные факторы в распространении заболеваний, вызываемых энтеровирусами.

Таблица. Сводные данные о выживаемости энтеровирусов в воде

	Характеристика вод												Сточная вода	
	Водопроводная вода				Речная вода				Морская вода					
	Сте-риль-Ная	Несте-риль-ная	Сте-риль-ная	Несте-риль-ная	Авток-лавир-ованн-ая	Нейт-раль-ная	Авток-лавир-ованн-ая	Нейт-раль-ная	Авто-клави-рован-ная	Нат-ивн-ая	Авто-Клави-ро-ван-ная	Нат-ив-ная		
Тем-ра	4 - 6		18 - 20		4 - 6		18 - 20		4 - 6		18 - 20		4-6	18-20
Вирус Полиомелита Вакцин-ный		91	99	37		91	96	11						
Вирус Полиомелита 1 типа Вакцин-ный						50		11					93	50
Вирулент-ный						50		20					114	50
ЕСНО 7						93		50					114	93
ЕСНО 9						11		4					20	11
Коксаки В3						20		11					50	11
A5	59-811		97-234		600	123	51	40	74	18	50	10	200	69
A7	62-420		25-223											
A14	57-400		22-162											

Ряд исследователей, изучая причины распространения энтеровирусных инфекций, отмечают не последнюю роль сточных вод и орошаемых ими площадей [2, 14].

Во всех положительных на энтеровирусы пробах почвы найдены бактериофаги.

Факт постоянного обнаружения энтеровирусов в сочетании с бактериофагами авторы расценивают как возможность по обнаружению бактериофагов судить о наличии энтеровирусов.

Ряд авторов отмечают выделение энтеровирусов из ила на очистных сооружениях [3, 11].

Интересны исследования ряда авторов по изучению адсорбционной способности почвы в отношении энтеровирусов.

Изучая адсорбционную способность различных почв, Murphy W.H. с соавторами [16] пришел к выводу, что вирус полиомиелита адсорбируясь в больших количествах, прочно удерживается почвенными частицами, особенно глинистыми, подзолистыми почвами, что с эпидемиологической точки зрения, имеет немаловажное значение в отношении продолжительности сохранения вирусов во внешней среде.

Экспериментальные исследования показали длительные сроки выживания вируса полиомиелита типа 1 (как аттенуированные, так и патогенные штаммы) и

вируса ЕСНО7 в суглинистой и супесчаной почве при температуре 3-10°C в пределах 110-170 суток с наибольшим сроком выживаемости вакцинных штаммов вируса полиомиелита и вируса ЕСНО7.

Учитывая, что в результате адсорбции вирусы не теряют своей активности и возможности их поступления во внешнюю среду вследствие десорбции десорбентами почвы или в результате обработки используемых земель, почвы, загрязненные энтеровирусами, представляют собой вероятный источник инфицирования овощных культур, выращиваемых на них.

Murphy W.H., при изучении процессов адсорбции было установлено адсорбирование вируса, в некоторых случаях, корнями растений - помидоров, картофеля, салата и др. [18].

Исследования, проведенные Кофтуном В.Т. [8] в 1966 году показали, что вирусы полиомиелита и Коксаки обладают способностью проникать через корневую систему в плоды и длительно в них переживать.

Таким образом, длительная выживаемость энтеровирусов на овощах и фруктах, а иногда и внутри их дает основание считать инфицированную культуру дополнительным источником распространения энтеровирусных инфекций [1].

Из имеющихся сведений по обнаружению и сохранению энтеровирусов в некоторых пищевых про-

дуктах наиболее важными являются данные о выделении вирусов из молочных изделий, часто включаемых в пищевой рацион детского населения [9, 16].

В молоке, кефире и простокваше вирусы полиомиелита 1, 2, 3 типов - вакцинные и вирулентные штаммы, ЕСНО7 и Коксаки В3 оставались жизнеспособными свыше 12 дней.

При этом титры их сохранялись на высоком уровне как при 18-24°C, так и при 3-5°C [6].

В деле распространения энтеровирусов некоторые исследователи указывают на возможную роль мух, как переносчиков энтеровирусных инфекций [15, 19].

Таким образом, вышеотмеченные данные по выживаемости энтеровирусов на объектах внешней среды представляют определенный фактический материал для эпидемиологического анализа ситуации при энтеровирусных инфекциях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокурьев К.Н. Возможная роль сырых овощей и фруктов в передаче полиомиелита. - Невропатология и психиатрия им. С.С.Корсакова, 1953, N.8, с.658; 2. Григорьева Л.В., Старовойтова Г.В. О частоте обнаружения в водоемах и сточной воде некоторых кишечных вирусов и бактерий. - Гигиена и санитария, 1965, N.7, с.108-109; 3. Григорьева Л.В., Корчак Г.И. и др. Санитарно-вирусологическая и бактериологическая характеристика сточных вод, илов и почвы пригородной зоны Киева. - Гигиена и санитария, 1968, N.9, с.44-47; 4. Киселева Л.Ф. Длительность сохранения аттенуированного штамма вируса полиомиелита на различных предметах. - Свердловск, 1965, т.1, с.111-115; 5. Киселева Л.Ф. Выживаемость кишечных вирусов во внешней среде. - В сб.: Корь, энтеровирусы, бешенство, М., 1968, с.117-119; 6. Киселева Л.Ф. Выживаемость аттенуированных штаммов вируса полиомиелита в молоке и молочнокислых продуктах. - В сб.: Вопросы этиопатогенеза и эпидемиология вирусных инфекций, Свердловск, 1965, т.1, с.107-110; 7. Казанцева В.А. и др. Выделение цитопатогенных энтеровирусов из сточных вод г.Москвы и Московской области в 1963-1964 гг. - В кн.: Актуальные проблемы вирусных инфекций, М., 1965, с.63-64; 8. Кофтун В.Т. К способности патогенных вирусов проникать в растения через корневую систему и длительность выживания их в тканевых соках. - В кн.: Материалы VI Всесоюзной конференции по вопросам санитарной микробиологии, М, 1966, с.19-20; 9. Калитина Т.А. Выживание вирусов Коксаки В3 и В5 в молоке. - Вопросы

питания, 1967, 26, №2, с.23-26; 10. Максумов С.С. и др. Вирусологическое обследование случаев полиомиелита в Ташкенте пред началом массовой иммунизации живой вакциной в 1959 г. - В сб.: Полиомиелитная пероральная живая вакцина, М., 1961, с.104-107; 11. Садыхова Ф.Э. Распространение энтеровирусов в г.Баку, установленное при вирусологическом обследовании сточных вод и организованного контингента здоровых детей. Дисс...канд. мед. наук, Баку, 1971; 12. Садыхова Ф.Э., Змитрович С.П., Насирова Э.Ш., Мамедли Ф.М. и др. К лабораторной диагностике острых вялых параличей (ОВП) в Азербайджане в период с 1996-2002 гг. - В кн.: Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Elmi əsərlərinin Məcmuəsi, Bakı, 2007, с.429-434; 13. Садыхова Ф.Э., Мамедли Ф.М. и др. К индикации энтеровирусов из сточных вод. - В кн.: Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun 70-illiyinə həsr olunmuş səyyar Elmi-Praktik Konfransın materiallarının Toplusu, Gəncə, 2005, с.167-172; 14. Ярошенко В.А., Чернина Ч.П. Сточные воды и земледельческие поля орошения, как возможные факторы распространения заболеваний, вызываемых энтеровирусами. - Вопросы гигиены села, Киев: Гос. Мед. Гиз. УССР, 1962, с.116-119; 15. Carlson I. et al. Effect of the activated sludge process of sewage treatment on poliomyelitis virus. - Amer. J. publ. health., 1942, v.32, p.1256; 16. De Elasz R., Squeri L., Joli A. Gli alimenti quail veicoli di infezioni virali. - Ann. sanita publ., 1966, v.27, N.6, p.1233-1248; 17. Me Leaan D.M. Contamination of water by viruses. - J. Amer. water works ass., 1964, v.56, N.5, p.585-591; 18. Mirphy W.H. et al. Absorption and translocation of mammalian viruses by plants. I Survival of mouse encephalomyelitis and poliomyelitis viruses in soil and plant root environment. - Virology, 1958, v.6, N.3, p.612-622; 19. Paffenbarger R.S., Watt Y.Y. Poliomyelitis in Hidalgo country, Texas 1948, Epidemiologic observations. - Amer. J. hyg., 1953, v.58, N.3, p.269-288; 20. Plissier M. Inactivation dans l'eau de merdes ECHO virus 1 und 6. - Cahiers C.F.R.B.O.M., 1963, v.1, p.67-70; 21. Spaak R. On occurrence of poliomyelitis in parish in middle Sweden-example of development of endemic centres. - Acta med. Scand., 1945, v.121, N.11-111, p.156-167.

SUMMARY

**To an issue of survival rate of enteroviruses in an environment
F.Mamedlyi**

Data on survival rate of enteroviruses on objects of the environment, presented in the article, are probably the basic for epidemiological investigation at enterovirus infections.

Поступила 12.04.2010

Состояние практики безопасности инъекций в организациях здравоохранения г. Бишкек, Кыргызской Республики

М.Б.Ырысова, Е.А.Ковшенина, Р.К.Усманов
НПО "Профилактическая медицина", г. Бишкек

Передача парентеральных заболеваний через небезопасные инъекции является проблемой все шире признаваемой во всем мире [4]. По данным ВОЗ заболеваниями передающимися чаще через неправильно проведенные инъекции являются вирусный гепатит В (ВГВ) (21 млн. случаев заражения в год), вирусный гепатит С (ВГС) (2 млн. заражений в год) и ВИЧ-инфекция (260 тыс. заражений в год) [5]. В мире насчитывается 501 тыс. случаев смертей в год из-за неправильно проведенных в прошлом инъекций [6].

По данным исследования проведенного в стационарах Москвы в 2001 году в структуре факторов инфицирования парентеральными вирусными гепатитами инъекции занимали первое место, составив 27,2% [3].

Целью работы явилось проведение оценки безопасной практики инъекций в организациях здравоохранения г. Бишкек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материалом исследования послужили анкеты 411 врачей, 384 медсестер, работающих в различных организациях здравоохранения г. Бишкек и 126 человек из общего населения. Применен метод статистического наблюдения (анкетирование и интервьюирование по стандартизованным анкетам разработанными независимыми экспертами ВОЗ для оценки безопасности инъекций.). Анкеты были разработаны отдельно для назначающих инъекции, т.е. врачей, выполняющих инъекции (медсестры) и получающих инъекции (населения). Для большей объективности и достоверности анкетирование было анонимным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Анкетирование проводилось в 10 крупных стационарах городского и республиканского уровня, 8 Центрах семейной медицины и 2 стоматологических поликлиниках. В анкетировании участвовали 411 врачей, 384 медсестер и 126 человек из общего населения. Из опрошенных 411 врачей г. Бишкек 20,4% составили хирурги, 18,5% врачи-педиатры, 12,7% акушер-гинекологи, 12,7% терапевты, 9,5% психотерапевты, 8,8% стоматологи и 17,5% другие специалисты (отоларингологи, кардиологи, невропатологи, онкологи, инфекционисты и др.) Опрошенные медсестры также работали в Центрах семейной медицины и различных отделениях стационаров.

Известно, что избыточное назначение инъекций увеличивает риск заражения парентеральными вирусными инфекциями, которому подвергается как пациент, так и медработник. 91,9% врачей г. Бишкек ответили, что в их назначения входит хотя бы одна инъекция, а у 8,1% в назначения не входят инъекции. Для сравнения приводим данные оценки безопасности инъекций в Узбекистане, приведенные в докладе профессора Мусабаева Э.И. на конференции по безопасной практике инъекций в Ташкенте (февраль, 2001 г). Из этих данных известно, что в 52,0% назначений врачей Узбекистана входили инъекции.

Из опроса врачей г. Бишкек выяснилось, что наиболее назначаемыми в инъекциях препаратами явились антибиотики различных групп (86,7%), антибио-

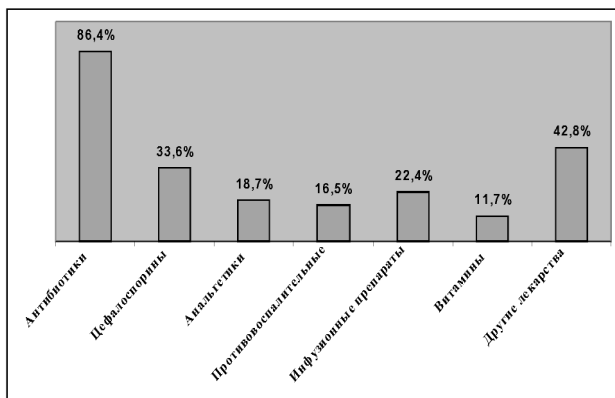


Рис. 1. Лекарственные препараты, наиболее назначаемые в инъекциях. По данным опроса врачей г. Бишкек (n=411)

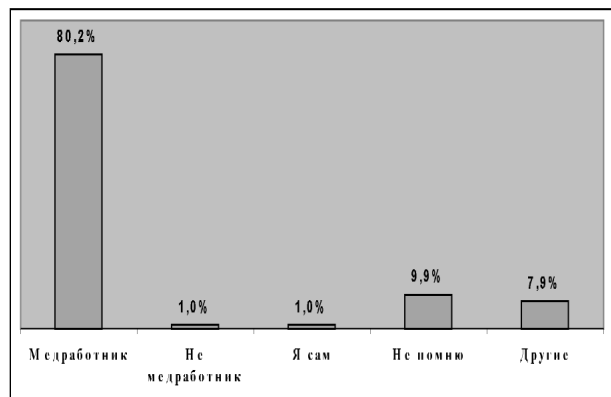


Рис. 2. Кто делал инъекцию? По данным опроса населения г. Бишкек (n=126)

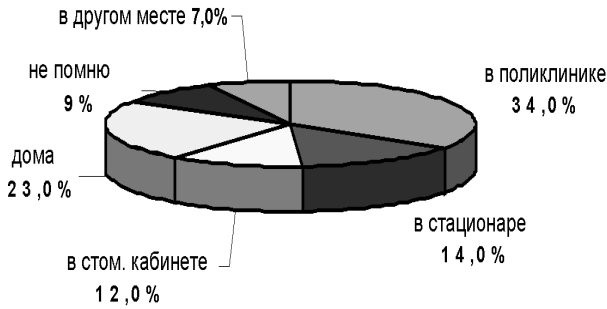


Рис. 3. Где была сделана инъекция.
По данным опроса населения г. Бишкек (n=126)

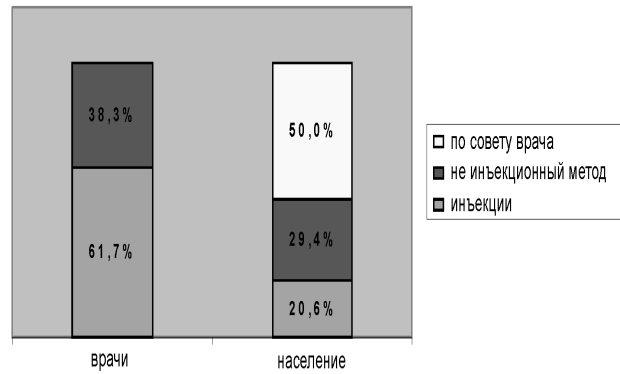


Рис. 4. Предпочтение населения приема лекарства в виде инъекции или per os? По данным опроса врачей (n=407) и населения г. Бишкек (n=126)

тики цефалоспоринового ряда (33,6%), которых мы выделили отдельно, потому что они чаще, чем другие группы антибиотиков отмечались врачами. Далее идут препараты для инфузий (22,4%), анальгетики (18,7%), противовоспалительные препараты (16,5%) и витамины (11,7%) (рис. 1). Антибиотики и другие лекарственные препараты, которые предлагаются современными фармацевтическими компаниями в большинстве случаев имеют и таблеточную и инъекционные формы. Поэтому инъекционный метод введения этих препаратов можно легко заменить таблетками.

По данным опроса населения Бишкека 25,4% из них получали инъекцию за последние 3 месяца (n=126), а в Узбекистане 20,0% населения ответили о получении инъекции за такой же период времени.

80,2% населения г. Бишкек ответили, что получали инъекцию от медработников, а в остальных случаях от других лиц (родственники, соседи и др.). Сравнительные данные показали, что в Узбекистане 50,0% населения инъекцию делала медсестра, 17,6% - врач, а 20,6% получали инъекции от дантиста. В остальных случаях отвечают, что получали от других лиц или самих себя.

По результатам опроса врачей, назначающих инъекции стало известно, что 77,7% инъекций выполняет медсестра, 12,8% - врачи, 5,4% - родственники, знакомые и соседи больного, а 4,1% опрошенных врачей ответили, что инъекции делают акушерки (рис. 2).

По данным опроса населения г. Бишкек 34,0% получали инъекции в поликлинике, 14,0% в стационаре, 23,0% дома, 12,0% в стоматологическом кабинете, а 9,0% отвечают, что не помнят и в 7,0% получали инъекции в другом месте (рис. 3). По данным Мусабаева Э.И. в Узбекистане 26,5% населения получали инъекции в поликлинике, 26,5% - в стационаре, 20,6% - в стоматологическом кабинете, 2,9% - дома. В остальных случаях не знали или не ответили вовсе [1]. После сравнения этих данных выясняется, что население г. Бишкек в большинстве случаев (23,0%) получает инъ-

екции дома, нежели в медицинских учреждениях.

61,7% (n=407) врачей г. Бишкек считают, что пациенты предпочитают больше инъекции, чем принимать лекарства per os. А из данных опроса населения выяснилось, что только 20,6% (n=126) предпочитают инъекции, 29,4% отдают предпочтение неинъекционному методу, а 50,0% населения готовы принимать лекарства в том виде, в каком посоветует врач (рис. 4). Это значит, что врачи должны говорить своим пациентам о преимуществах приема лекарственных препаратов per os и этим самым сократить количество назначений содержащих инъекции.

Сравнительные данные показали, что в Узбекистане 38,0% врачей считают, что их пациенты предпочитают инъекции, а 62,0% - перорально, а население Узбекистана предпочитает инъекции в 30,0% случаев, а в 62,0% - пероральный прием лекарств [1].

92,8% (n=400) врачей г. Бишкек ответили, что через неправильно проведенную инъекцию передаются вирусные гепатиты, 92,2% (n=361) о передаче ВИЧ-инфекции. По данным опроса населения г. Бишкек 76,9% (n=126) ответили, что передается ВИЧ/СПИД, а 66,7% населения считают, что передаются вирусные гепатиты. Информированность медсестер о передаче ВИЧ инфекции через неправильно проведенные инъекции оказалась ниже, чем у населения. 62,2% (n=384) из них ответили ВИЧ инфекция, а 75,9% (n=253) вирусные гепатиты (таблица).

Из 368 опрошенных медсестер г. Бишкек 15,5% отмечают о полученной за последние 12 месяцев профессиональной травме. А 23,2% медсестер ответили, что повторно надевают колпачки на использованную иглу шприца. В Узбекистане из 25 опрошенных медсестер 15 ответили, что имели травму на работе, 38,0% медсестер надевали колпачки на иглы исполь-

Таблица. Доля врачей, медсестер и населения ответивших, какие заболевания передаются через неправильно проведенную инъекцию

	Врачи	Медсестры	Население
ВИЧ/СПИД	92,2% (n= 361)	62,2% (n=384)	76,5% (n=126)
Вирусные гепатиты	92,8% (n=400)	75,9% (n=253)	66,7% (n=126)

зованных шприцов.

Проведенная в г. Бишкек оценка безопасности инъекций показала, что инъекции назначаются врачами в избыточном количестве (91,9% назначений содержат инъекции). Необходимо заменять назначаемые в инъекциях лекарственные препараты на таблеточные формы, чтобы свести к минимуму риск заражения населения и медработников гемоконтактными инфекциями. Большая доля населения доверяют выполнение инъекций медработникам (80,2%). Но при этом имеет место частое получение инъекций населением дома (23,0%), что часто приводит к трудностям в управлении медицинскими отходами [2].

Низкая информированность медсестер о передаче вирусных гепатитов и ВИЧ инфекции и повторное надевание колпачка на иглу использованного шприца, требует дополнительного проведения обучающих семинаров по профилактике парентеральных инфекций передающихся вследствие небезопасно проведенных инъекций.

Таким образом, в Кыргызской Республике имеются реальные условия для распространения парентерально передающихся вирусных инфекция (ВИЧ, вирусные гепатиты) при небезопасной практике инъекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мусабаев Э.И. Материалы доклада конференции "Безопасная практика инъекций в Узбекистане", Ташкент, февраль, 2001; 2. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Акимкин В.Г. и др. Принципы эпидемиологического надзора и профилактики внутрибольничных инфекций у пациентов и медицинского персонала. Организация безопасного обращения с медицинскими отходами. - Эпидемиология и инфекционные болезни, 2009, N.2, с.16-21; 3. Храпунова И.А., Филлипов В.Ю., Николаева Г.И. и др. Эпидемиологическая оценка традиционных и современных методик взятия крови в профилактике внутрибольничного распространения парентеральных вирусных гепатитов. - Эпидемиология и инфекционные болезни, 2003, N.1, с.19-21; 4. Kane M. et al. Hepatitis B infection in the US. - Amer. J. Med., 1999, v.87, suppl. 3A, 11S-13S; 5. WHO Global Burden of Disease Study 2000 (Hauri AM et al. Int J STD and AIDS) 2004, v.15, p.7-16; 6. WHO Global Burden of Disease Study 2000 (World Health Report 2000).

SUMMARY

Condition of safety of injections practice in the medical establishments of Bishkek, Kyrgyz Republic

M.Yrysova, E.Kovshenina, R.Usmanov

In article are given results of rapid assessment of safe injection in medical establishments of Bishkek, Kyrgyzstan.

Поступила 17.10.2009

Лечение местно-распространенного рака желудка

А.Р.Алиев

Национальный центр онкологии, г.Баку

По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется свыше 750000 новых случаев рака желудка [4]. Из года в год число регистрируемых больных раком желудка увеличивается и по прогнозам данный показатель будет нарастать в большинстве развитых стран [7]. Данная проблема продолжает занимать лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности [3]. Не является исключением и положение в Азербайджанской Республике [2]. Необходимо констатировать также и тот факт, что большинство

больных обращаются в специализированные стационары на более поздних стадиях заболевания [1]. Учитывая то, что одним из основных принципов современного оперативного лечения рака желудка является обеспечение онкологической адекватности, возникает необходимость повышения резектабельности при местно-распространенном процессе [6]. Однако, в некоторых случаях данные операции носят условно радикальный характер. Вследствии этого проведение профилактической химиотерапии пероральными

Таблица 1. Гематологические проявления на фоне приема фторафура у больных раком желудка, перенесших гастрэктомию

Степень выраженности	лейкоциты			гемоглобин			тромбоциты		
	параметры	абс.ч	%	параметры	абс.ч	%	параметры	абс.ч	%
О	> 4 x 10 ⁹ /л	92	76	110г/л - N	14	11,6	> 100 тыс	120	99,2
I	3-4 x 10 ⁹ /л	21	17,4	95-110 г/л	29	24	75-100 тыс	1	0,8
II	2-3 x 10 ⁹ /л	8	6,6	80-95 г/л	42	34,7	50-75 тыс	-	-
III	1-2 x 10 ⁹ /л	-	-	65-80 г/л	21	17,3	25-50 тыс	-	-
IV	<1 x 10 ⁹ /л	-	-	< 65 г/л	15	12,4	< 25 тыс	-	-

Таблица 2. Диспептические проявления на фоне приема фторафура у больных раком желудка, перенесших гастрэктомию

ТОШНОТА			ДИАРЕЯ			СТОМАТИТЫ		
Степень выраженности	абс.ч	%	Степень выраженности	абс.ч	%	Степень выраженности	абс.ч	%
О (отсутствует)	72	59,5	О (отсутствует)	73	60,3	О (без изменений)	101	83,5
I (тошнота)	32	26,4	I (преходящая < 2 дней)	31	25,6	I (зуд, жжение, эритемы)	12	9,91
II (рвота проходящая)	15	12,4	II (переносимая >2 дней)	14	11,6	II (эритемы, язвы, прием пищи не затруднен)	3	2,47
III (рвота требующая лечения)	2	1,7	III (непереносимая)	3	2,5	III (язвы, требующие лечения, прием жидкой пищи)	3	2,47
IV (непереносимая)	-	-	IV (геморрагическая дегидратация)	-	-	IV (питание невозможно)	2	1,65

Таблица 3. Токсичности и переносимости фторафура у больных раком желудка, перенесших гастрэктомию

Побочные проявления	показатели	Степень выраженности			
		I и II	III и IV	легкие	требующие отмены препарата
Гематологические	гемоглобин	71 (58,7%)	36 (29,7%)	106 (87,6%)	15 (12,4%)
	лейкоциты	29 (24%)	-		
	тромбоциты	1 (0,8%)	-		
Гастроинтестинальные	тошнота	47 (38,8%)	2 (1,7%)	39 (32,2%)	9 (7,44%)
	диарея	45 (37,2%)	3 (2,5%)		

фторпиримидинами представляет интерес. К тому же до 90% больных предпочитают пероральную, а не системную химиотерапию [5].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. в исследование вошли 30 больных раком желудка перенесших расширенные и расширенно-комбинированные операции. В 23 случаях лимфодиссекция соответствовала объему D₂, а в 7 - D₃. В 15 случаях операция носила комбинированный характер, включающий в себя резекцию смежных органов. Помимо удаления желудка дополнительно резецирован один орган у 7 больных. Из них у 3 проведена дистальная резекция поджелудочной железы, у 1 - резекция поперечной ободочной кишки, у 2 - атипичная резекция поджелудочной железы и 1 - атипичная резекция печени. 4 больным проведена дополнительно резекция 2 органов. Из них 2 проведена резекция поджелудочной железы и поперечной ободочной кишки, одному резекция поперечной ободочной кишки и атипичная резекция II и III сегментов печени, а четвертому дистальная резекция поджелудочной железы и бисегментэктомия (II и III) печени. 2 пациентам дополнительно проведена резекция трех органов: поджелудочной железы, поперечной ободочной и тонкой кишки. Двум больным наряду с гастрэктомией проведена мультивисцеральная резекция, четырех органов: печени, поджелудочной железы, толстой и тонкой кишки.

Итого по результатам постоперационного морфологического исследования стадия T₃N₀M₀ установлена у 4 больных раком желудка, T₄N₀M₀ - 7, T₃N₁M₀ - 5, T₃N₂M₀ - 6, T₄N₁M₀ - 8.

После восстановления питания больным 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 121 курс.

В контрольную группу вошли 42 больных раком желудка, которым проведены гастрэктомии с неполной или полной лимфадиссекцией на уровне соответствующей D₁.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Полученные результаты показали, что наиболее подверженным изменениям среди гематологических показателей является гемоглобин (таблица 1). Наименее подверженным изменениям является число тромбоцитов. Однако при этом необходимо отметить, что у больных, перенесших расширенные и расширенно-комбинированные гастрэктомии, вследствие отсутствия желудка и удалении также и селезенки у большинства отмечается снижение гемоглобина крови, а также высокое 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. Нередко бывает тяжело определить является ли некоторые диспептические клинически проявляющиеся признаки результатом побочного действия препарата или являются проявлением постоперационной болезни функциональной системы питания вследствие гастрэктомии.

В нашем исследовании в 20 (16,53%) случаях пришлось временно отменить прием препарата. Несответствие с данными таблицы 3 объясняется сочета-

нием нескольких побочных проявлений, наблюдаемых при конкретном курсе терапии. Наиболее тяжелым побочным проявлением, резко ухудшающим качество жизни оперированных по поводу рака желудка 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.

Анализ полученных результатов показал, что годовой безрецидивный период составил 86,7%, 3-летний - 60%. При ретроспективном анализе 42 больных раком желудка которым проведены гастрэктомии с неполной или полной лимфадиссекцией на уровне D₁ установлено, что годовой безрецидивный период составил 66,7%, 3-летний - 40,48%. Общая 3-х 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 внедрение расширенных и расширенно-комбинированных гастрэктомий в сочетании с последующей адъювантной химиотерапией фторафуrom улучшает отдаленные результаты лечения больных раком желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2005 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 2007; 18 (2): прил. 1. 2. Зейналов Р.С., Керимов А.Х., Марданлы Ф.А. и др. Обзор заболеваемости и смертности от рака желудка. Азербайджанский журнал онкологии и гематологии, №2, с. 45-50, 2005. 3. Cornelis JH van de Velde. Current role of surgery and multimodal treatment in localized gastric cancer.

ESMO Conference Lugano. Switzerland, Lugano, 2008. Symposium lecture: 93-8. 4. Landis S.H., Murrey T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics. 1999, Ca.1999; 3: 3-8. 5. Liu G, Franssen E, Fitch, et al. Patients preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. J Clin Oncol 1997; 15: 110-5. 6. Sasako M. Optimal surgery for gastric cancer: The Asian view. 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Spain, Barcelona, 2008: 133-40. 7. The World Health Report 2003, p.164.

SUMMARY

Treatment of locally advanced gastric cancer

A.Aliyev

To this research it was included 30 patients with gastric cancer who underwent extended and extensively-combined operations. After resumption of alimentation adjuvant chemotherapy with phthorafurum was applied to the patients. The control group included 42 patients with gastric cancer who underwent incomplete or complete lymph node dissection at level D₁.

In 20 (16,53%) cases of our research temporary discontinuation of drug became necessary. The analysis of the achieved results showed that annual disease free survival in the main group was 86,7%; 3-year over all survival - 60%; and in the control group respectively 66,7% and 40,48%. 3-year over all survival rate in the main group was 63,33%, and in the control group - 47,76%.

The carried out research showed ease of use, rather low toxicity and good tolerance of patients to phthorafurum. It was determined that introduction of extended and extensively-combined gastrectomy in combination with subsequent adjuvant chemotherapy with phthorafurum improves the distant results of treatment of gastric cancer patients.

Поступила 15.04.2010

К эпидемиологии и экологической характеристике иерсиниозов на территории Азербайджана в период 1982-2008 годы

М.А.Раджабов

Азербайджанская Республиканская противочумная станция им. С.Имамалиева, г.Баку

Иерсиниозы остаются актуальной проблемой инфектологии во всём мире как инфекции, характеризующиеся полиморфизмом клинических проявлений с поражением желудочно-кишечного тракта, токсико-аллергической симптоматикой, склонностью к генерализованному течению и хронизации, развитием рецидивов и обострений представляющие значительные трудности в диагностике и дифференцировании их с другими инфекционными и соматическими заболеваниями [2].

У взрослых больных проблема хронизации иерсиниозов является одной из самых актуальных. Согласно литературным данным, хронизация при кишечном иерсиниозе составляет в различных странах мира 6,5-35% (Hoogkamp-Korstanje I., 1996) [3].

Таким образом, кишечный иерсиниоз остается актуальной проблемой инфекционной патологии. Склонность заболевания к затяжному и хроническому течению очень высока (50%) [1]. Развитие хроничес-

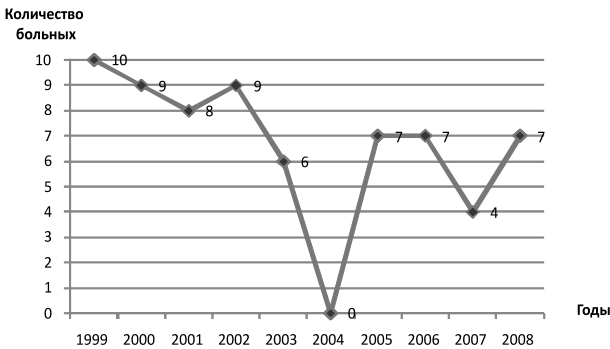


Рис. 1. Заболеваемость иерсиниозом среди людей по Азербайджану за период с 1999 по 2008 годы

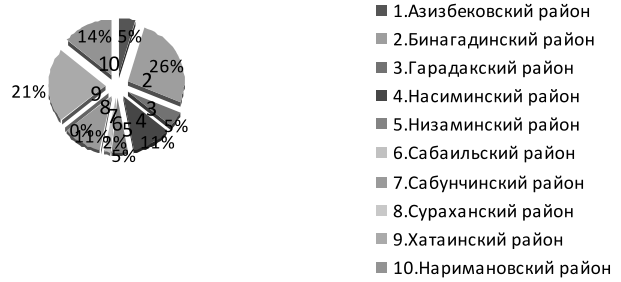


Рис. 2. Распределение случаев заболеваемости иерсиниозом среди людей по районам г.Баку (2002-2008 годы)

кой очаговости и аутоиммунной патологии требует достаточной продолжительности стационарного лечения, в том числе антибактериальной терапии, длительной диспансеризации [1].

Многогранность клинических проявлений определяет необходимость участия других специалистов (иммунолога, ревматолога, уролога) в решении данной проблемы.

Изменившиеся социально-экономические условия жизни населения, в том числе медицинского обеспечения, не могли не отразиться на подходах лечащих врачей к полноте обследования больных острыми кишечными инфекциями относительного широкого ряда возбудителей. Следует отметить, что в последние годы ведущими возбудителями, на изоляцию и идентификацию которых направлена диагностика, стали сальмонеллы и шигеллы, в результате чего доля острых кишечных инфекций неустановленной этиологии на протяжении последних лет довольно высока и составляет 77-80% [3].

Иерсиниоз многолик, может протекать как тяжелая инфекция с высокой и длительной лихорадкой (генерализованная форма) или как суставная форма с покраснением, припухлостью и болями в суставах при повышенной температуре тела. Болезнь может протекать как аппендицит. Очень часто болезнь протекает как кишечная инфекция с лихорадкой, рвотой, поносом и болями в животе. Здесь возможны осложнения в виде воспаления желчного пузыря (холецистит), поджелудочной железы (панкреатит). Возможно первичное поражение печени с желтухой, напоминающий вирусный гепатит. Имеются сведения, что в отделениях вирусного гепатита среди детей и подростков до 10% оказываются случаи иерсиниоза под маской вирусного гепатита. Наконец, известна скарлатиноподобная форма иерсиниоза. Тот факт, что сегодняшние дети часто болеют повторной скарлатиной, указывает на то, что в одном из таких случаев у них был иерсиниоз под маской скарлатины, поскольку скарлатина оставляет прочный пожизненный иммунитет. Указанное клиническое многообразие и есть та причина, из-за которой иерсиниоз как массовое заболевание оставался неизвестным до середины 60-х годов XX столетия и он успешно маскировался под все известные тогда болезни [4].

Учитывая вышеизложенное, представляется необходимостью регулярный мониторинг за указанной инфекцией в целях квалифицированной диагностики и направленного лечения, а также принятия, возможных на сегодняшний день, превентивных методов.

С этой целью нами проведен эпидемиологический анализ данных по распространению данной инфекции в период с 1982 по 1988 гг. со сравнительным анализом этиологической структуры и специфики распространения *Y. Enterocolitica* в исследуемый нами период 1999-2008 гг.

В период с 1982 по 1988 годы Азербайджанской Республиканской Противочумной станцией и её отделениями в различных регионах Азербайджана было исследовано более 65000 млекопитающих, относящихся к различным видам. Бактериологически исследованы также материалы (пробы фекалий, мочи, мокроты, крови) от 7681 инфекционных и соматических больных. По возрастной структуре больные были подразделены на группы, включающие: в возрасте от неполного месяца до 1 года (I группа) в которую вошли 22 ребёнка, из них дети до 4 месяцев составили - 72,7%, от 4-х месяцев до 1года - 27,3%. Девочки составили - 40,6%, мальчики - 59,4% [1].

В возрасте от 1 года до 15 лет (II группа) больных было 39 человек, из них от 1 года до 2 лет - 18%, от 4 до 5 лет - 10,2%, от 5 до 6 лет - 5,1%, от 6 до 7 лет - 7,6%, от 7 до 8 лет - 2,5%, от 8 до 10 лет больных не было, с 10 до 13 лет - 7,6%, от 13 до 14 лет - 2,5%, от 14 до 15 лет - 5,1% [1].

Эпидемиологический анализ ситуации по иерсиниозу в Азербайджане выявил следующее: за период с 1999 по 2008 годы зарегистрировано 67 случаев заболевания по г. Баку с подтверждённым лабораторным диагнозом (рисунок 1).

Наиболее высокий уровень отмечен в 1999 году с некоторым снижением в последующие годы.

Характерна встречаемость заболевания с довольно широким разбросом по районам г. Баку.

В целях улучшения эпидемиологического надзора за иерсиниозами и своевременного проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости отмеченной инфекцией среди населения акту-

альным остается вопрос повышения внимания медицинских работников к обследованию больных с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) с обязательной бактериологической диагностикой *Y. enterocolitica*. Перспективным направлением следует считать необходимость идентификации как можно более широкого спектра выделяемых серотипов, учитывая тот факт, что нетипируемые штаммы составляют 88%) [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов Р. Методические рекомендации по эпиднадзору за кишечным иерсиниозом на основании выявленного ареала его возбудителя. 1989, с.2-8. 2. Киселева Т.Ф., Лапутьева Г.В., Ргищева Л.В., Ткаченко Л.И. О затяжном и хроническом течении иерсиниоза. II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Инфекции обусловленные иерсиниями", 2006, с.81-83. 3. Парков О.В., Щербак Л.Я., Кутасов Т.Б., Губина Н.И., Кича Е.В., Чмырь И.А., Люпов Ю.Г. Результаты Эпидемиологического

надзора за иерсиниозами в Санкт-Петербурге. II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Инфекции обусловленные иерсиниями", 2006, с.108-111. 4. Ребенок Ж.А. Журнал "Здравоохранение" (Белоруссия), 2002, №6, с.35-37.

SUMMARY

To epidemiology and ecological characteristics of yersiniosis on Azerbaijan territory at the period of years 1982-2008

M.Radjabov

Considering diversity and weight of clinical manifestations of yersiniosis in humans it is obviously necessary perfection of diagnostics of acute enteric infections with expansion of a spectrum of trouble-shooting tests of identifiable agents.

Поступила 21.04.2010

Результаты лучевой и химиолучевой терапии больных раком носоглотки

И.Г.Исаев, Р.С.Зейналов, Н.М.Аскеров, Р.Р.Казиева, З.М.Гасанова

Национальный центр онкологии, г.Баку

Рак носоглотки сравнительно редко встречающаяся патология [5, 8, 11]. Частота возникновения данной патологии в мире составляет 0,1-2% среди всех новообразований, и до 2% среди злокачественных опухолей головы и шеи. Однако, в некоторых регионах Китая, Юго-Восточной Азии, северо-восточной Индии, Северной Африке и среди эскимосов Канады и Аляски, частота заболеваемости колеблется от 18 до 40 на 100 000 населения. В 2002 году в мире был диагностировано 80043 новых случаев рака носоглотки (из них 55796 мужчины, 24247 - женщины), а от данной патологии умерли 50332 (из них 34913 - мужчины, 15419 - женщины) человек.

Особенностью опухолей носоглотки является раннее регионарное метастазирование, возникающее почти у 80 % больных, причем в 50 % оно носит двусторонний характер. Отдаленное метастазирование при раке носоглотки встречается в 15-50 % случаев. Этому в немалой степени способствует особая биологическая агрессивность опухолей, развивающихся в данной зоне [3, 7, 10]. Ситуация усугубляется тем, что около 80% больных поступает на лечение, имея распространенный опухолевый процесс, III-IV стадию 58 [3, 8].

Основным методом лечения больных раком носоглотки является лучевая и химиотерапия. Цитостатики, как правило, используются вместе с лучевой терапией в различной последовательности. Как неоадьювантное лечение до начала радиотерапии, как адьювантное -

по окончании лучевой терапии (после достижения ремиссии), а также вместе с радиотерапией [6, 7, 9, 10].

Несмотря на использование различных методов, результаты больных раком носоглотки остаются неудовлетворительными. Общая 5-тилетняя выживаемость не превышает 55%, составляя при I - II стадии в среднем 70 %, при III - 45 %, при IV - 20 % [3, 8].

После химиорадиотерапии, у большинства пациентов развиваются истинные рецидивы заболевания, что подтверждает неполную эрадикацию опухолевых клеток, что в свою очередь в конечном итоге приводит к смерти больных.

Как известно, использование ионизирующих излучений в онкологии основано, на различиях в радиочувствительности опухоли и нормальных тканей, именуемых радиотерапевтическим интервалом. Нормальные ткани за счет стойких нейрогуморальных связей с организмом-носителем восстанавливаются быстрее и полнее, чем опухоль в силу присущей ей автономии. Используя эти различия и управляя ими, можно добиться тотального разрушения опухоли, сохранив нормальные ткани. Этого можно достичь с помощью использования различных режимов фракционирования дозы облучения, и химиосинхронизацией клеток опухоли. Основанием идеи синхронизации является тот факт, что радиочувствительность клеток в определенной мере зависит от фазы клеточного цикла. Теоретико-экспериментальные

предпосылки позволяют отнести к синхронизирующим агентам 5-фторурацил и препараты платины. Под воздействием 5-фторурацила клетки, находящиеся в разных фазах клеточного цикла, тормозятся перед вступлением в фазу S и предположительно вместе вступают в нее и вместе достигают фазы митоза, наиболее чувствительной к облучению. Еще одним универсальным механизмом является репарация сублетальных и потенциально летальных лучевых повреждений, поэтому применение ингибиторов репарации, в частности препаратов платины дает возможность надеяться на увеличение эффекта облучения [1, 6]. Особая роль химиотерапии при сочетании с лучевой терапией состоит в том, что кроме противоопухолевого действия препараты оказывают в большей или в меньшей степени радиосенсибилизирующий эффект, увеличивая частоту локального контроля, а также снижают вероятность развития отдаленных метастазов. Прорывом в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи стало использование комбинации производных платины и 5-фторурацила. Это сочетание можно считать сегодня "золотым стандартом" индукционной и адьювантной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи, где эти лекарственные препараты выступают как синхронизаторы клеточного цикла (5-фторурацил), и ингибиторы репарации (препараты платины) сублетальных лучевых повреждений [2]. Однако рациональная последовательность лекарственного и лучевого компонентов у больных эпидермоидным раком головы и шеи окончательно не определена, из-за постоянных изменений и усовершенствований в каждом из консервативных методов лечения.

Как следует из вышеуказанных данных, в последние годы для разработки более эффективных методов терапии больных раком носоглотки интенсивно изучаются возможности одномоментного использования химио-, лучевого лечения в различных режимах нетрадиционного фракционирования дозы.

Поэтому, проблема выбора максимально эффективного и минимально токсичного режима лечения до настоящего момента остается актуальной и нуждается в дальнейшем изучении.

Решение этих задач позволит расширить возможности и повысить эффективность комбинированной терапии больных раком носоглотки и, создаст возможность для разработки высокоэффективных методов лечения, все вышеуказанные данные послужили основанием для проведения настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе проанализированы результаты обследования и лечения 163 больных раком носоглотки, находившихся на лечении в Национальном онкологическом центре Минздрава Азербайджанской Республики в 2000-2009 годы. Из 163 больных 125 (76,7%) были мужчины, 38 (23,3%) - женщины, то есть число мужчин оказалось значительно больше, чем женщин. Возраст больных колебался от 16 до 71 лет, при этом наибольшее число - 110 (61,3%) наблюдались в возрастной категории до 30 лет.

Объем обследования пациентов в нашей клинике соответствовал Международным стандартам [7]. Кроме клинического осмотра пациентов выполнялись следующие лабораторно-инструментальные исследования: общий анализ

крови, биохимические исследования сыворотки (пробы печени, почек и др.), опухолевой маркер и другие (анализ мочи, кала и т.д.), эндоскопическое исследование - фиброэзофагиноскопия с взятием биопсии из опухоли, КТ и/или ЯМР головы и шеи, КТ органов грудной полости, ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов, печени, морфологическое исследование биопсийного материала из носоглотки, или шейных лимфатических узлов, ЭКГ, по показаниям пациентам также назначались другие лабораторно-инструментальные обследования (изучение функционального состояния щитовидной железы, КТ, сканирование скелета и другие).

Диагноз рак носоглотки морфологически верифицирован во всех случаях. Из 163 больных у 98 (60,1%) установлен недифференцированный рак носоглоточного типа, у 61 (37,4%) - различные формы плоскоклеточного рака, из них 42 (68,8%) - плоскоклеточный рак с ороговением, у 19 (31,1%) - без ороговения и у 4-х больных в цитограммах были найдены клетки рака.

В результате проведенных исследований, экзофитная форма роста опухоли установлена у 117 (72%), эндофитная - у 34 (21%) и смешанной формы у 11 (7%) пациентов. При этом в 68 (42%) наблюдениях наблюдалось изъязвление поверхности опухоли, при КТ и/или ЯМР исследовании у 124 (76%) больных установлены прорастание опухоли в окружающие ткани, из них в основную пазуху - 50%, средне-черепную ямку - 12%, парафаренгеальное пространство - 39%, верхне-челюстную пазуху - 32%, и в 31% случаях установлены костные деструкции. Следует отметить, что у 76 пациентов опухоль проросла не в одну, а в две и более соседние структуры. При обследовании из 163 больных только у 24 (14,7%) не были установлены метастазы в регионарных лимфатических узлах шеи (N₀). В 41 наблюдении (25,1%) имело место вовлечение в патологический процесс шейных лимфатических узлов на стороне поражения шеи (N₁). Метастазы в лимфатических узлах шеи, размерами 3-6 см определялись в 55 (33,7%) наблюдениях (N₂). Метастазы более 6 см, с фиксацией кожи и ограничением подвижности (N₃) диагностированы у 52 (31,9%) пациентов. Контралатеральное поражение лимфатических узлов (N_{2b}) установлено в 12 (7,4%), двустороннее (N_{2c}) - 21 (12,8%), а символ 2a диагностирован у 42 (25,8%).

После обследования у 16 (9,8%) была установлена Па, у 23 (14,1%) - Пб, у 91 (55,8%) - III стадия, у 20 (12,3%) IVa и у 13 (7,9%) IVб стадия рака носоглотки. Поражение лимфатических коллекторов было установлено у 139 (85,2%) пациентов, из них у 51 человека (36,7%) было установлено N₁, у 63 (45,3%) - N₂ и у 25 (17,9%) - N₃.

В исследовании не включались больные с отдаленными метастазами злокачественного процесса (символ M1), с тяжелыми формами паренхиматозного гепатита (билирубин > 25 ммоль/л, АЛТ и/или АСТ не более 2,5 верхней граница нормы), с нарушением функции почек (креатинин > 120 ммоль/л), с низкими показателями общего анализа крови (нейтрофилы не менее 1,5x10⁹/л., тромбоциты не менее 100x10⁹/л., гемоглобин не менее 100 г/л.), с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, перенесенный менее 1 года назад, III-IV степень гипертонической болезни), некомпенсированным сахарным диабетом, больные с активным туберкулезным процессом легких.

Больные в зависимости от тактики лечения были распределены на 3 группы.

I группа: больным проводилась дистанционная гамма-терапия в ускоренном гиперфракционном режиме: 2 фракции в сутки, с интервалом 4 часа, РОД 1,6-1,8 Гр за фракцию; дневная СОД 3,2-3,6 Гр. Облучение проводилось 5 раз в

неделю до СОД 70±5 Гр в течение 4-5 недель.

II группа: лучевая терапия проводилась в режиме идентичной I-й группе, одновременно пациентам в 1 и 5 дни лечения каждой недели вводили цисплатин - 20 мг/м² в/в капельно и 5-фторурацил - 400 мг/м².

III группа: контрольная группа или же группа исторического контроля, где больным радиотерапия осуществлялась в традиционном режиме: РОД=2,0 Гр, 1 раз в сутки, 5 раз в неделю до СОД 70±5 Гр.

При планировании и осуществлении лучевой терапии мы руководствовались рекомендациями соответствующих международных организаций, и в первую очередь докладами 50 (1993 год) и 62 (1999 год) Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям (ICRU Report No. 50, 62).

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

На основании данных, полученных при эндоскопическом, ультразвуковом, КТ и ЯМР исследовании, производилась разметка на коже или же поливинильной маске в проекции опухоли. С 2005 года предлучевая топометрическая подготовка больных проводилась с использованием симулятора КТ фирмы "Siemens". Преимущества КТ симулятора следующие: при этом визуализируется объем опухоли, ее форма и географическое расположение при нахождении пациента в лечебной позиции, анатомические детали в оперечной плоскости, просматриваются данные в трех измерениях, облегчается расчет дозных полей и дозы для опухоли, и окружающих тканей. Данная тактика позволила в объем облучения включить, носоглотку с прилежащими тканями или структурами (в зависимости от прорастания опухоли), и регионарные лимфатические коллекторы.

Разметка на коже или же иммобилизационном устройстве, в данном случае маске, производилась с помощью лазерной системы. Учитывая особенности метастазирования опухолей носоглотки, в объем облучения был включен весь регионарный лимфатический коллектор носоглотки.

В последующем проводилась дозиметрическая подготовка с использованием программы ХЮ. Для гомогенного распределения дозы излучения в мишени, мы руководствовались рекомендациями ICRO 24, где отклонения дозы должны быть выдержаны в пределах 5%, а распределение в пределах 4 мм.

Лучевая терапия пациентам проводилась на гамма-терапевтических установках РОКУС, ТЕРАГАМ, и линейном ускорителе Clinac 3796 (Varian).

При осуществлении химиотерапии, учитывая нефротоксичность цисплатины, у этих пациентов особое внима-

ние уделялось изучению функции почек, в частности перед началом введения препарата определяли уровень креатинина, мочевины, мочевой кислоты в сыворотке крови. С целью стимуляции диуреза, и для максимального уменьшения нефротоксического действия препарата проводили гидратацию: перед введением цисплатина в/в капельно в течение 2-4 ч вводили 1,6-2 л 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы (глюкозы). Затем в/в капельно в течение 40-60 мин вводили цисплатин, разбавленный в 500 мл физиологическом растворе. После окончания инфузии еще дополнительно вводили 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы (глюкозы). Для усиления диуреза в течении последних 30 мин предварительной гидратации или по ее окончании можно в/в капельно вводить 375 мл 20% раствора маннита. Обильное потребление жидкости и поддержание диуреза соблюдали в течение 24 ч.

Кроме непосредственных результатов (критерии ВОЗ), нами проанализированы показатели трехлетней безрецидивной выживаемости, медиана продолжительности ремиссий и причин неудач лечения.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась Microsoft Excel 97 в операционной системе Windows 98. Относительные показатели рассчитывались в % от общего количества наблюдений (N). Для каждого показателя вычислялась средняя арифметическая величина (M), средняя ошибка (m). Для определения достоверности различия сравниваемых величин использовали критерий Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Планируемый курс лучевой терапии закончили все 163 больных раком носоглотки. В результате лечения полная регрессия опухоли была достигнута у 118 (72,4%), частичная у 28 (17,2%) больных. В 15 случаях наблюдалась стабилизация процесса и в 2-х (1,2%) - прогрессирование патологического процесса. За трехлетний период наблюдения из 118 больных у 29 (24,2%) было установлено прогрессирование заболевания, и из них умерли 14 (11,9%) человек. Средняя продолжительность жизни умерших пациентов составила 17,6 месяцев (таблица).

На эффективность лечения существенным образом влияла макроскопическая форма роста опухоли, установленная при эндоскопическом, и ЯМР исследовании. При экзофитном росте новообразования носоглотки из 117 человек у 101 (86,3%) была установлена полная, у 12 (10,2%) - частичная регрессия, и у 4-х (3,4%) - стабилизация процесса. Медиана продолжи-

Таблица. Результаты лечения больных раком носоглотки раком носоглотки по группам

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	Всего
Всего больных	50	62	51	163
Достигнута полная ремиссия	38- 76%	50- 80,6%	30- 58,9%	118(72,4%)
Рецидивы у больных с полной ремиссией	8- 21%	9- 18%	12- 40%	29(24,6%)
Медиана продол. ремиссий	23(15-31)мес.	28(13-39)мес.	16(7-39) мес.	28(9-39) мес.
Безрецид. выживаемость:				
1 год	100%	100%	75,2±6,4%	98,2±7,8%
2 года	85,4±5,6%	90,8±3,2%	58,6±6,9%	89,4±8,1%
3 лет	78,8±4,8%	86,4±4,1%	49,4±5,8%	76,4±5,4%
Умерли	4-10,5%	4-8%	6-20%	14(11,9%)

тельности ремиссий этих групп пациентов составила 32 (13-38) месяцев, трехлетняя безрецидивная выживаемость 80,2% ($p < 0,05$). Из 101 пациента в состоянии полной ремиссии (из 117 чел.) у 14-и человек появились рецидивы заболевания, и 6 из них умерли. Эффективность лечения при эндофитной и смешанной форме опухоли оказалась значительно ниже ($p < 0,005$). Из 34 больных с эндофитной формой роста новообразования полная регрессия была установлена у 15 (44,1%), смешанной форме роста - у 2-х из 12 (16,7%). Стабилизация патологического процесса была выявлена, у 11, прогрессирование у 2-х из 46 больных с эндофитной формой роста опухолевого процесса. Со смешанной макроскопической формой роста опухоли из 2-х больных в полной ремиссии, 1 больной прожил больше одного года. При эндофитной форме роста (в полной ремиссии - 15 чел.) год прожили 97,4%, 2 года - 79,3%, и три года 54,6% больных. За период наблюдения у 13 больных было установлено прогрессирование опухолевого процесса, и 6 из них умерли.

Таким образом, из 14 умерших пациентов у 2-х (из 2-х) была смешанная форма, у 6 (из 15- 40%) - эндофитная и 6 (из 101 - 5,9%) - экзофитная форма роста опухоли.

У больных с изъязвлением поверхности опухоли, имелась тенденция ($p > 0,05$) к ухудшению показателей эффективности проводимой терапии - полная регрессия опухоли носоглотки у этой категории пациентов наблюдалась в 63,2% случаях, рецидивы возникли у 16 из 43 пациентов (37,2%), умерли 9 (20,9%) больных. Эти показатели без изъязвления поверхности опухоли соответственно, составили 78,9%, 17,3% и 6,7%.

Изучение результатов лечения в зависимости от локализации и степени прорастания опухоли носоглотки в соседние структуры показало, что вовлечение в патологический процесс костных структур является худшим прогностическим показателем - из 50 пациентов с прорастанием опухоли в костные структуры, в результате лечения у 13 (26%) была достигнута ремиссия. Из них 1 год без прогрессирования заболевания прожили 67,3%, 2 года - 51,2% и 3 года - 28,4%. Медиана продолжительности ремиссией для этих групп больных составляет 12 (9-12) месяцев (рецидивы установлены у всех 13, умерли - 6 пациентов). В то же время у пациентов, у которых была диагностирована инфильтрация опухоли в парафарингеальное пространство полная регрессия установлена значительно больше, в 56,2% наблюдениях ($p < 0,05$).

Следует отметить, что у большинства пациентов было выявлено прорастание патологического процесса носоглотки в 2 и более соседние структуры (из 163 больных у 76 - 46,6%), и в этих случаях результаты проводимой терапии оказались статистически достоверно хуже, чем при локализованном процессе (полная регрессия, соответственно, 36,4% и 78,9%; $p < 0,05$).

Анализ результатов в зависимости от гистологической структуры опухоли показал следующее. Из 98 больных с недифференцированным раком носоглоточного типа полная ремиссия в результате лечения была

достигнута у 81 (85,2%) больных. Годичная безрецидивная выживаемость для этих 81 пациентов составила 100%, 2 года - 96,4%, три года - 82,4%, медиана продолжительности ремиссии - 31 (16-39) месяцев (рецидивы у 12 чел., умерли 5). Эти показатели оказались значительно лучше, чем при плоскоклеточном раке и они, соответственно составили, 100,0%, 85,4%, 70,2% и 25 (9-34) месяцев (из 61 больных полные ремиссии достигнуты у 33-х, из них рецидивы - у 14, умерли - 9 пациентов). В то же время, на показатели выживаемости наличия или отсутствия ороговения, существенным образом не влияли.

Анализ результатов лечения в зависимости от размеров первичной опухоли носоглотки (символ T) показал следующее - у всех 6 пациентов со значением символа T₁ была достигнута полная регрессия опухоли. Для пациентов с символами T_{2a} и T_{2b} эти показатели, соответственно составили 88,2% (25 из 29 больных) и 82,8% (29 из 35 пациентов), T₃ - 62,5% (31 из 48) чел., T₄ - 62,2% (27 из 45 чел.), рецидивы возникли, соответственно, у 2, 6, 13 и 8 пациентов. Таким образом, установлено, что на эффективность лечения существенным образом влияют размеры первичной опухоли - частота полных регрессий и показатели выживаемости статистически достоверно отличалось при значении символа T₁ и T₂, T₃, T₄, а также при T₂ и T₃, T₄ ($p < 0,05$).

Нами проанализированы результаты лечения 163 больных раком носоглотки в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов. Из 24 пациентов, у которых при первичном обследовании метастазы в лимфатических узлах не были установлены, у 23 (95,8%) по окончании лечения была установлена полная ремиссия. Частота полных регрессий при символах N₁, N₂ и N₃ соответственно составили 82,3%, 63,5% и 52,0%. Рецидивы были установлены, соответственно, у 1-го, у 9, у 12 и у 7 больных. Таким образом, наблюдалась прямая корреляция между состоянием регионарных лимфатических узлов и эффективностью лечения, и эта разница была статистически достоверной ($p < 0,05$).

Анализ результатов в зависимости от стадии заболевания показал следующее. Из всех 16 больных с Па стадией рака носоглотки после завершения лечения полная ремиссия была у 14 (87,5%) пациентов, и за период наблюдения рецидив заболевания у них не установлен. Подобные результаты были зарегистрированы в Пб - из 20 больных, находившихся в ремиссии (из 23 - 86,9%) прогрессирование опухолевого процесса было установлено у трех пациентов через 18, 21 и 31 месяцев после завершения лечения, и 1 больной умер.

В то же время, показатели выживаемости при III стадии заболевания оказались значительно ниже, чем при Па и Пб стадиях. Для 71 пациента с III стадией рака носоглотки, которые находились в состоянии ремиссии (из 91 чел.) годичная безрецидивная выживаемость составила 98,7%, двухлетняя - 88,1%, трехлетняя - 79,1%, и медиана продолжительности ремиссий - 19 (13-25) месяцев. За период наблюдения в указанной

группе рецидивы заболевания были установлены в 16 наблюдениях, из них у 3-х больных были установлены истинные рецидивы, у 6-рецидивы+метастазы, и у 2-метастазы рака носоглотки, из этих пациентов 6 умерли.

Такие же низкие результаты были зарегистрированы при IV стадиях заболевания. Из 20 пациентов с IVa стадией, у 12 была достигнута полная ремиссия, у 9 в период наблюдения было установлено прогрессирование опухолевого процесса - из них у 2-х истинные рецидивы, и у 5-х - рецидивы+метастазы рака, и у 2 метастазы заболевания. Один год без рецидива жили 84,7%, 2 года - 69,4%, 3 года - 69,4% и медиана продолжительности в этой группе составила 15 (11-23) месяцев, умерли 6 пациентов. При IVб стадии заболевания эти показатели, соответственно составили, 50%, 50%, 0% и 11 (9-17) месяцев. Из 13 пациентов с IVб стадией в результате лечения полная ремиссия была установлена у 1-го, и он умер от прогрессирования заболевания среднем через 11 месяцев после завершения лечения.

Анализ результатов по группам показал следующее.

В I группе из 50 больных у 38 (76,0%) была достигнута полная, у 6 (12,0%) - частичная ремиссия. В 5 случаях (10,0%) была отмечена стабилизация процесса, и в одном наблюдении, имело место прогрессирование патологического процесса. За период наблюдения в указанной группе прогрессирование опухолевого процесса установлено 8 (21%), умерли 4 (10,5%) пациентов (из 38). Годичная безрецидивная выживаемость составила 100%, двухлетняя - 85,4%, трехлетняя - 78,8%, медиана продолжительности ремиссий - 23 (15-31) месяцев.

Во II группе, где 62 пациентам лучевая терапия проводилась в режиме ускоренного гиперфракционирования в комбинации с цисплатиной (20 мг/м²) и 5-фторурацилом (400 мг/м²), полная ремиссия была установлена в 80,6%, частичная - в 14,5%, стабилизация процесса - в 4,8% случаях. В данной группе из 62 больных 50 человек курс лечения завершили в состоянии полной ремиссии, из них за период наблюдения прогрессирование патологического процесса установили в 9 (18%) случаях, умерли 4 (8%) больных. Медиана продолжительности ремиссий для этой группы больных составила 29 (14-39) месяцев.

В III группе в результате лечения полная ремиссия была достигнута из 51 больных у 30 (58,8%), частичная у 13 (25,4%), стабилизация процесса - у 7 (13,7%) пациентов. За период наблюдения рецидивы установлены у 12 (40%) пациентов, и из них 6 (20%) умерли. Годовая безрецидивная выживаемость для этой группы составила 75,2%, двухлетняя - 58,6%, трехлетняя - 49,4%, медиана продолжительности ремиссии 16 (7-37) месяцев.

Установлено, что по сравнению с классическим курсом, эффективной является лучевая терапия в ускоренном режиме фракционирования дозы, как в отдельности, так и в комбинации с противоопухолевыми препаратами - цисплатин и 5 фторурацилом.

Рецидивы в облученных зонах были диагностированы у 16 больных из 29 (55,2%), и у 5 из них рецидив был выявлен в носоглотке, у 11 - в лимфатических

узлах шейной области. Следует отметить, что в 3-х случаях рецидивы заболевания появились в носоглотке по краю поля облучения, что по-видимому явились результатом неправильного планирования лучевой терапии. Метастазы заболевания были установлены из 22 больных, у 5-ти в печени, у 3-х больных в легких, и у 16 - одновременно в нескольких органах и лимфатических коллекторах.

Для 29-х больных, у которых было установлено прогрессирование заболевания, медиана продолжительности ремиссии составила 16 (9-33) месяцев. Из них за период наблюдения умерли 14 (11,9%) человек и средняя продолжительность их жизни составила 17,6 месяцев.

Таким образом, анализ результатов лечения по частоте достижения полной ремиссии, продолжительности ремиссий, трехлетней безрецидивной выживаемости у больных раком носоглотки показал, что для данной категории пациентов наиболее эффективным является применение лучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы в сочетании с противоопухолевыми препаратами цисплатин и 5-фторурацилом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Пелевина И.И.: Химическая радиосенсибилизация злокачественных опухолей. Материалы V Российской конференции, 27-29 ноября 2001, Москва.
2. Ткачев С.И., Любаев В.Л., Матякин Е.Г., Кондратьева А.П., Алиева С.Б., Зимина Н.А.: Химиолучевая терапия плоскоклеточного рака головы и шеи. Материалы конференции VII Российской онкологической конференции, Москва, 25-27 ноября 2003 г.
3. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки: вопросы диагностики и лечения. - Прак.онкология, 2003, т.4, N.1, с.38-44.
4. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. Москва, 1992.
5. Əliyev C.Ə., Zeynalov R.C., Mordanlı F.A.. Azərbaycan respublikasında 2003 ildə bədxassəli sislərlə xəstəlnmə. Azerbaijan J. of oncology and related sciences, 2004, v.11, N.2, p.3-11.
6. Əliyev C.Ə., İsayev İ.H., Əlizadə V.A. və başqaları. Bas-boyun nahiyəsinin bədxassəli sislərləndirilmis hiperfraksiyalı rejimdə sua müalicəsinin tək və 5-florurasil, sisplatinlə birlikdə nəticələri. - Медицинская радиология и радиационная безопасность, Москва, 2009, 5, с.56-62.
7. Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2006) 64:47-56.
8. Chan AT, Teo PM, Johnson PJ. Nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 2002, 13: 1007-15.
9. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al.: Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. Eur J Cancer 43 (9): 1399-406, 2007.
10. Chua DT, Ma J, Sham JS, Mai HQ, Choy DT, Hong MH, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A pooled data analysis of two phase III trials. J Clin Oncol. 2005, 23: 1118-24.
11. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Semin Cancer Biol. 2002, 12: 421-9.

SUMMARY

Results of radiation and chemoradiation therapy of patients with nasopharyngeal cancer
I.Isayev, R.Zeynalov, N.Askerov,
R.Kaziye, Z.Gasanova

In the article the authors presented the results of the study dedicated to investigation of different approaches in radiation and chemoradiation therapy of patients with nasopharyngeal cancer.

Поступила 23.04.2010

Физиология ребенка: теоретические аспекты и информационная гипотеза акселерации

С.С.Исмайлова

Курганская городская больница №2, РФ

В последнее десятилетие прошлого века на фоне социально-экономических преобразований в России произошло резкое обострение демографических проблем, среди которых на первом месте стоит низкий уровень рождаемости в сочетании с высокой смертностью. Под угрозой оказалось здоровье детей, составляющих важнейший резерв страны, уровень его экономического и духовного развития, состояние науки культуры и спорта [5].

Эволюция мозгового черепа как конструкции, защищающей головной мозг от внешних механических воздействий, возникла в результате адаптации к экстремальным факторам, действующим панорамно [10]. То есть шла элиминация морфологически неустойчивого краниотипа с большими радиусами кривизны и малой толщиной костей. С другой стороны, мозг - это наиболее приспособляемый к изменениям внешней среды орган, благодаря развитию которого происходило приспособление человека к меняющимся условиям среды. Кости мозгового черепа формируются в результате индукционного воздействия растущего мозга. Новорожденные дети отличаются относительно большими размерами головы. Даже при нормальном развитии таза в 0,3% случаев может возникнуть несоответствие между размерами таза и головкой плода [6].

Длина окружности головы (ОГ), соответствующая прямому размеру от переносицы до наиболее выступающей части затылка, является одним из наиболее важных показателей зрелости новорожденного ребенка и составляет 32-35 см (4,5). Соотношение ОГ и длины тела у детей в дальнейшем называется показателем школьной зрелости.

Так же, как и продольные размеры тела, длина ОГ увеличивается под влиянием акселерации. Так, у новорожденных Кракова, за 60 лет окружность головы увеличилась с 33,2 до 34,5 см (6,7). Таких же размеров достигла голова новорожденных Бухареста [8]. Средний размер головы новорожденных Астрахани за 24 года стал больше на 1,5 см [4]. По данным исследований [9], длина ОГ доношенных московских новорожденных составляет $35,7 \pm 1,3$ см.

На протяжении истории человечества неоднократно были периоды популяционных сдвигов в темпах физического развития. В античной Греции и Риме размеры людей были близки к размерам современных представителей европейской расы, а средневековые рыцари отличались малыми размерами тела и грацильным телосложением [17, 19]. За последние 10 лет

в индустриально развитых странах отмечено прекращение акселерации и наметилась тенденция к ретардации физического развития подрастающего поколения [7]. До настоящего времени ни одна из точек зрения, объясняющих причины акселерации не получила всеобщего признания [15, 16]. На ускорение развития детей могли повлиять улучшение уровня жизни населения, стимуляция функций мозга и роста под влиянием увеличивающегося объема информации и временное изменение каких-либо экзогенных или эндогенных условий жизни на Земле. Целью настоящего исследования явилась попытка обосновать информационную гипотезу акселерации.

Проанализированы карты новорожденных детей (474 чел.), родившихся в городе Кургане в 2001 году. Дополнительно были собраны данные о родителях, уровне их образования и благосостояние семей этих детей. Все качественные данные были ранжированы, переведены в цифровую форму и проанализированы с помощью программы EXCEL, например уровень образования родителей, свидетельствующий об интенсивности и длительности усвоения учебной информации оценивался по 5-балльной шкале (высшее, среднее специальное, среднее, неполное среднее, начальное).

Продольный размер тела новорожденных мальчиков составил $52,0 \pm 0,15$, девочек $51,1 \pm 0,17$ см. Обхват головы был равен соответственно $31,1 \pm 0,08$ и $32,9 \pm 0,7$ см, соотношение размеров головы и тела 0,63 и 0,64. У новорожденных Москвы [11] это соотношение было больше (0,67-0,69).

Размеры головы новорожденных зависели от многих факторов. С увеличением длины тела матери, увеличивались размеры тела новорожденных и окружность их головы: $ОГ = 0,396 \cdot L$, $R^2 = 0,868$. Регулы у девушек начинаются при достижении длины тела 152 см, при этих размерах тела внутренний диаметр таза сопоставим с диаметром поперечного сечения головы новорожденного. Если бы длина тела женщин была меньше указанного порогового уровня, длина тела новорожденных составила бы величины, обычно несовместимые с жизнью (менее 35 см). В семьях с доходом на одного человека 4,5 тыс. руб. в месяц дети имели размер головы $33,4 \pm 0,1$ см, а с доходом 1,8 тыс. руб. - $32,7 \pm 0,08$ см (P<0,05). При этом прямая взаимосвязь между показателями прослежена при росте подушевого дохода в диапазоне дохода от 2,5 до 4,0 тысяч рублей. Дальнейшее улучшение материального благополучия не сказалось на величине ОГ новорожденных.

Чем больше размер головы новорожденных, тем

выше их функциональная зрелость. Однако при сопоставлении относительных размеров головы с показателем функциональной зрелости выявилась обратная зависимость. Размеры головы не должны быть больше должных для данной длины тела. Вместе с тем относительные размеры головы были больше у матерей, имеющих высшее и специальное среднее образование. На уровень образования не влияли размеры тела матерей.

Следовательно, увеличение информационной нагрузки не приводит к увеличению размеров тела женщин, но способствует избирательному увеличению размеров головы новорожденных. Такое увеличение возможно в условиях увеличения размера тела детей. Между длиной тела новорожденных и окружностью головы выявлено тесная корреляционная взаимосвязь: $OG = 4,16 * Ln - 85,9$; $r = 0,959$.

Можно предположить, что акселерация направлена в конечном итоге на относительное увеличение размеров мозговой части черепа, в связи с необходимостью уклонного увеличения переработки возрастающего объема информации. На протяжении длительного периода развития увеличение емкости черепа человека обеспечивалось, в частности, за счет уменьшения толщины костей свода с темпом 0,1 мм за 10000 лет. Однако дальнейшая тенденция к грациализации делает череп конструктивно уязвимым [2]. Но для ее осуществления необходимо увеличение размеров тела, что не имеет другого биологического обоснования. Увеличение размера тела людей и, следовательно, размера тазового кольца женщин осуществлялось на протяжении периода сопоставимого со столетием. Это связано с генетическими регуляторными перестройками, изменением соотношения длины костей и мышц, приспособлением к возрастанию энергозатрат и т.д. После достижения нужного результата наступает период ретардации, но размеры головы новорожденных и таза рожениц сохраняются.

С увеличением продольного размера тела женщин в диапазоне 145-155 см, размеры таза увеличиваются. Выявлено, что у женщин аборигенов Южной Америки, эвенкиек и алеуток соотношение ширины таза и длины тела составляет 17,5%, а у якуток, таджиков, русских и буряток 18,3%. Представительницы Европы и центральной Африки имеют разные пропорции таза и длину тела. Ранее проведенные нами исследования роста девушек и юношей 17 лет в сопоставлении с данными литературы [13], позволили установить, что, в отличие от юношей, у девушек процесс акселерации продолжается.

Следует заметить, что частота встречаемости у женщин узких тазов имеет тенденцию к снижению, в результате чего показание к операции кесарева сечения снизилось с 41% до 19% [1]. В целом же, частота родоразрешения путем операции кесарева сечения имеет тенденцию к росту и выше в промышленно развитых странах. В Курганской области выявлена связь частоты операций с уровнем развития промышленного производства [12].

В отличие от животных, у людей с мозгом большего веса, по-видимому, продолжительность жизни меньше [13].

Можно предположить, что начавшаяся в прошлом столетии акселерация роста и физического развития детей в конечном итоге направлена не на прирост тотальных размеров тела детей, а является очередным этапом изменения его пропорций, в частности, избирательного увеличения размеров головного мозга и повышения его функциональных возможностей. Каждая волна акселерации и последующей ретардации оставляет след в виде избирательного увеличения мозговой части черепа. Необходим не меньший период закрепления приобретенных изменений. Данные проведенного исследования подтверждают информационную гипотезу акселерации. Нарушение в структурной функции генов, отвечающих за формообразовательные процессы, может быть причиной нарушения пропорций роста тела, в частности, появления такой ортопедической патологии как ахондроплазия.

В заключение следует напомнить о столь существенном ускорении в последние годы темпов исторического развития человечества, что ни одно преувеличение, ни одно утверждение, каким бы вздорным оно не казалось, не может реалистично описать весь ритм и размах изменений. По существу лишь гипербола оказывается истинной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В., Лапцев Е.А. Кесарево сечение. Санкт-Петербург, 1991, 148 с.;
2. Алексеева Т.И. Географическая среда и биология человека. М: Мысль, 1977, 302 с.;
3. Андронеску А. Анатомия ребенка. - Бухарест. 1970, 360 с.;
4. Баев А.М. Физическое развитие новорожденных в родде Астрахани. - Труды Астраханского медицинского института. - Волгоград, 1974, т.2, с.49-50;
5. Вельтишев, Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, нормальные вариации, соматотипы, нарушения и их коррекция / Ю.Е. Вельтишев / М., 1998, 79 с.;
6. Висярина В.П. Анатомо-физиологические особенности детского возраста. - М: Медицина, 1973, 223 с.;
7. Властовский В.Г. акселерация роста и развития детей. М.: Изд-во МГУ, 1976, 280 с.;
8. Деметьева Г.М., Короткая Е.В. Дифференцированная оценка детей с низкой массой при рождении. - Вопр. охр. мак и дет., 1981, N.2, с.15-20;
9. Дерябин В.Е. О возрастной и географической изменчивости величины и типа пропорций размеров тела в некоторых этногеографических группах СССР. - Вопр. антропологии, 1980, в.65, с.67-79;
10. Зайченко Д.А. Механическая травма как антропогенный фактор преобразования мозгового черепа человека. Влияние антропогенных факторов па структурные преобразования органов, тканей, клеток человека и животных: Мат.ХХI Всерос. Конф. Саратов, 1993, с.22;
11. Зайченко Л.Л. Конституционная топология мозгового черепа человека : Автореф. дис.... докт. мед. наук. Волгоград, 2000, 35 с.;
12. Курганская область за 1991-2001 годы: Статический сборник, №8. Курган, 2002, 133 с.;
13. Леонтович А.В. Некоторые материалы о весе мозга человека разных возрастов в биометрической обработке. - В кн.: Старость. Киев, 1940, с. 55-65;
14. Макаренко Т.А., Николаев В.Г. Физическое развитие новорожденных у женщин разных соматотипов. - Здоровый ребенок. Мат. V конгресса педиатров России. М., 1999, с.281-282;
15. Морфофункциональные константы детского организма. В.А.Доскин, Х.Келлер, Н.М.Мураенко, Р.В.Тонкова-Ямпольская. - М.:Медицина, 1997, 288 с.;
16. Никитюк Б.А. Конституция человека. - Итоги науки и техники ВИНТИ, 1991, 280 с.;
17. Саливон И.И. Формирование физического типа белорусов: автореф. дис.... докт. биол. наук. - М., 1966, 60 с.;
18. Топографо-анатомические особенности новорожденного / Под ред. Р.М. Марголина. М:Медицина, 1977, 280 с.;
19. Физиология ребенка: теоретические и прикладные аспекты / под ред. М.М. Безруких, Д.А. Фабер. - М., 2000, 319с.;
20. Balasz A., Bochenska Z. Zrniany wymiarow ciala noworodkow krakowskich wokresie osialnich 16 bat // Pediatr. polska. 1968. r.43. - N.9, s.1091-1099.

SUMMARY

Child physiology: theoretical aspects and informational hypothesis of acceleration
S.Ismaylova

In the presented article the author discussed modern views to the theoretical aspects of the chil-

dren's acceleration problem, based on informational hypothesis of acceleration and shown the results obtained from the study.

Поступила 27.04.2010

Потребители инъекционных наркотиков как группа иммунокомпрометированных лиц с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С

А.Э.Дадашева, М.И.Михайлов

ГУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П.Чумакова РАМН, г.Москва

Хорошо известно, что лица, продолжительное время вовлеченные в практику потребления инъекционных наркотиков (ИН) считаются одной из "классических" групп с высоким риском инфицирования вирусами, передающимися трансфузионным (парентеральным) путем и, в первую очередь, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусом гепатита В (ВГВ) и вирусом гепатита С (ВГС) [8, 9]. Более того, считается, что именно отмеченное за последние полвека расширение сферы потребления ИН послужило важнейшей причиной столь широкого распространения трансфузионных вирусных инфекций и, в первую очередь, инфекции, вызванной ВГС.

Несмотря на то, что мировая статистика, отражающая интенсивность потребления инъекционных наркотиков дает лишь ориентировочное представление о сложившейся ныне ситуации (правительства многих государств неохотно оглашают масштабы проблемы распространения наркотиков в своих странах), согласно опубликованным данным, в настоящее время в практику потребления инъекционных наркотиков в мире, только по официальным данным ВОЗ, вовлечено до 15 млн человек, а мировой оборот наркобизнеса достигает 100 миллиардов долларов США. Даже эти, весьма неполные, данные не оставляют сомнений в том, что распространение ИН обрело характер своеобразной пандемии и сегодня составляет серьезную угрозу не только здоровью, но и социальному благополучию всего человечества.

В силу широкого распространения потребления ИН во многих странах мира, потребители ИН (ПИН), инфицированные ВГВ или/и ВГС формируют немалый по численности контингент, представляющий особый интерес не только для эпидемиологов, но и для клиницистов, поскольку исследованиями, прове-

денными за последние четверть века доказано, что длительная наркотическая интоксикация приводит к значительным морфо-функциональным изменениям во всех без исключения органах и системах человека.

В этом контексте необходимо отметить два, весьма важных аспекта интереса клиницистов к ПИН, инфицированным ВГВ и ВГС.

Во-первых, регулярное введение ИН, которые, в большинстве случаев используются в некондиционной форме и после кустарной обработки с использованием токсичных растворителей, в конце концов приводит к развитию торпидно протекающего токсического поражения печени, которая, при инфекциях, вызванных ВГВ и ВГС, является основным "местом" репродукции этих вирусов [4].

Очевидно, что у инфицированных ВГВ или ВГС лиц, страдающих ИН, печень подвергается "двойному" удару - с одной стороны, на нее действуют потенциально гепатотоксические вещества, содержащиеся в составе упомянутых препаратов ИН, а с другой стороны, ее клетки подвергаются прямому цитопатическому (при инфекции, вызванной ВГС) и опосредованному иммунной системой цитотоксическому действию иммуноцитов (при обеих гепатотропных вирусных инфекциях). Не удивительно, что в таких ситуациях существенно изменяются не только темпы прогрессирования патологии печени, но и многие ее клинические проявления.

Во-вторых, доказано, что продолжительный регулярный прием ИН в большинстве случаев ведет к развитию комплекса иммунологических нарушений, в итоге, приводящих к формированию вторичной иммунологической недостаточности, проявляющейся в повышении частоты возникновения у ПИН вторичных инфекций [1, 2, 3].

Показано, что в основе отмеченных иммунологических нарушений лежат изменения клеточного иммунитета, функциональная недостаточность нейтрофилов и Т-хелперных лимфоцитов, причем, наиболее выраженные изменения отмечаются у лиц, применяющих дериваты опия и их синтетические аналоги. Кроме того, для ПИН весьма характерны изменение показателей антиген-зависимого звена иммунной системы, что, по-видимому, является следствием хронической антигенной стимуляции. Последнее обстоятельство позволяет признать ПИН иммунокомпрометированными [5, 10, 11].

Важное клиническое значение факта иммунокомпрометации большинства указанных лиц предопределяется тем, что в патогенезе хронических гепатитов В (ХГВ) и С (ХГС) определяющую роль играет развитие комплекса иммунопатологических процессов - в силу этого ХГВ и ХГС признаются иммунозависимыми заболеваниями вирусной этиологии [6]. А поскольку степень поражения гепатоцитов и, соответственно, выраженность изменений биохимических показателей крови, определяются интенсивностью иммунологических реакций, можно ожидать, что ХГВ и ХГС у ПИН будут отличаться разнообразием вариантов течения, преобладанием вялотекущих форм и высокой частотой их субклинического течения, а их диагностика и лечение должны осуществляться с использованием особых подходов.

Однако изложенные выше рассуждения получили лишь частичное подтверждение и ряд аспектов, связанных с характером возможного взаимного влияния обусловленной приемом ИН патологии печени и развития инфекций, вызванных у таких пациентов ВГВ или ВГС, все еще нуждаются в специальном изучении.

Последнее обстоятельство побудило нас включить ПИН, инфицированных ВГВ или ВГС, на правах отдельной группы наблюдения, в проводимое нами исследование, посвященное комплексной оценке эпидемиологического и клинико-патогенетического значения ВГВ- и ВГС-инфекций у иммунокомпрометированных лиц.

В настоящем сообщении мы приводим лишь результаты проведенного нами в 2007-2009 гг серологического исследования сывороток крови 194 мужчин и 73 женщин в возрасте от 18 до 60 лет, обращавшихся в профильные наркологические учреждения Московской области за медицинской помощью по поводу болезненного пристрастия к ИН.

Собранные сыворотки исследовались по мере поступления в лабораторию с помощью иммуноферментного метода на основе соответствующих коммерческих диагностических наборов реагентов.

Было осуществлено определение наличия в сыворотках поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), антител к HBsAg (anti-HBs), суммарных (IgM + IgG) антител к сердцевинному антигену ВГВ (anti-HBc), а также антител к ВГС (anti-HCV).

Сравнение частоты выявления HBsAg у лиц, относящихся к группе ПИН и частоты выявления этого

антигена у здорового населения, проживающего в том же регионе показало, что HBsAg у ПИН выявился более, чем в 4 раз чаще, чем у здоровых лиц. Сравнение частоты выявления anti-HBs и anti-HBc у лиц из группы ПИН и у здоровых лиц показало, что у ПИН эти антитела выявлялись примерно в 2 и в 1,6 раза чаще, соответственно, чем у здоровых жителей. Это вновь подтвердило тот известный факт, что ВГВ среди ПИН циркулирует значительно более интенсивно, нежели среди остальных групп здорового населения.

И, наконец, сравнение частоты выявления anti-HCV у лиц, относящихся к группе ПИН и у здоровых лиц показало, что эти антитела у первых выявились почти в 10 раз чаще, что подтверждает репутацию гепатита С как "гепатита наркоманов" [8].

Таким образом, полученные нами данные вновь подтвердили факт широкого распространения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, среди лиц, относящихся к группе ПИН.

Установив этот факт, мы осуществили сопоставление частоты выявления маркеров инфицирования ВГВ и ВГС, возраста обследованных лиц и данных о продолжительности периода, в течение которого они потребляли ИН. Кроме того, мы повторно исследовали сыворотки, в которых были выявлены HBsAg и anti-HCV с помощью других серологических тест-систем, а в ряде случаев - с помощью молекулярно-генетических методов. И наконец, лица, у которых были выявлены указанные маркеры инфицирования были обследованы с помощью ряда иммунологических методов [7].

Результаты проведенного нами анализа полученных при этом результатов серологических и иммунологических исследований будут представлены в наших последующих сообщениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алигулиев А.Р. Молекулярно-биологические аспекты патологической зависимости к психоактивным средствам. - *Азерб.мед. Ж.*, 1999, N.3, с.76-79;
2. Алигулиев А.Р., Садыхова Н.О. Современные направления оценки иммунного статуса человека в свете цитокиновой концепции и проблема изучения медиаторов межклеточных взаимодействий у больных наркоманией. - *Азерб.мед. Ж.*, 2002, N.3, с.61-67;
3. Андросова Л.В., Кушнер С.Г., Абрамова Л.И. Уровень интерлейкинов при эндогенных депрессиях. - *Ж. неврологии и психиатрии*, 2001, N.9, с.45-48;
4. Волчкова Е.В., Лопаткина Т.Е., Сиволан Ю.П., Савченков В.А. Поражение печени в наркологической практике. М.: Анахарсис, 2002;
5. Гамалея Н.Б. Особенности гуморального иммунитета у больных наркоманиями. - *Вопросы наркологии*, 1990, N.2, с.15-19;
6. Дадашева А.А. Трансфузионные вирусные инфекции: проблемы классификации и номенклатуры. - *Современные достижения азербайджанской медицины*, 2008, N.2, с.55-60;
7. Дадашева А.Э. О значении комплексного изучения хронических вирусных гепатитов у иммунокомпрометированных лиц. / *Мат-лы III Национальн. конгресса Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации*. Баку, 2008, с.63-65;
8. Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Кадырова А.А. Роль инъекционной наркомании в распространении трансфузионных вирусных инфекций. - *Биомедицина*, 2008, N.2, с.9-13;
9. Кадырова А.А. Инъекционная наркомания как важнейший фактор глобального распространения ВИЧ-инфекции. - *Соврем. достижения азерб. медицины*, 2010, N.1, с.23-27;
10. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Вторичные инфекции у потребителей инъекционных наркотиков, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. - *Биомедицина*, 2008, N.1, с.51-52;
11. Лукачер Н.Г., Понякина И.Д., Барков Н.К. Иммунный статус у больных наркоманией. - *Вопросы наркологии*, 1989, N.3, с.26-30;
12. Aceijas C., Stimson G., Hickman M., Rhodes T. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. - *AIDS*, 2004, v.18, p.2295-2303.

SUMMARY

Injected drug abusers as immunocompromised persons group with high risk of parenteral contamination of hepatitis B and C

A.Dadasheva, M.Mikhailov

The paper is devoted discussion of clinical aspects of problem of viral hepatitis B and C among patients belonged to injected drug abusers.

The authors demonstrates main specificities of these infections development and clinical course of hepatitis B and C among these persons who usually have signs of different types of immunologic disorders and presented comparative results obtained in serologic examination of drug users and healthy persons groups.

Поступила 30.04.2010

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА НЕОАНГИОГЕНЕЗ В ОПУХОЛЯХ: СОРОКАЛЕТНИЙ ПУТЬ ОТ ГИПОТЕЗЫ ДО РЕАЛИЗАЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

В настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что процесс образования в толще опухолевой ткани "новых" сосудов, называемый "неоангиогенезом", представляет собой чрезвычайно важный этап роста и распространения злокачественных опухолей. Более того, неоангиогенез в опухоли, обеспечивающий ее "неоваскуляризацию", сегодня считается важнейшим фактором инвазии опухолей и, главное, их метастазирования, поскольку образование кровеносных сосудов в ткани опухоли создает дополнительный и, вероятно, наиболее важный путь для миграции и выхода опухолевых клеток далеко за пределы первичной опухоли путем метастазирования.

Однако формирование такого взгляда на этот процесс потребовало не только переосмысления известных фактов, но и серьезных научных исследований. Именно это побудило нас кратко охарактеризовать эволюцию логических посылок и развитие основанных на результатах научных исследований взглядов, которые раскрыли важные механизмы опухолевого роста как такового и, в итоге, привели к созданию одного из перспективных подходов к лечению онкологических заболеваний.

Начнем с того, что на протяжении почти столетия многие хирурги, удалявшие опухоли, обращали внимание на более выраженную васкуляризацию опухолевой ткани по сравнению с нормальными тканями, первоначально объясняя повышенную гиперемия опухолей лишь расширением сосудов, вызванных воздействием на них метаболитов или продуктов некроза опухолей.

Только в 40-е гг XX в появились первые единичные сообщения, авторы которых предполагали, что гиперемия опухолевой ткани может быть следствием ее целенаправленной и индуцированной самой опухолью неоваскуляризации, поскольку способность опухоли достигать крупных размеров, развиваясь вокруг предсуществующих сосудов вызывала серьезные сомнения.

Эти предположения получили первые подтверждения лишь в конце 60-гг прошлого века, когда было продемонстрировано существенное торможение роста опухолей в изолированных органах в условиях отсутствия васкуляризации опухоли.

В 1970-1971 г американец Джуда Фолькман в эксперименте показал, что экстракты опухолей могут содержать вещества, индуцирующие образование в тка-

ни опухолей "новых" микрососудов, которые он объединил под названием "фактора ангиогенеза опухоли" - tumor angiogenesis factor (в дальнейшем последний не раз называли "фактором Фолькмана").

На основе своих экспериментальных исследований, проведенных на протяжении последующих нескольких лет, он выдвинул гипотезу о зависимости опухолевого роста от неоангиогенеза в ее ткани, основу которой составило положение о том, что увеличение массы опухолевой ткани возможно лишь при условии появления в ней новых сосудов, т.е. если она способна к неоваскуляризации. Из этого вытекал важнейший вывод о том, что опухолевые клетки способны не только к неограниченной пролиферации, но и к продукции стимуляторов неоангиогенеза.

Нормальные клетки способны, продуцируя вещества, аналогичные по действию фактору ангиогенеза опухоли, формировать в нормальных тканях новые сосуды лишь на определенных этапах онтогенеза (в периоды эмбрионального развития и в детском возрасте, в процессе репродуктивного цикла у женщин), а также при заживлении ран. Поэтому эта способность опухолевых клеток должна рассматриваться как важнейшее биологическое свойство, характерное только для клеток злокачественных опухолей.

Согласно гипотезе Фолькмана, опухолевые клетки и эндотелиоциты, находящиеся в составе ткани опухоли формируют единую экосистему, в которой покоящиеся эндотелиоциты могут побуждаться к делению продуцируемыми опухолевыми клетками ангиогенными факторами. Это положение получило подтверждение уже к концу 70-х гг, когда было продемонстрировано, что вновь образующиеся сосуды опухоли формируются новыми активно пролиферирующими эпителиоцитами капилляров, митоз которых стимулируется ангиогенными факторами, высвобождаемыми опухолевыми клетками.

Одновременно в тот же период выяснилось, что описанный Фолькманом фактор ангиогенеза опухоли на самом деле представлен группой различных веществ, способных стимулировать неоангиогенез. К их числу ныне относятся многие гормоны и целый ряд ростовых факторов, которые именуются "проангиогенными факторами".

Процесс неоваскуляризации в опухоли "запускается" и поддерживается благодаря способности опухолевых клеток индуцировать в окружающей нор-

мальной ткани пролиферацию клеток соединительной ткани (стромагенное действие), что обеспечивает создание не только стромы опухоли, но и эндотелиоцитов, формирующих стенки микрокапилляров (ангиогенное действие). Реализация этих процессов обеспечивает формирование в самой опухоли сети питающих ее сосудов.

В 1983 г американцы Дональд Сенгер и Ховард Дворак идентифицировали и выделили белок с молекулярной массой около 45 килодальтон, полностью отвечающий за свойства фактора Фолькмана и назвали его "фактором сосудистой проницаемости"- vascular permeability factor. Оказалось, что хотя ангиогенез стимулируется и другими факторами, именно это вещество играет решающую роль в обеспечении неоваскуляризации опухолевой ткани. Позднее оно получило название "фактора роста сосудистого эндотелия"- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

За последующие годы было установлено, что VEGF способен оказывать многокомпонентное действие, способствующее стимуляции роста опухолей: 1) мобилизовать костно-мозговые предшественники эндотелиоцитов; 2) стимулировать деление тех опухолевых клеток, которые экспрессируют рецепторы VEGF; 3) подавлять функциональную активность дендритных клеток и, тем самым, угнетать иммунологические механизмы противоопухолевой защиты; 4) увеличивать проницаемость стенок сосудов и 5) "поддерживать" функционирование существующих сосудов.

Эти данные подтвердили большинство положений гипотезы Фолькмана о зависимости роста опухоли от неоангиогенеза. На основе результатов этих исследований было предложено выделять 2 фазы роста опухолей: фазу бессосудистого развития и фазу развития васкуляризуемой опухоли.

На первой фазе клетки опухоли получают кислород и необходимые метаболиты диффузионным путем. Поэтому на протяжении этой фазы вся их жизнедеятельность направлена, в основном, на выживание в организме и характеризуется относительно медленной пролиферацией, подчиняющейся линейной зависимости. Однако по мере увеличения числа опухолевых клеток в ее ткани диффузионный путь перестает удовлетворять их потребности в трофике и оксигенации.

На этапе роста опухолей, когда их диаметр достигает 1-2 мм, дефицит кислорода и некоторых нутриентов начинает выступать в качестве факторов, стимулирующих процесс "неоваскуляризации опухоли" - образования в ней новых сосудов (неоангиогенез). Уже появление первых капилляров в толще опухолевой ткани знаменует вступление опухоли во вторую фазу роста. В условиях достаточного материального обеспечения интенсивность пролиферации клеток возрастает и приобретает эксплозивный характер, а динамика прироста числа ОК приближается к геометрической прогрессии ("экспоненциальный рост").

В частности, в ряде наблюдений было показано, что с определенного момента каждому увеличению

популяции опухолевых клеток предшествует активизация роста новых капилляров, необходимых для жизнеобеспечения опухоли, а при полном ингибировании неоангиогенеза опухоли достигают лишь микроскопических размеров и далее пребывают в "спящем" состоянии.

Подтвердилась и часть гипотезы Фолькмана, касающаяся зависимости метастазирования опухолей от ангиогенеза. Чтобы опухоль могла метастазировать, ее клетки должны преодолеть несколько барьеров и быть способными отвечать на митогенный сигнал ростовых факторов. Так, эти клетки должны получить доступ к сосудам первичной опухоли, выжить в кровотоке, закрепиться в микрососудах органа-мишени, выйти из этих сосудов, пролиферировать в органе-мишени и, наконец, индуцировать неоангиогенез.

Поэтому неоангиогенез является необходимым условием как начала, так и завершения метастатического каскада.

Опухолевые клетки редко появляются в кровотоке до васкуляризации первичной опухоли, тогда как после неоваскуляризации их появление может носить регулярный характер. Число клеток, попадающих в кровяное русло, коррелирует с плотностью опухолевых сосудов, а также с числом наблюдаемых позже легочных метастазов. Опухолевые клетки могут поступать в кровоток, проникая через пролиферирующие капилляры, характеризующиеся текучестью, вследствие фрагментированности их базальной мембраны.

Далее секретируемые опухолью ангиогенные факторы, индуцируют увеличение секреции активатора плазминогена и эластазы пролиферирующими эндотелиоцитами, что вносит дополнительный вклад в деградацию базальных мембран. Эти ферменты способствуют проникновению опухолевых клеток в кровяное русло.

Достигшие органа-мишени опухолевые клетки не всегда вызывают быструю неоваскуляризацию - метастазы, лишенные ангиогенной активности, могут оставаться в виде микроскопических опухолей (до 0,2 мм в диаметре) неопределенно долго. В результате блокирования ангиогенеза метастазы могут удерживаться в "спящем" состоянии, характеризующимся определенным балансом между пролиферацией и апоптозом опухолевых клеток. Кроме того, рост метастазов, так же как и первичных опухолей, может эффективно контролироваться специфическими ингибиторами ангиогенеза, действующими только на эндотелиоциты сосудов, не затрагивая опухолевые клетки.

Надо признать, что еще Фолькман предполагал, что если бы удалось обеспечить возможность подавлять способность опухолевых клеток к выработке фактора ангиогенеза или инактивировать его активность, то можно было бы снизить инвазивный (и метастатический) потенциал опухолевых клеток и, тем самым, не только затормозить опухолевый рост, но и вызвать регрессию опухолевого роста. Очевидно, что появление такой возможности могло бы иметь не малое клиническое значение, став основой для нового

подхода для лечения онкологических заболеваний.

Начало разработке подходов к практическому использованию гипотезы Фолькмана было положено в конце 80-х гг XX в, когда стало возможным экспериментальное ингибирование опухолевого ангиогенеза биохимическими методами. В подобных экспериментах были использованы молекулы, избирательно ингибирующие ангиогенез, блокада продуцируемых опухолью ангиогенных факторов, трансфекция дефектных рецепторов ангиогенных факторов в эндотелиоциты, локализованные в опухоли, трансфекция в опухолевые клетки белков, ингибирующих ангиогенез и др.

Был получен ряд антиангиогенных агентов, прошедших клинические испытания в качестве противоопухолевых препаратов. Антиангиогенная терапия и сегодня рассматривается как многообещающий подход, который может быть с успехом использован в противоопухолевой терапии. В этом отношении отдельного упоминания заслуживают белки ангиостатин и эндостатин - даже при длительном терапевтическом применении они не вызывают возникновения резистентности опухолевых клеток и при этом обладают выраженным терапевтическим эффектом. Это особенно важно, поскольку такие свойства открывают возможности для долговременного воздействия на опухоли, характеризующиеся высокой биологической агрессивностью и метастатическим потенциалом.

Важной особенностью антиангиогенной терапии является возможность ее комбинированного применения с другими видами терапии, такими как радио-, иммуно- или химиотерапия. Поскольку значение ангиогенеза во взрослом здоровом организме не столь велико, как в развивающемся, применение антиангиогенной терапии без существенных побочных эффектов имеет самые широкие перспективы.

Однако разработке реального терапевтического подхода на протяжении нескольких лет препятствовало отсутствие способа получения VEGF в "чистом" виде, не позволявшее детально исследовать его биологические свойства.

Эту проблему удалось решить лишь методом ген-

ной инженерии - в 1989 г в лаборатории американской биотехнологической компании "Genentech Inc." в г.Сан-Франциско Наполеон Феррара осуществил клонирование гена, кодирующего синтез этого белка и впервые получил VEGF в чистом виде.

Появление возможности получать этот белок в необходимом количестве привело к мысли о том, что для его инактивации в организме можно использовать уже известный принцип "таргетной" терапии и применить с этой целью антитела, связывающие VEGF и блокирующие его активные центры. Менее чем за 5 лет на основе гуманизированных моноклональных антител к VEGF был получен первый экспериментальный образец такого препарата, названного "бевацизумабом".

Уже в 1997 г этот препарат успешно прошел первые клинические испытания, в ходе которых выяснилось, что он не только угнетает появление новых микрокапилляров в ткани опухоли, но и разрушает уже сформировавшуюся *de novo* сосудистую сеть и снижает тканевую отек вокруг опухоли. Более того, оказалось, что препарат усиливает противоопухолевое действие других цитостатических лекарств. В 2004 г этот препарат был официально разрешен в США для клинического применения как первый противоопухолевый препарат с антиангиогенным действием с коммерческим названием "авастин".

Вскоре были получены и другие лекарственные препараты, обладающие антиангиогенным действием - сутент и нексавир. Сегодня можно с уверенностью говорить о том, что минувшие 40 лет, прошедшие с момента появления гипотезы о важном значении неоангиогенеза оказались плодотворными не только в теоретическом, но и в практическом отношении. Остается надеяться, что будущее развитие этого направления сможет внести еще больший вклад в клиническую онкологию.

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку
