

**СОДЕРЖАНИЕ**  
журнала "БИОМЕДИЦИНА"  
№ 1, 2005 год

**Обзоры**

*М.И.Михайлов, А.Э.Дадашева*

**3 Трансфузионные вирусные гепатиты у больных туберкулезом: клинико-эпидемиологическое значение и особенности распространения**

*В.Н.Векилов*

**9 Профессиональное образование врачей санитарно-гигиенических и противозидемических формирований для работы при чрезвычайных ситуациях**

**Оригинальные статьи**

*М.М.Керимов*

**14 О прогностическом значении некоторых онкомаркеров при раке пищевода**

*В.Б.Шадлинский, М.К.Аллахвердиев*

**18 Микроанатомическая и микротопографическая характеристика желез желчного пузыря в детском возрасте**

*Р.М.Багирова*

**20 Корреляция гиппокампального тета-ритма с различными формами поведения**

*М.Г.Алиев*

**23 Алгоритм поэтапного культивирования *Helicobacter pylori* - возбудителя хеликобактериоза**

*А.А.Мамедов*

**26 Влияние магнито-инфракраснолазерной терапии на белковый обмен при механической желтухе неопухолевого генеза**

*А.А.Абдуллаев*

**29 Постоперационные функциональные расстройства в условиях механической желтухи, обусловленной обтурацией общего желчного протока**

*М.К.Мамедов, А.А.Кадырова*

**34 Влияние тимозина-альфа1 на показатели иммунологически обусловленной резистентности в экспериментах и клинических наблюдениях**

**Краткие сообщения**

*Ф.А.Аббасов*

**37 Выживаемость при метастазах гигантоклеточной опухоли**

*И.А.Яковлев, Т.А.Давлетшин, Т.Н.Самсонова, М.Н.Алиев*

**38 Показатели неспецифической резистентности у взрослых здоровых жителей Московской области**

**История биомедицины**

**40 История реконструктивных операций молочной железы в онкологии**

**CONTENTS**  
"BIOMEDICINE" journal  
No 1, 2005

**Reviews**

*M.Mikhailov, A.Dadasheva*

**3 Transfusional viral hepatitis at tuberculosis patients: clinic and epidemiologic significance and spreading peculiarities**

*V.Vekilov*

**9 Professional training of sanitary-hygienic and anti-epidemics formation's physicians for extraordinary situations**

**Original articles**

*M.Kerimov*

**14 About prognostic significance of several oncomarkers at esophageal cancer**

*V.Shadlinski, M.Allakhverdiyev*

**18 The microanatomical and microtopographical characterization of the glands of the gallbladder at the child age**

*R.Bagirova*

**20 Correlation between hippocampal theta-rhythm and various forms of behavioral**

*M.Aliyev*

**23 Algorithm of the stage cultivation of *Helicobacter pylori* - the causative agent of helicobacteriosis**

*A.Mamedov*

**26 Influence of magnetic-laser therapy to protein metabolism at mechanic jaundice of non-tumourous genesis**

*A.Abdullayev*

**29 Postoperative functional disorders at the mechanic jaundice caused obturation of cholodochus**

*M.Mamedov, A.Kadyrova*

**34 Thymosin-alpha1 action to parameters of immunologically-mediated resistance at experiments and clinic observations**

**Brief communications**

*F.Abbasov*

**37 Survival in metastasis of large-cell tumours**

*I.Yakovlev, T.Davletshin, T.Samsonova, M.Aliyev*

**38 Parameters of the non-specific resistance at adult healthy inhabitants of Moscow' region**

**History of biomedicine**

**40 History of reconstructive operations of breast in oncology**

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Трансфузионные вирусные гепатиты у больных туберкулезом: клинико-эпидемиологическое значение и особенности распространения

М. И. Михайлов, А. Э. Дадашева

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи РАМН, г.Москва

Одной из характерных эпидемиологических особенностей инфекций, вызванных вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), является то, что в обусловленный их возбудителями эпидемиологический процесс чаще всего вовлекаются представители одних и тех же социально-профессиональных групп населения. Это, так называемые, группы с высоким риском инфицирования (3).

Можно условно выделить 4 основные типа таких групп: 1) новорожденные дети, родившиеся у матерей, инфицированных ВГВ и ВГС, и находящиеся на их грудном вскармливании; 2) лица с рискованным поведением (парентеральные наркоманы, проститутки и гомосексуалисты и лица, страдающие хроническим алкоголизмом); 3) некоторые категории медицинских работников и, в первую очередь, имеющие регулярные контакты с кровью и 4) определенные контингенты больных лиц, подверженные большой "парентеральной нагрузке" (частым переливаниям крови или ее компонентов, оперативным вмешательствам, включая инвазивные неоперативные манипуляции типа эндоскопии или лапароскопии), и большому числу инъекций. При этом, особое место среди последних отводится лицам, многократно госпитализируемым в лечебно-профилактические учреждения и/или длительно находящимся в них на обследовании или лечении.

Очевидно, что отмеченные особенности весьма характерны для больных туберкулезом, которые могут находиться в стационаре на протяжении нескольких месяцев.

Туберкулез легких и других органов за последние 10 лет обрел характер важной проблемы, стоящей перед общественным здравоохранением многих стран мира.

Еще весной 1993 г. ВОЗ официально объявила о том, что заболеваемость ТЛ после многолетнего перерыва вновь резко возросла и, выйдя из-под контроля, во многих регионах мира, обрела черты пандемии. В настоящее время в мире имеется более 100 млн больных туберкулезом и это заболевание все еще представляет реаль-

ную угрозу для населения многих стран (13).

Важность проблемы сочетания ТЛ и других органов с этими инфекциями предопределяется отмечаемым во многих странах неуклонным повышением частоты случаев сочетанного инфицирования взрослых и детей возбудителями как ТЛ, так и ГВ и ГС, регистрируемых как в туберкулезных стационарах, так и вне их (7).

К настоящему моменту накоплен значительный фактический материал, с определенностью свидетельствующий о том, что инфекции, вызванные ВГВ и ВГС, довольно широко распространены среди больных ТЛ, а специфические (серологические и молекулярные) маркеры инфицирования этими вирусами у больных ТЛ выявляются значительно чаще, чем у здорового населения соответствующих регионов.

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

Так, если многие аспекты эпидемиологии инфекции, вызванной ВГВ, среди контингента больных ТЛ уже исследованы, то данные, отражающие аналогичные аспекты сравнительно недавно идентифицированной инфекции, вызванной ВГС, среди этой группы больных все еще остаются не полными, будучи основаны на результатах главным образом, обследования небольших по численности групп пациентов с ТЛ. Кроме того, весьма ограниченными остаются данные об особенностях распространения среди больных ТЛ смешанных инфекций, вызванных ВГВ и вирусом гепатита D, а также ВГВ и ВГС.

Между тем, дальнейшего расширения информации об эпидемиологических особенностях вызванных ВГВ и ВГС инфекций среди контингента больных ТЛ настоятельно требует необходимость повышения эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводимых в стационарах фтизиатрического профиля и среди больных ТЛ, находящихся на амбулаторном наблюдении и лечении.

Здесь же надо отметить два немаловажных обстоятельства, более полно раскрывающих эпидемиологическое значение этих инфекций у больных ТЛ.

Прежде всего, будучи достаточно широко распространены среди больных ТЛ при определенных условиях и, главное, при низкой эффективности проводимых в этих стационарах санитарно-профилактических мероприятий, эти инфекции могут приобретать характер "внутрибольничных" и создавать вполне реальную угрозу не только для других пациентов, свободных от этих инфекций, но и медицинского и технического персонала клиник (1, 2, 5, 9).

Кроме того, больные ТЛ, инфицируясь ВГВ и/или ВГС в период нахождения в профильном стационаре, после выписки из них могут оставаться потенциальными источниками этих инфекций и, соответственно, становиться причиной появления внутрисемейных случаев заболевания гепатитами В (ГВ) и С (ГС) (6, 11).

И, наконец, не исчерпан круг вопросов, решение которых могло бы пополнить наши представления о клиническом значении этих инфекций у данного контингента больных (16, 17). Анализ доступной нам литературы показал, что важнейшими аспектами, демонстрирующими клиническое значение инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, у больных ТЛ можно считать следующие.

Как известно, развитие ТЛ и, особенно, его хронических форм сопровождается прогрессирующей депрессией иммунологической реактивности, признаки которой обнаруживаются и у значительной части больных ТЛ (12, 15). Принимая же во внимание тот факт, что в патогенезе и, в итоге, в формировании клинической картины инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, важный вклад вносят иммунопатологические процессы, можно полагать, что в случае сочетания ТЛ с этими инфекциями отмечаемые у больных ТЛ иммунологические нарушения могут быть более глубокими и более выраженными (24, 25). Понятно, что такие нарушения могут приводить к обретению микобактериальной инфекцией более быстрого развития и, соответственно, к развитию более агрессивно протекающих заболеваний ТЛ (20).

С другой стороны, известно, что в значительной части случаев инфекции, вызванные ВГВ и ВГС, у больных ТЛ сопровождаются клинически манифестными или субклинически протекающими дисфункциями печени.

А поскольку печень является центральным органом, ответственным за метаболический гомеостаз, ее патология сопровождается развитием целого комплекса биохимических сдвигов в организме. Учитывая, что структурный гомеостаз обеспечивается на основе метаболического гомеостаза, нарушение последнего, закономерно, влечет за собой нарушение и иммунологи-

ческого гомеостаза. Поэтому патология печени, даже оставаясь субклинической, закономерно сопровождается развитием и ряда иммунологических сдвигов в организме (26).

На основании только одной этой посылки можно полагать, что поражение печени способно неблагоприятно отражаться на функционировании системы иммунитета и, в частности, неспецифической иммунологической резистентности и, тем самым, негативно влиять на течение ТЛ. В этом же контексте определенное значение приобретает отмечаемый в литературе факт нередкого присоединения к основному заболеванию вторичных инфекций (8, 28).

И, наконец, печень выполняет детоксицирующую функцию, благодаря которой обеспечивается защита организма от эндогенных (продукты клеточного метаболизма) и экзогенных субстратов (ксенобиотиков), способных оказывать на организм токсическое действие. Поэтому логично ожидать, что патология печени, закономерно, повлечет за собой снижение эффективности детоксицирующей функции и, соответственно, учащение и усиление токсических проявлений побочного действия противоопухолевых и противотуберкулезных химиопрепаратов, являющихся классическими ксенобиотиками. Это положение хорошо демонстрируется данными о том, что у инфицированных ВГВ больных отмечаются не только более частые и более выраженные проявления медикаментозной гепатотоксичности, но и более тяжелое течение ТЛ и снижение эффективности противотуберкулезного лечения (10, 23, 27).

С учетом изложенных выше обстоятельств мы полагали, что данные о ГВ и ГС как о нозокомальных инфекциях во фтизиатрических стационарах могут представлять определенный интерес для широкого круга фтизиатров и эпидемиологов. Это и побудило нас ниже привести важнейшие данные, отражающие особенности распространения вызванных ВГВ и ВГС инфекций среди больных ТЛ.

Прежде всего, отметим, что факт частого развития желтухи у больных ТЛ давно привлекал внимание исследователей и уже в 50-60-е гг прошлого века ряд авторов отмечали, что у больных ТЛ имеет место повышенная заболеваемость вирусным гепатитом (4). Вместе с тем, многие исследователи развитие желтухи и других признаков поражения печени у больных ТЛ связывали с токсико-аллергическим влиянием противотуберкулезных лекарственных препаратов (29, 30).

Позднее было доказано, что ряд противотуберкулезных препаратов, действительно, обладают выраженной гепатотоксичностью (изониазид, пиперазинид и рифампицин). Это обстоятельство способствовало тому, что вероятность вирусного поражения печени, проявляющегося

на фоне лечения больных ТЛ, фтизиатрами часто не учитывалась.

Лишь в конце 80-х гг XX в. после появления реальных возможностей раздельной лабораторной диагностики ГА и ГВ были проведены сероэпидемиологические исследования, показавшие, что инфекция, вызванная ВГВ, довольно широко распространена и среди больных ТЛ (2).

Несмотря на это, хорошо известная фтизиатрам и широко распространенная у больных ТЛ патология печени, непосредственно связанная с основным заболеванием, до недавнего времени "заслоняла" истинную роль гепатитных инфекций в формировании этой патологии.

Действительно, осуществлен и, в том числе, за последние годы, целый ряд исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что в основе высокой частоты поражений печени у больных ТЛ может лежать действие различных факторов.

Среди них, в первую очередь, указывают на гепатотропный компонент туберкулезной интоксикации, неблагоприятный преморбидный фон у больных ТЛ, длительный прием туберкулостатических препаратов, обладающих гепатотоксическими свойствами, широкое распространение среди больных ТЛ хронического алкоголизма и, соответственно, алкогольно-токсической гепатопатии, проявления которой, закономерно, усугубляются на фоне противотуберкулезного лечения и др.

Более того, в литературе отмечается, что в большинстве случаев у больных ТЛ отмечается сочетанное влияние нескольких неблагоприятных гепатотропных факторов (туберкулезная интоксикация, алкоголизм, гепатотоксическое действие лекарств и т.д.). В этих условиях возможные клинические проявления вирусных гепатитов оказываются "смазанными", а сами инфекции, зачастую, остаются не выявленными (7).

Трудности клинического выявления вирусных гепатитов у больных ТЛ были преодолены только благодаря расширению возможностей применения доступных диагностических систем для лабораторной диагностики этих инфекций и, начиная с конца 70-х гг., в туберкулезных стационарах начал выявляться ГВ, а с начала 90-х гг. - и ГС.

Теперь позволим себе кратко остановиться на данных литературы, отражающих особенности распространения среди больных инфекций, вызванных как ВГВ, так и ВГС, в отдельности.

**ГЕПАТИТ В.** Более высокая инфицированность больных ТЛ, чем здорового населения, документирована в ряде наблюдений, выполненных еще в 70-80 гг. (4). И именно эти данные первоначально послужили основанием для отнесения указанного контингента больных к группам высокого риска заражения ГВ (2).

Согласно результатам проведенных в России исследований, у больных ТЛ частота выявления HBsAg разными методами колебалась от 8,0 до 28,2% (2, 5, 6).

Согласно результатам проведенного почти 10 лет назад в г.Баку серологического обследования, частота выявления HBsAg среди больных ТЛ составила 10% (14).

Столь большие различия могут быть обусловлены различной чувствительностью применяемых лабораторных методов, а также различной интенсивностью циркуляции вируса в регионе проживания больных.

Причинами широкого распространения этой инфекции среди больных ТЛ считаются большой объем различных парентеральных вмешательств при длительном стационарном и амбулаторном лечении (4, 9).

Эпидемический процесс, обусловленный ВГВ, среди больных ТЛ находит проявление в виде случаев заболевания острым ГВ. Такая заболеваемость во фтизиатрических стационарах, как правило, имеет спорадический характер или приобретает характер скрытых или явных вспышек. Она не зависит от сезона, равномерно распределена по всему протяжению года. Отмечено, что чаще всего "желтухи" возникали чаще через 3 месяца после поступления больных, когда пациенты уже подвергались интенсивной антибактериальной терапии. В то же время, установлено, что больные ТЛ часто переносят ГВ в безжелтушных формах (2).

Групповые заболевания, как правило, развивались в виде вспышек последовательно через 30-60 дней или одномоментно, с формированием очаговости в тех палатах, где находились "первичные источники" инфекции. Кроме того, случаи заболеваний регистрировали и после окончания лечения и выписки из больницы.

Вместе с тем, как свидетельствуют результаты ряда наблюдений интенсивность эпидемического процесса ГВ в туберкулезном стационаре, в первую очередь, определяется скрыто протекающей инфекцией, частота которой в несколько раз выше частоты регистрации клинически манифестных форм ГВ. Согласно этим данным, значительная часть случаев инфицирования больных ТЛ приводит к развитию субклинических форм течения инфекции и потому остается невыявленной (19).

Высокой частоте случаев течения ГВ в форме субклинических инфекций, по-видимому, способствует наличие у немалой части больных ТЛ депрессии иммунологической реактивности, на фоне которой развитие аутоиммуноагрессивных реакций, формируемых в отношении инфицированных гепатитов, происходит менее интенсивно, что, соответственно, предопределяет отсутствие клинических проявлений ГВ.

Персистенция HBsAg у больных ТЛ приводит к накоплению потенциальных источников инфекции ВГВ, что становится предпосылкой для поддержания эпидемического процесса в противотуберкулезных учреждениях.

"Здоровые" носители HBsAg среди больных ТЛ выявляются как в момент их госпитализации ("занос" инфекции), так и на различных сроках лечения больных. При этом, отмечается, что частота выявления HBsAg у детей была выше, чем у взрослых и у мужчин выше по сравнению с женщинами.

Динамическое обследование больных ТЛ, интактных в момент поступления в стационар, проведенное разными исследователями, показало, что при повторном исследовании сывороток крови этих больных, проведенном через 3-6 месяцев после первого обследования, частота выявления HBsAg увеличивалась, по сравнению с таковой при первом обследовании, что однозначно свидетельствовало о внутрибольничном заражении ВГВ.

Соотношение числа "заносов" инфекции и случаев внутрибольничных заражений колеблется в зависимости от особенностей эпидемиологической ситуации, предшествующей развитию эпидемического процесса. Так, уровни носительства и выявление "свежего" инфицирования больных ТЛ в стационарах и отделениях, где ранее регистрировались случаи острого ГВ, как правило, были заметно выше, чем в тех отделениях, где эти случаи ранее не отмечались.

С другой стороны, на большой группе больных в туберкулезном стационаре показано, что частота выявления маркеров у первичных больных, еще не подвергавшихся лечению, была в 1,5 раза меньше, чем у лиц, ранее получавших лечение. В этом же исследовании было отмечено, что частота выявления всех маркеров инфицирования увеличивалась с возрастом больных и нарастала с увеличением продолжительности лечения в стационаре.

ГЕПАТИТ С. Эпидемиологическая ситуация с ГС в стационарах туберкулезного профиля менее изучена.

Вместе с тем, на настоящий момент доказано, что в этих учреждениях эпидемический процесс развивается преимущественно в скрытых формах. При этом, на фоне практического отсутствия случаев заболевания ГС, частота выявления анти-ВГС значительно превышает таковую среди здорового населения. Имеются данные и о распространенности ГС среди диспансерного контингента больных ТЛ.

В отдельных наблюдениях показано, что риск инфицирования ВГС у пациентов туберкулезного стационара возрастает по мере увеличения длительности лечения.

Инфекция, вызванная ВГС, рассматривается

в качестве одной из причин развития цирроза печени преимущественно у больных деструктивными формами ТЛ и, особенно, после таких операций, как резекции легких или торакопластика. Формирование цирроза печени нередко приводит к развитию рецидивов и обострений ТЛ вследствие развития резистентности микобактерий к различным препаратам. Риск развития лекарственного гепатита в 5 раз выше у больных ТЛ, имеющих анти-ВГС, чем у больных без этих антител (30).

И, наконец, учитывая общность путей передачи ВГВ и ВГС, а также преобладающее при ГС число бессимптомных форм инфекции, можно думать о существовании в противотуберкулезных стационарах весьма значительного хронического резервуара ВГС.

Завершая обсуждение круга вопросов, касающихся особенностей распространения этих вирусных инфекций у находящихся в профильных стационарах больных ТЛ, позволим себе кратко охарактеризовать основные результаты наших собственных исследований, осуществленных в ходе сероэпидемиологического наблюдения за представительной по численности группой больных ТЛ и посвященных решению некоторых из этих вопросов.

Представляя эти результаты, прежде всего, отметим, что средняя частота выявления HBsAg среди этой группы больных ТЛ более, чем в 4 раза превышала таковую у здорового населения соответствующего региона, причем указанный показатель у больных хроническими формами (ХФ) ТЛ статистически устойчиво превосходил аналогичный показатель у больных острыми формами (ОФ) ТЛ. Такая же картина выявилась и в отношении изолированного обнаружения anti-HBc. Это позволило сделать вывод о том, что инфицированность ВГВ больных ТЛ выше, чем у здорового населения, причем, показатели инфицированности у больных ХФ выше, чем у больных ОФ ТЛ.

Средняя частота выявления anti-HCV в общей группе больных ТЛ также ощутимо (почти в 3 раза) превышала таковую у здорового населения этого же региона, а его величина у больных ХФ ТЛ по величине более, чем в четыре раза превышала аналогичный показатель у больных ОФ ТЛ.

На основании изложенных выше фактов мы пришли к заключению о том, что инфицированность ВГВ и ВГС больных ТЛ выше, чем у здорового населения, проживающего в том же регионе, что и больные ТЛ. При этом, показатели инфицированности обоими вирусами у больных ХФ были выше, чем у больных ОФ ТЛ. Это хорошо согласовалось с известным мнением о том, что показатели инфицированности ВГВ и ВГС возрастают по мере увеличения времени пребывания ин-

дивидов в составе групп высокого риска инфицирования.

Сопоставив результаты серологического исследования сывороток их крови с результатами определения в них уровня билирубина и активности АЛАТ мы выяснили, что инфекция, вызванная ВГВ, у 39 больных ТЛ протекала: в желтушной форме - в 5,1% случаев, в безжелтушной форме с повышением активности АЛАТ - в 61,5% случаев и в форме "здорового" вирусносительства - в 33,3% случаев. Инфекция, вызванная ВГС, у больных ТЛ протекала: в желтушной форме - в 3,3% случаев, в форме субклинического торпидно текущего гепатита, сопровождавшегося гиперферментемией - в 73,3% случаев и в форме, не сопровождавшейся повышением активности АЛАТ - в 23,3% случаях. Среди больных, имевших в крови как HBsAg, так и anti-HCV, смешанная инфекция протекала: в желтушной форме - в 14,3% случаев, в безжелтушной форме с повышением активности АЛАТ - в 78,6% случаев и в инаппаратной форме - лишь в 7,1% случаев (18, 19).

И, наконец, анализируя полученные результаты серологического исследования сывороток больных ТЛ, мы обратили внимание и на то, что маркеры репликативной инфекции, вызванной как ВГВ (HBeAg и IgM-anti-HBc), так и ВГС (IgM-anti-HCV), у больных ХФ ТЛ выявлялись заметно реже, нежели у больных ОФ ТЛ. Этот факт мы расценили как косвенный признак того, что наиболее интенсивное инфицирование, скорее всего, имело место у больных ОФ ТЛ, причем, в период их поступления в профильный стационар.

Поэтому мы попытались исследовать вопрос об интенсивности инфицирования больных ОФ и ХФ ТЛ на этапе госпитального лечения. С этой целью мы отобрали по 100 больных ОФ и ХФ ТЛ, в сыворотке которых не были выявлены HBsAg и anti-HCV и повторно исследовали их сыворотки через 5-6 месяцев. Судя по полученным результатам, за указанный промежуток времени между двумя исследованиями HBsAg появился в крови 6% (во всех случаях при повторном исследовании в этих сыворотках были выявлены и IgM-anti-HBc), а anti-HCV - в крови 4% ранее интактных в этом отношении пациентов. Следует отметить и то, что при повторном обследовании HBsAg был выявлен у 5% больных ОФ и лишь у 1% ХФ ТЛ, а anti-HCV только у больных ОФ ТЛ.

Итак, представленные нами данные вновь подтверждают факт широкого распространения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, среди больных ТЛ и демонстрируют некоторые особенности их течения у данного контингента больных.

Все изложенные выше данные с определенностью указывают на необходимость проведения в стационарах туберкулезного профиля интенсивных профилактических и противоэпидеми-

ческих мероприятий, направленных на борьбу с ГВ и ГС, и внедрения системы эпидемиологического надзора за этими инфекциями.

Кроме того, важным элементом такой борьбы должно стать информирование врачей-фтизиатров о высокой вероятности наличия у части больных ТЛ инфекций, вызванных ВГВ и ВГС. Именно фтизиатрам приходится часто сталкиваться с разнообразными формами сочетаний ТЛ с этими инфекциями и именно им, в первую очередь, необходимо знать о возможных тяжелых последствиях такого сочетания, имеющих отношение не только к пациентам, но и к медицинским работникам (1, 7).

Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что ряд вопросов в проблеме вирусных гепатитов у больных ТЛ все еще нуждается в уточнении, а некоторые из вопросов пока остаются без ответа. Так, пока малоизвестными остаются данные о различном характере течения туберкулеза в зависимости от формы вирусного поражения, о соответствии различных сывороточных маркеров вируса этим формам. Вследствие этого нет четкой клинико-эпидемиологической тактики фтизиатра при обнаружении у больных, тех или иных, маркеров инфицирования ВГВ и ВГС.

Таким образом, для распространения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, у больных ЗО и у больных ТЛ характерны определенные элементы сходства, связанные с определенными общими особенностями как самих гепатитных инфекций, так и профилем онкологических и туберкулезных стационаров.

Важнейшими эпидемиологическими особенностями ГВ и ГС являются: во-первых, множественные естественные и искусственные пути передачи возбудителей, которые определяют распространенность этих инфекций, а для ГВ - еще и необычайно высокая резистентность ВГВ к дезинфицирующим воздействиям; во-вторых, высокая, особенно в случае ГС, склонность к формированию хронических форм, большинство из которых протекает субклинически (7, 18, 19).

Картина, характерная для фтизиатрических стационаров, имела определенное сходство с таковой в стационарах онкологического профиля. Это сходство сводилось к тому, что как онкологические заболевания, так и ТЛ отличаются длительным течением и эти больные длительное время находятся в соответствующих клиниках. Кроме того, большинство онкологических больных и больных ТЛ, в определенной степени, являются иммунокомпрометированными. Учитывая данные обстоятельства, можно понять, почему в стационарах именно этих профилей происходит контакт источников инфекций и восприимчивых лиц (и те и другие могут быть представлены как больными, так и медицинским персоналом). Это-

му же способствует уже упоминавшийся высокий уровень парентеральной "нагрузки" пациентов, связанный с тяжестью заболеваний, длительностью пребывания в больнице и интенсивностью проводимой терапии (22).

Серьезность проблемы ГВ и ГС во фтизиатрической клиниках с определенностью демонстрирует важное утилитарное значение их профилактики, повышения эффективности которой сегодня можно добиться, развивая четыре ее направления.

Первое состоит в повышении эффективности методов дезинфекции и стерилизации медицинских инструментов и оборудования и полном переходе на использование одноразовых режущих и колющих инструментов и рационального применения современных дезинфектантов.

Второе направление - повышение эффективности тестирования переливаемой крови и ее препаратов с помощью современных лабораторных методов.

Третье направление - необходимость своевременного выявления инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С, предопределяет целесообразность обязательного проведения соответствующих серологических исследований крови всех больных ТЛ уже в момент их поступления в специализированные стационары. При этом, отрицательный результат серологического обследования больных ТЛ на наличие HBsAg и анти-ВГС должен становиться основанием для вакцинации таких больных против ГВ.

Очевидно, что развитие второго и третьего направлений предполагает необходимость оснащения фтизиатрических клиник и стационаров необходимым оборудованием, позволяющим использовать современные возможности серологической диагностики вызванных ВГВ и ВГС инфекций, что позволило бы не только обследовать больных, но и осуществлять эффективный контроль переливаемой крови.

Четвертое направление основано на вакцинации против ВГВ больных, поступающих в эти стационары. Однако, вопрос об эффективности вакцинации у больных ТЛ окончательно не решен и, наряду с сообщениями о ее успешном применении и протективном эффекте, имеются публикации, авторы которых высказывают сомнения в ее целесообразности, поскольку имеющаяся у больных ТЛ иммуносупрессия, усугубляющаяся в ходе ХТ, препятствует формированию полноценного протективного эффекта вакцинации. Тем не менее, это направление считается перспективным, поскольку в литературе есть указания о возможности повышения эффективности вакцинации путем более частого применения более высоких доз антигенов или введения вакцин в комбинации с модификаторами иммунного ответа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алымбаева Ж.Б., Уразалина Т.Н., Симонович Р.К. - В кн.: Тезисы конференции фтизиопульмологов. Караганда, 2000, с.5-6; 2. Асратян А.А. Частная эпидемиология. 2002, т.1, с.214-229; 3. Баян М.С., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты: энциклопедический словарь. М.: Амипресс, 1999. 4. Блогер А.Ф., Новицкий И.Н. Вирусные гепатиты. Рига: Звайгзне, 1988; 5. Витько Е.В., Карпенко О.Л. - В кн.: Гепатиты В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. М., 2001, с.58-60; 6. Витько Е.В., Томилка Г.С., Богач В.В. - В кн.: Вирусный гепатит В - диагностика, лечение и профилактика (К 40-летию открытия HBsAg). М., 2004, с.24-25; 7. Галицкий Л.А., Зарецкий Б.В., Лебединец А.И. - Большой Ж. о туберкулезе, 1999, N.4, с.23-28; 8. Дадашева А.Э. - Биомедицина, 2004, N.1, с.10-17; 9. Жаворонок С.В. Гепатит В и дельта-инфекция в регионе с умеренным уровнем "носительства". - Автореф. дисс....доктора мед. наук. Л., 1990; 10. Жунусова Е.А., Тулеев Б.А., Уразалина Т.Н. - В кн.: Тезисы конференции фтизиопульмологов. Караганда, 2000, с.34-36; 11. Каиров В.А. - В кн.: Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. М., 2003, с.29-30; 12. Лукас С., Нельсон М. - В кн.: Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Под ред. Б.Блума. М.: Медицина, 2002, с.543-555; 13. Мамедбеков Э.Н., Шихалиев Я.Ш., Мамедов М.К. Деструктивный туберкулез легких в современных условиях: аспекты диагностики, лечения и профилактики. Баку: Азернешр, 1997, 154 с.; 14. Мамедбеков Э.Н., Шихалиев Я.Ш., Абасов Э.Ю. и др. - Здоровье (Баку), 1996, N.4, с.23-25; 15. Мамедбеков Э.Н., Шихалиев Я.Ш., Мамедьярова Ф.А. и др. - Азерб. мед. Ж., 2004, спец.выпуск, с.60-62; 16. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Семенов Т.А., Дадашева А.Э. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.2, с.4-12; 17. Михайлов М.И. - Биомедицина, 2004, N.4, с.3-9; 18. Михайлов М.И., Дадашева А.Э. - Российск. Ж. гастроэнтерологии, 2005, N.1, с.21; 19. Михайлов М.И., Дадашева А.Э. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.4 (в печати); 20. Романов В.В., Петренко Т.И., Роньжина Е.Г. и др. - В кн.: Мат-лы 7-го Российск. съезда фтизиатров. М., 2003, с. 211; 21. Фоменкова Н.А., Пантелеев А.М., Виноградова Е.Н., Супрун Т.Ю. - В кн.: Мат-лы 7-го Российск. съезда фтизиатров. М., 2003, с. 234; 22. Шахильдин И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2003, 383 с.; 23. Эргашева Ю.А., Мирзаев А.М., Туляганов К.И. - В кн.: Проблемы краевой патологии Северного Прикаспия. Оренбург, 2001, с.113-115; 24. Barber T., Craven D., Mc-Cabe W. - Medicine, 1990, v. 69, p.375-383; 25. Blal C., Passos S., Horn C. et al. - Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2005, v.24, p.41-43; 26. Braun M., Cauthen G. - Pediatr. Infect. Dis. J., 1992, v.11, p.220-227; 27. Dadasheva A.E., Giyasbeily S.R., Mamedov M.K., Semenenko T.A. - In: Immunology and liver. Falk Symp.N.114. Basel, 1999, p.115; 28. Pathology of viral hepatitis. Eds.R.Goldin, H.Thomas. N.Y.: Oxford Univ. Press, 1998, 177 p.; 29. Turktaş H., Unsal M., Tulek N., Oruc O. - Tuber. Lung Dis., 1994, v.75, p.58-60; 30. Ungo J., D. Ashkin D., Hollender E. et al. - Amer. J. Respir. Crit. Care Med., 1996, v.153, p.410- 429

## SUMMARY

**Transfusional viral hepatitis at tuberculosis patients: clinic and epidemiologic significance and spreading peculiarities**  
**M.Mikhailov, A.Dadasheva**

*The review is dedicated to problem of viral hepatitis B and C among patients with tuberculosis existed in specialized clinics. The author demonstrates widely spreading of these infections and characterised main specificities of hepatitis B and C viral infections' course and manifestation among tuberculosis patients. They discusses different aspects of yjis problem and the its significance for phthysiaters.*

Поступила 05.01.2005

# Профессиональное образование врачей санитарно-гигиенических и противоэпидемических формирований для работы при чрезвычайных ситуациях

**В. Н. Векилов**

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

Ликвидация последствий природных и техногенных катастроф и максимальное снижение санитарных потерь в связи с инфекционными заболеваниями в первую очередь зависит от профессиональной подготовленности специалистов, включенных в состав медицинских гражданских формирований санитарно-гигиенического и противоэпидемического назначения при возникновении чрезвычайных ситуаций (3). Поэтому постоянное совершенствование профессионального образования этих специалистов во всем мире считается главным направлением организации мероприятий по подготовке медицинских гражданских формирований для выполнения работ в чрезвычайных ситуациях. В настоящее время штатно-организационная структура медицинских формирований санитарно-гигиенического и противоэпидемического назначения (группы эпидемиологической разведки, подвижные противоэпидемические отряды, специализированные противоэпидемические бригады и прочие) предусматривает включение в их состав врачей-специалистов следующих наименований: санитарный врач по общей гигиене; санитарный врач по коммунальной гигиене; санитарный врач по гигиене питания; санитарный врач по радиационной гигиене (при потенциальной возможности радиационной опасности в зоне катастроф); врач-эпидемиолог; врач-инфекционист; врач-бактериолог; врач-дезинфекционист (6). Каждый из этих специалистов выполняет специфические виды работ в чрезвычайных ситуациях и их профессиональная подготовка отличается друг от друга (1, 4, 5).

Одним из общепризнанных принципов профессиональной подготовки врачей-специалистов считается непрерывность обучения и это связано со спецификой условий их работы. В современном мире врач нуждается в постоянном совершенствовании своих навыков и знаний в соответствии с современными достижениями техники и медицинской науки. Поэтому в течение всего периода активной трудовой деятельности врача он нуждается в непрерывном приобретении новых специальных знаний.

Непрерывная система профессионального

образования предусматривает сочетание подготовки специалистов на местах (при выполнении своих повседневных обязанностей) и в специальных учебных заведениях. Обучение специалистов на местах имеет ряд преимуществ: врач не отрывается от профессиональной деятельности; обучение имеет явное прикладное направление; оптимально сочетается приобретение навыков и знаний; благоприятно влияет на социально-психологический и семейно-бытовой ритм жизни специалиста.

Для успешного выполнения этого этапа обучения на местах необходимо иметь: удовлетворительную материально-техническую базу учреждения; современные учебно-методические материалы и периодические издания по всем специальностям; кадровый потенциал, способный передавать свой опыт и обучать молодых специалистов; детально продуманная, взаимосвязанная, комплексная и системная программа обучения, проверки знания и контроль, за практической деятельностью специалистов.

Оценка состояния центров гигиены и эпидемиологии в Азербайджанской Республике, являющихся базами для медицинских гражданских формирований в условиях катастроф, по вышесказанным критериям показала наличие целого ряда проблем.

Во-первых, практически, все региональные центры гигиены и эпидемиологии не имеют адекватные материально-технические обеспечения.

Во-вторых, в стране отсутствует система подготовки учебно-методических материалов для использования на местах в качестве учебников, руководств и методических пособий при обучении санитарных врачей, врачей-эпидемиологов и бактериологов. В Республике не издаются специальные периодические журналы санитарно-гигиенического и эпидемиологического направления. В журналах медицинского профиля периодически публикуются материалы-фрагменты отдельных научных работ, которые малопригодны для обучения специалистов на местных базах. Отсутствуют в этих изданиях систематические материалы под рубрикой "помощь практическим врачам". За исключением



фрагментарных сообщений, не имеются реферативные и обзорные материалы о современных достижениях профилактической медицины, в целом, и медицины катастроф, в частности. Кроме того, эти журналы не доходят до центров гигиены и эпидемиологии. В стране нет обязательных условий приобретения учебно-методических и периодических изданий для всех лечебно-профилактических и санитарно-гигиенических учреждений. Таким образом, на местах практически отсутствует материальная, техническая и учебно-методическая база для обучения специалистов. Серьёзным препятствием в этом деле является скудный кадровый потенциал центров гигиены и эпидемиологии в районах Республиканского подчинения. Из 14 районов в южной зоне Республики количество врачей колеблется в пределах 0-5 по отдельным специальностям. Следовательно, взаимное обучение при таких скудных кадровых ресурсах невозможно организовать. Аналогичная, но более тревожная, ситуация сложилась в других областях. Так, например, из 22 городов и районов республиканского подчинения западной зоны области Куринской межгорной впадины и Малого Кавказа только по эпидемиологии имеется более 3-х врачей в пяти районах. По остальным специальностям количество врачей колеблется в пределах от 0 до 2-х. Из 14 районов Юго-Восточной части Большого Кавказа только в Шекинском и Кубинском районах имеются 3 и более физических лиц по эпидемиологии, по всем остальным районам количество врачей всех специальностей не больше 2-х.

Следовательно, кадровый потенциал центров гигиены и эпидемиологии районов республиканского подчинения ограничен и не позволяет путём обмена опыта и обучения молодых специалистов решить проблемы совершенствования профессионального знания с использованием местных ресурсов. Таким образом, из-за чрезвычайной слабости одного звена (местной базы) системы профессионального образования специалистов медицинских формирований санитарно-гигиенического и противоэпидемического профиля не удастся реализовать систему непрерывного обучения специалистов. Поэтому большая ответственность возлагается на систему профессионального образования специалистов в учреждениях повышения квалификации и переподготовки кадров. В настоящее время эта функция выполняется в основном в единственном государственном учебном заведении в Азербайджанском Государственном Институте усовершенствования врачей им.А.Алиева Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики. Основными формами повышения уровня профессиональных знаний являются: переподготовка специалистов с целью по-

лучения ими новой специальности или квалификации для выполнения нового вида профессиональной деятельности; длительное обучение специалистов в институте усовершенствования врачей (сроки обучения от 100 до 500 и выше учебных часов); тематические и проблемные семинары (от 72 до 100 учебных часов); кратковременное (до 72 учебных часов) тематическое обучение.

В практике обучения врачей санитарно-гигиенического и эпидемиологического профилей на базе Азербайджанского института усовершенствования врачей им. А.Алиева применяются все перечисленные формы, но наиболее частным и регулярным являются цикловая подготовка продолжительностью: 0,5; 1; 1,5; 2; 3 и 4 месяца. Распределение выборочной группы специалистов (в каждой группе по 100 врачей) санитарно-гигиенического и эпидемиологического профилей, включенных в состав соответствующих формирований, по продолжительности циклов обучения приведено в таблице 1. Очевидно, что в основном продолжительность обучения превышает 2 месяца. В целом, все формы обучения в Институте усовершенствования относятся к длительному обучению (срок обучения более 100 часов). Следовательно, относительно длительный срок обучения специалистов на базе Института усовершенствования врачей позволяет курсантам освоить основы профессиональных навыков и знаний. Система обучения в Институтах усовершенствования врачей построена в соответствии с образовательными программами повышения квалификации и профессиональной переподготовки, составленными крупными учёными, специалистами и учёными с учётом мирового опыта, в первую очередь, опыта Российской Федерации (2, 4, 5).

В Азербайджане создана законодательная база для повышения квалификации врачей на базе Азербайджанского Института усовершенствования врачей. В частности, закон Азербайджанской Республики об охране здоровья населения предусматривает обязательное обучение каждого врача-специалиста не менее одного раза в пять лет. При выдаче лицензий на те или иные виды профессиональной деятельности врачей требуются документы, подтверждающие регулярность повышения квалификации.

Таким образом, второе звено непрерывного, профессионального образования врачей (на базе Института усовершенствования врачей) в Азербайджане функционирует успешно, имеет законодательную базу и соответствующий потенциал для реализации учебных программ.

Учебные программы всех циклов предусматривают профессиональное обучение и ознакомление с системой медицины катастроф на базе кафедры общественной здоровья, здраво-

**Таблица 1. Распределение врачей санитарно-гигиенического и эпидемиологического профилей по продолжительности циклов обучения (в % к итогу, в каждой группе специалистов было по 100 человек)**

Продолжительность обучения	1,0 месяц и менее	1,5 месяца	2 месяца	3 месяца
Наименование специальностей:				
Врач - бактериолог	-	-	60,0	40,0
Врач-эпидемиолог	-	-	65,0	35,0
Санитарный врач по общей гигиене	-	-	30,0	70,0
По коммунальной гигиене	-	-	20,0	80,0
По гигиене питания	-	-	40,0	60,0
По прочим специальностям	-	-	10,0	90,0
Врач-инфекционист	10,0	30,0	40,0	20,0
Врач-лаборант	-	10,0	30,0	60,0

охранения и гигиены. В основном, распределение учебных часов по медицине катастроф осуществляется пропорционально: 18 часов при 3 месячных циклах (в среднем, 4% всех учебных часов) предусмотрены для ознакомления с организацией санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий в чрезвычайных ситуациях.

Надо отметить, что в ряде стран мира в соответствии с порядком допуска к осуществлению профессиональной деятельности предусмотрено, что к занятию профессиональной деятельностью допускаются лица, получившие сертификат специалиста и лицензию. Это заставляет всех врачей регулярно повышать свою квалификацию, что гарантирует высокую профессиональную подготовку таких специалистов. В Азербайджане эти требования распространяются на работу в частном секторе здравоохранения. Специалисты государственных лечебно-профилактических учреждений, в том числе центров гигиены и эпидемиологии, которые являются потенциальными членами медицинских гражданских формирований, не получают сертификат и лицензию. Следовательно, отсутствует дополнительный мотив для повышения профессионального образования.

В России с 1995 года практикуется проверка освоения курсантами образовательных программ путём проведения обязательных итоговых квалификационных экзаменов (аттестации) специальной комиссией при образовательных учреждениях, осуществляющих последипломное обучение (2). Такой порядок аттестации повышает ответственность слушателей и преподавателей за уровень профессионального образования. В нашей стране в этом аспекте также имеется проблема, что снижает роль профессионального образования.

Для обеспечения качественной профессиональной подготовки специалистов важное значение имеет процесс планирования последиплом-

ного образования. В Российской Федерации в этом аспекте накоплен положительный опыт (3, 4, 5).

В нашей стране система планирования последипломного образования слабая и не конкретная. Институт усовершенствования врачей без заявок местных органов и учреждений здравоохранения составляет календарные планы проведения циклов, утвержденные Министерством Здравоохранения, направляет с соответствующими путевками (количество для каждого органа здравоохранения определяется произвольно) в местные органы здравоохранения. При этом, часто потребность местных органов здравоохранения не соответствует запланированным циклом, и нарушаются системы укомплектования циклов повышения квалификации. Это создает проблему для охвата всех нуждающихся соответствующим последипломным образованием.

Потребность личного состава санитарно-гигиенических и противоэпидемических формирований в повышении квалификации зависит от: требований законодательных и нормативных документов (в частности, обязательное повышение квалификации не реже одного раза в пять лет); необходимости изменения специальности в связи с назначением на новую должность; осознания врачами нехватки профессиональных знаний для успешной профессиональной деятельности в связи с современными достижениями медицинской, гигиенической, эпидемиологической, бактериологической научной дисциплины; наличия риска катастроф и эпидемий, порождающего необходимость получения дополнительных знаний и навыков для применения в чрезвычайных ситуациях; прочих причин субъективного и объективного характера (текучесть кадров, кратковременное трудовое соглашение и др.).

Для полноценной оценки потребности личного состава санитарно-гигиенических и противоэпидемических формирований в повышении

**Таблица 2. Распределение врачей личного состава санитарно-гигиенических и противоэпидемических формирований по изменениям занимаемой должности в течение первых 10 лет трудового стажа**

Наименование специальности	Санитарный врач по общей гигиене	Санитарный врач по коммунальной гигиене	Санитарный врач по гигиене питания	Врач эпидемиолог	Врач бактериолог
Санитарный врач по общей гигиене	45,0	11,0	12,0	22,0	10,0
Санитарный врач по коммунальной гигиене	5,0	85,0	10,0	-	-
Санитарный врач по гигиене питания	5,0	15,0	75,0	5,0	-
Врач-эпидемиолог	5,0	-	-	90,0	5,0
Врач-бактериолог	-	-	-	-	100,0

квалификации необходимо учитывать все перечисленные факторы. В соответствии с требованиями законодательных и нормативных документов потребность в повышении квалификации (общее усовершенствование) врачей в течение пяти лет будет составлять столько, сколько имеется врачей в составе формирований при условии постоянности работы их на одной и той же должности. Такая ситуация характерна для врачей-инфекционистов и врачей-лаборантов. В этом случае ежегодная потребность в повышении квалификации дойдет до 20% от общего количества специалистов. Однако, в практике не всегда удается обеспечить это условие. По различным причинам врачи меняют специальность, в зависимости от частоты необходимости в этом изменится потребность в специализации. По нашим наблюдениям, основная часть врачей в течение первых 10 лет после окончания учебного заведения редко меняют специальность. До истечения этого срока распределение врачей по изменчивости занимаемых должностей отражено в таблице 2. После 10-летнего срока работы врачей в одной и той же должности необходимость для изменения специальности возникает только в виде единичных случаев и в основном, в связи с расширением или сокращением отдельных должностей.

Из данных таблицы 2 очевидно, что врачи получившие квалификацию бактериолога, практически не меняют свою специальность, следовательно, потребность бактериологов в повышении квалификации состоит из первичной специализации и регулярного (один раз в пять лет) общего усовершенствования. В данном примере потребность в приобретении повышения квалификации для врачей бактериологов можно выразить по формуле:

$$K_{ц1} = C_{п1} + \frac{1}{5}(T - T_1)$$

где  $K_{ц1}$  - количество необходимых циклов повышения квалификации;

$C_{п1}$  - однократная первичная специализация;

ция;

$T$  - общая продолжительность трудового стажа врача;

$T_1$  - продолжительность трудового стажа врача до первичной специализации.

Врачи-эпидемиологи также относительно реже меняют свою специальность. Однако часть эпидемиологов после первичной специализации по эпидемиологии меняют специальность и становятся либо бактериологами (5%), либо санитарными врачами (5%).

После первичной специализации по гигиене питания в течение 10 лет 5 % врачей занимают должности по общей гигиене, 15% по коммунальной гигиене и 5% по эпидемиологии, что порождает необходимость для первичной специализации по новой специальности. Сходная ситуация характерна для врачей, прошедших первичную специализацию по коммунальной гигиене, из которых 5% занимают должности врачей по общей гигиене и 10% по гигиене питания. Наиболее частым изменениям подвергаются занимаемые должности врачей, прошедших специализацию по общей гигиене: только 45% из них продолжают работать по этой специальности, а остальная часть переходит на работу по бактериологии (10%), коммунальной гигиене (11%), гигиене питания (12%) и эпидемиологии (22%). Таким образом, в зависимости от выбора специальности врача в начальном этапе трудовой деятельности изменяется потребность в специализации по новым профилям.

Поэтому рекомендуется учитывать роль этого фактора при планировании профессионального обучения личного состава гражданских медицинских формирований для работы в чрезвычайных ситуациях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобышева О.А., Проклина Т.Л. К вопросу о повышении квалификации и специальной подготовки санитарных врачей и других специалистов, работающих в радиологических подразделениях Республики. - Гигиена и санитария, 1990, N.7, с.85-87; 2. Избранные лекции по медицине катастроф. - Под общ. ред. проф. С.В.Трифоновой, М., 2001, 304 с.; 3. Муравьев М.В., Замотаев И.П.,

Вознесенский Б.Б. Аттестационный экзамен и его роль в оценке уровня профессиональной квалификации врача-терапевта. - Тер. архив, 1990, N.9, с.134-135; 4. Сухарев А.Г., Ребова Л.В., Каневская Л.Я. Состояние и перспективы развития последипломного обучения санитарных врачей по гигиене детей и подростков. - Гигиена и санитария, 1990, N.3, с.79-81; 5. Сухарев А.Г., Ребова Л.В., Каневская Л.Я. и др. Система непрерывного последипломного обучения санитарных врачей и пути её оптимизации. - Советское здравоохранение, 1991, N.2, с.67-71; 6. Шапошников А.А., Карниз А.Ф. Организация санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий в чрезвычайных ситуациях на современном этапе. - М., 1999, 234 с.

#### **SUMMARY**

***Professional training of sanitary-hygienic and anti-epidemics formation's physicians for extraordinary situations***

***V.Vekilov***

*In article is given the analysis of problems of professional training of stuff of sanitary-hygienic*

*and anti-epidemics formations for work at natural and technogen accidents in Azerbaijan. It has shown, that the system of professional training of specialist is carried out in the A.Alieva's Azerbaijan State Institute of physician's improvement. In the Institute most are frequently applied cyclic preparation of physicians, with duration from 0,5 to 4 months, providing compulsory education of each doctor-specialist not less once in five years. Curriculums of all these cycles provide professional training and acquaintance with system of medicine of accidents on the basis of public health department, health services and hygiene. Also the great value has process of planning undergraduate formations.*

Поступила 14.01.2005

## О прогностическом значении некоторых онкомаркеров при раке пищевода

М. М. Керимов

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

В последнее время очень большое значение придается изучению молекулярно-биологических тканевых маркеров в опухолях. Большинство из этих маркеров характеризуют определенные биологические особенности опухоли, специфику ее "поведения" и регуляции роста или способность к инвазии и метастазированию. Молекулярно-биохимические маркеры опухолевого роста приобретают все возрастающую прогностическую значимость (1, 2, 5, 7, 9, 11). Определение ряда патогномичных молекул в сыворотке крови, лимфе, плевральной и асцитической жидкостях стало рутинным исследованием при диагностике и прогнозировании ряда опухолей. Согласно данным литературы, к настоящему времени общее число подобных маркеров превышает 150 (3, 4, 5, 10). Среди них особое место отводится всевозможным цитокинам и гормонам диффузной эндокринной (АПУД) системы (1, 4, 8, 12). Для объективного прогнозирования результатов хирургического лечения рака пищевода необходимо изучать гистохимическое содержание ряда пептидов (соматостатин) - секреторных продуктов диффузных эндокринных клеток, а также отдельных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6), что очень скудно отражено в доступной нам литературе. Поэтому на основании этих исследований судить о прогностической ценности выявленных пептидных гормонов и аминов при раке пищевода не представляется возможным; данный аспект проблемы ждет своего решения.

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) оказался первым интерлейкином, рецепторы к которому были выявлены в опухолевых клетках. Центральным в исследовании взаимодействия опухолевых клеток и интерлейкинов можно считать вопрос: отражается ли и каким образом экспрессия ИЛ-2 и продукция этого белка на характере роста опухолевых клеток? Общая тенденция в оценке значения указанных особенностей такова: в одних опухолях (карциномы желудка, почек, головы и шеи) экспрессия этих структур ассоциируется с ингибцией роста, а в других (меланома, карцинома кишечника, молочной железы, глиомы, фибросаркомы) - стимуляцией роста (2, 5, 8). Параллельную продукцию ИЛ-2 и его рецептора

можно рассматривать как механизм аутокринной регуляции роста опухоли. У больных раком пищевода значение ИЛ-2 и его рецептора CD25 остается неизученным. В настоящее время высказываются только возможные предположения.

Опухолевые клетки различного происхождения и локализации способны продуцировать еще один провоспалительный интерлейкин - ИЛ-6 и экспрессировать его рецепторы. Молекулярным преобразователем сигналов цитокинов семейства ИЛ-6 служит молекула gp130. Ее особенностью является широкое представительство во всех клетках и тканях организма человека. Полагают, что на ранних этапах онкогенеза ИЛ-6 участвует в противоопухолевой защите путем усиления активности макрофагов, усилением синтеза иммуноглобулина Е, усилением дифференцировки различных цитотоксических клеток (1, 3, 6, 8, 11). На более поздних этапах же опухолевой прогрессии ИЛ-6 усиливает опухолевый рост. Ингибирующий эффект ИЛ-6 исчезает при метастазировании, например, меланомы (6, 11).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Были изучены реакцией серебрения по Давенпорту в прописи И.А.Гасанова (1997) гистохимическое содержание соматостатина в микротомных срезах и отдельные представители, так называемых, цитокинов при РП. Это - "фактор некроза опухоли- $\alpha$ " (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-6, а также рецепторы к CD25. Перечисленные цитокины были выявлены на криомикротомных срезах опухоли и прилегающих к ней структур с помощью стандартного набора авидин-биотиновой реакции.

ФНО- $\alpha$  - мышинные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$  человека ("Novocastra") - 30 наблюдений. Позитивный контроль - срезы небных миндалин и аппендикса человека.

Рецепторы CD25 - мышинные моноклональные антитела к CD25 человека ("Novocastra") - 20 наблюдений. Позитивный контроль - срезы небных миндалин и вилочковой железы человека. Была определена плотность окрашенных (CD25-позитивных) клеток (количество соответствующих клеток на 1мм<sup>2</sup> среза): 0,0-10 - "отсутствие"; 11-50,0 - "низкий", 51-150 - "средний", 151-300 - "высокий" и 301 и более CD25-позитивных клеток/мм<sup>2</sup> - "очень высокий" уровень.

ИЛ-6 - мышинные моноклональные антитела к ИЛ-6 человека ("Biogenesis") - 15 наблюдений. Позитивный контроль - срезы небных миндалин и вилочковой железы человека.

тивный контроль - срезы небных миндалин и аппендикса человека. Определена плотность окрашенных клеток (количество соответствующих клеток на  $1\text{мм}^2$  среза): 0,0-10 - "отсутствие"; 11-50,0 - "низкий", 51-150 - "средний", 151-300 - "высокий" и 301 и более позитивных клеток/ $\text{мм}^2$  - "очень высокий" уровень.

Полная информация о каждом больном, включенном в исследование, была зарегистрирована в электронной базе данных, созданной на основе программы "Microsoft® Access 9.0". Обработка клинического материала проводилась с помощью пакета "Statistica 6.0" компании "Stat Soft, Inc". Достоверность различий качественных показателей определялась по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность, количественных - по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Выживаемость рассчитана актуаральным методом по Kaplan-Meier, достоверность различий двух кривых выживаемости определялась по F-критерию Кокса, различий нескольких кривых - по критерию  $\chi^2$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** К факторам, индуцирующим или ингибирующим рост рака, относят "интерлейкины". Иммуногистохимически изучены рецепторы к интерлейкину-2 (CD25) в опухолевой ткани с анализом связей между содержанием CD25 и показателями метастазирования, рецидивирования и выживаемости больных РП после хирургического лечения.

Параллельно с комплексным морфологическим анализом хирургического удаленного материала, в 19 наблюдениях выполнен иммуногистохимический анализ CD25 как в первичном опухолевом очаге, так и в прилегающей клетчатке и лимфатических узлах. Согласно полученным абсолютным цифровым данным, установлены следующие градации изученного показателя: 0,0-10 - "отсутствие"; 11-50,0 - "низкий", 51-150 - "средний", 151-300 - "высокий" и 301 и более CD25-позитивных клеток/ $\text{мм}^2$  - "очень высокий" уровень. Выполнен корреляционно-статистический анализ связей показателя плотности с 3-летней и 5-летней выживаемостью больных после операции. При плановом патогистологическом анализе большая часть изученных случаев была представлена "плоскоклеточным раком" (13).

При иммуногистохимическом изучении CD25-позитивность выявлена в 15 из 19 наблюдений. CD25 верифицирован лишь на поверхности, по ходу оболочки соответствующих клеток. Установлено, что CD25-позитивность присуща почти исключительно составным частям опухолевой стромы, а не паренхимы. Плотность распределения CD25-позитивных элементов крайне изменчива, особенно - в регионарных лимфатических узлах удаленного органа. В большинстве случаев данный показатель не высокий ( $< 50$  клеток/ $\text{мм}^2$  у 12 из 16 пациентов с положительной пробой).

При корреляционно-статистическом анали-

зе для "высокого" и "очень высокого" уровней плотности CD25-содержащих клеток метастазы РП не характерны ( $\chi^2=4,4$ ;  $r=0,12$ ;  $p>0,1$ ). Аналогичная закономерность присуща и рецидивированию болезни после хирургического лечения ( $\chi^2=4,8$ ;  $r=0,11$ ;  $p>0,19$ ). Подобный высокий уровень содержания этих клеток в опухоли и регионарных лимфатических узлах прямо-пропорционально и в умеренной степени сочетается с продолжительностью жизни больных свыше 3-х лет после операции (10 пациентов - 52,6% из 19 живы в течении 3-х лет;  $\chi^2=71,4$ ;  $r=0,54$ ;  $p<0,032$ ).

Наши результаты в некоторой степени систематизируют противоречивые данные о наличии или отсутствии фиксированных клеточно-тканевых рецепторов CD25 при раке пищевода. Установленная нами CD25-позитивность, присутствующая части лимфоидных, макрофагальных и дендритических клеток опухолевой стромы и лимфатических узлов при РП, указывает на их возможную роль при подавлении роста и диссеминации злокачественных клеток.

Таким образом, высокий уровень экспрессии CD25 при раке пищевода является положительным прогностическим фактором.

Параллельно с комплексным морфологическим анализом хирургически удаленной опухолевой массы в 15 наблюдениях выполнен иммуногистохимический анализ ИЛ-6 как в первичном опухолевом очаге, так и в прилегающей клетчатке и лимфатических узлах. Соответствующие срезы (10,0-12,0 мкм) обработаны стандартным набором авидин-биотиновой реакции с применением мышинных моноклональных антител к ИЛ-6 человека ("Biogenesis"). Позитивным контролем послужили результаты окрашивания срезов небных миндалин и аппендикса железы человека (аутопсийный материал). Изучена плотность позитивно-окрашенных клеток (количество соответствующих клеток на  $1\text{мм}^2$  среза). Согласно полученным абсолютным цифровым данным, установлены следующие степени данного показателя: 0,0-10 - "отсутствие"; 11-50,0 - "низкий", 51-150 - "средний", 151-300 - "высокий" и 301 и более позитивных клеток/ $\text{мм}^2$  - "очень высокий" уровень. Выполнен корреляционно-статистический анализ связей показателя плотности с выживаемостью больных свыше 3-х лет (3- и 5-летняя).

При плановом гистологическом анализе большая часть изученных случаев представлена плоскоклеточным раком - 13; эпизодически - аденокарциномой (1) и свето-оптически недифференцированным раком - 1. В 11 из 15 наблюдений при иммуногистохимическом изучении выявлена ИЛ-6-позитивность. Установлено, что ИЛ-6-позитивность присуща большей частью составным частям опухолевой стромы и гораздо реже - паренхимы.

Их численность меняется от единичных экзе-

мпларов до сотен клеток, формирующих скопления и тяжи, особенно - в регионарных лимфатических узлах удаленного органа. ИЛ-6-позитивность в лимфатических узлах носит неоднозначный характер. Так, при относительно хорошо дифференцированных гистотипах и вариантах рака пищевода без метастатического роста отмечена лишь реактивная неспецифическая лимфоидно-ретикулярная (дендрито-клеточная) гиперплазия регионарных лимфатических узлов, где ИЛ-6-позитивность присуща преимущественно диссеминированным по всему узлу дендритическим клеткам и отчасти - отдельным фолликулярным (В-) и паракортикальным (Т-) лимфоцитам.

Среди них преобладают лимфоциты и дендритические (антиген-представляющие) клетки. В большинстве случаев плотность распределения рассмотренных клеток не высокая. Так, у 9 из 11 больных с ИЛ-6-позитивностью показатель плотности не превышает 50 клеток/мм<sup>2</sup> и лишь у 2 пациентов зафиксирован высокий уровень данного параметра.

При метастатическом поражении же лимфатических узлов в их паренхиме отмечены как атипичные эпителиоциты (метастатические скопления), так и отдельные лимфоидно-ретикулярные клетки, при этом, зафиксировано резкое количественное преобладание позитивных метастатических скоплений.

Установлена связь между степенью гистологической дифференцировки (G) РП и экспрессией ИЛ-6 атипичными эпителиоцитами. Так, чем меньше уровень гистогрaдации, тем больше ИЛ-6-позитивных опухолевых клеток в паренхиме рака.

При корреляционно-статистическом анализе ни в одном случае из двух с показателями плотности "151 и более клеток/мм<sup>2</sup>" метастазы в регионарных лимфатических узлах не обнаружены. Подобный высокий уровень содержания этих клеток в опухоли и регионарных лимфатических узлах прямо-пропорционально и в умеренной степени сочетается с продолжительностью жизни больных свыше 3-х лет после операции (оба пациента живы в течении 5 лет;  $\chi^2=156,4$ ;  $r=0,64$ ;  $p<0,00013$ );

Наоборот, низкий уровень плотности распределения рассмотренных клеток сопровождается метастазированием (81,8% из 11 пациентов;  $\chi^2=119,0$ ;  $r=0,76$ ;  $p<0,0034$ );). Схожая картина присуща и рецидивированию болезни после хирургического лечения (90,9% из 11 больных;  $\chi^2=98,4$ ;  $r=0,74$ ;  $p<0,05$ );).

Полученные результаты в некоторой степени уточняют противоречивые данные о наличии или отсутствии фиксированных клеточно-тканевых рецепторов к интерлейкину-6 при раке пищевода. Данный молекулярный комплекс локализован лишь на поверхности преимущественно стро-

мальных и очень редко - низко-дифференцированных атипичных эпителиальных клеток при РП.

Итак, высокий уровень экспрессии ИЛ-6 лишь стромальными клетками при раке пищевода является положительным прогностическим фактором.

Проанализирована прогностическая ценность гистохимического содержания соматостатина в опухолевой ткани у 57 больных после радикального хирургического лечения.

Соматостатин идентифицирован в опухолевой паренхиме РП у 9 пациентов (15,8% от общего контингента). Позитивные опухолевые клетки - исключительно эпителиального характера, локализованы мелкими группами в составе железистых трубок или распределены одиночно среди основной массы опухолевых клеток рака.

Доказано, что гистохимическое содержание соматостатина прямо и статистически достоверно связано с продолжительностью жизни больных ( $\chi^2=60,1$ ;  $r=0,52$ ;  $p<0,009$ ) после хирургического лечения РП. При этом, максимальные статистические параметры присущи больным апудомой пищевода с высоким и очень высоким содержанием соматостатина. Ни в одном из указанных наблюдений метастазы и рецидивы в течение первых 2-х лет не установлены.

Таким образом, повышенное содержание соматостатина в опухолевой ткани: а) положительно коррелирует со степенью гистодифференцировки (G) и частично (но не достоверно) - с гистотипом РП; б) прямо-пропорционально и статистически достоверно сочетается с общей продолжительностью жизни больных после операции; в) ингибирует метастатический потенциал опухоли; в) ингибирует рецидивирование опухоли; г) тем самым, является положительным прогностическим фактором при РП после его радикального хирургического лечения.

Предпринята попытка оценить информативность содержания ФНО- $\alpha$  в опухолевой ткани для прогнозирования послеоперационного рецидивирования, метастазирования и выживаемости больных РП. В 30 наблюдениях иммуногистохимически в опухолевой ткани исследован ФНО- $\alpha$  стандартным набором авидин-биотиновой реакции с применением мышинных моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  человека ("Novocastra"). Он идентифицирован у 27 больных из 30 (90,0%). Однако, число позитивных клеток и интенсивность реакции в опухолевой строме и паренхиме различны. Так, в строме ФНО- $\alpha$ -позитивные клетки обнаружены во всех 27-х случаях (90,0% поставленных проб), а в паренхиме - лишь у 6 пациентов (20,0% соответствующих проб). Ни в одном из случаев средне(G2)-, низко(G3)- и недифференцированного(GX) РП в паренхиме опухоли ФНО- $\alpha$ -позитивные атипичные эпителиальные клетки не найдены.

Установлено, что содержание ФНО- $\alpha$  прямо и статистически достоверно коррелирует с выживаемостью больных РП после операции ( $\chi^2=38,1$ ;  $r=0,49$ ;  $p<0,035$ ).

Таким образом, повышенное содержание ФНО- $\alpha$  в опухолевой ткани: а) прямо-пропорционально коррелирует со степенью гистодифференцировки, но не с гистотипом, РП; б) прямо-пропорционально сопрягается с общей продолжительностью жизни больных РП после хирургического лечения; в) достоверно обратно-пропорционально связано с частотой рецидивирования и метастазирования; г) является положительным прогностическим фактором при РП после его радикального хирургического лечения.

Таким образом, у 57 больных, перенесших эзофагэктомию со стандартной лимфодиссекцией, комплексно проанализирована прогностическая ценность ряда морфологических параметров опухолевой ткани. Выявлены характер, степень достоверности и направленность связей каждого конкретного морфологического параметра с такими прогностическими показателями болезни, как частота метастазирования; частота рецидивирования в течение первых 3-х лет; 3- и 5-летние показатели выживаемости больных после операции.

Исходя из информативности при прогнозировании послеоперационного периода, изученные морфологические параметры опухолевой ткани систематизированы следующим образом:

1) С положительным прогностическим значением: высокой информативности ("G0" степень гистодифференцировки; очень высокое и высокое содержание (4,0-3,0 б.) соматостатина в опухолевой паренхиме; очень высокое и высокое содержание (4,0-3,0 б.) "фактора некроза опухоли- $\alpha$ " и рецепторов к интерлейкину-2 в опухолевой ткани); средней информативности ("G1" степень гистодифференцировки и высокое содержание интерлейкина-6 в опухолевой ткани); низкой информативности (лимфоидно-плазмодитарная инфильтрация опухолевой ткани).

2) С отрицательным прогностическим значением: высокой информативности (глубина прорастания опухоли в оболочки стенки органа; наличие опухолевых диссеминатов в адвентиции и параэзофагальной клетчатке; высокие значения плотности кровеносных и лимфатических сосудов в опухолевой ткани; развитие опухоли из собственных эзофагальных желез); средней информативности (размеры первичного опухолевого очага более 6,0 см по длине органа, пора-

жение опухолевыми макро-и микрометастазами, как минимум, 2-х параэзофагальных лимфатических узлов); низкой информативности (изъязвленность первичного опухолевого очага, диффузная форма роста опухоли; отсутствие серотонина, слизи, кератина, участков некроза в опухолевой паренхиме).

Остальные морфогистохимические параметры, изученные в данной группе больных, не обладают достоверной прогностической значимостью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев Б.В., Михайлова Н.Б., Зубаровская Л.С. и др. Роль иммуноадаптивной терапии в лечении злокачественных заболеваний. - Медицинская Иммунология, 2002, N.2, с.289-290;
2. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак: Киев: ДИА, 2000, 224 с.;
3. Гасанов И.А. Иммуногистохимическое содержание рецепторов и интерлейкина-2 при карциномах различных гистотипов и локализаций. - Медицинская иммунология, 2003, N.3-4, с.352;
4. Fujita T., Nakagawa S., Hanzawa M. et al. Immunohistological study of cell cycle-related factors, oncogene expression, and cell proliferation in adenocarcinoma developed in Barrett's esophagus. - *Oncol. Rep.*, 2003, v.10, N.2, p.427-431;
5. Gastelli Ch. Expression of Interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  genes in human melanoma clones is associated with that of mutated N-RAS oncogene. - *Cancer Research*, 1994, v.54, N.17, p.4785-4790;
6. Hansen M.B. Anti-interleukin-6 antibodies in normal human serum. - *Scand. J. Immunol.*, 1992, v.33, N.6, p.777-781;
7. Heath E.I., Limburg P.J., Hawk T. et al. Adenocarcinoma of the esophagus: risk factors and prevention. - *Oncology (Huntingt)* 2000, 4, 507-514; discussion 518-520, 522-523;
8. Holscher A.N., Bollschweiler E., Bumm R. et al. Prognostic factors of resected carcinoma of the esophagus. - *Surgery*, 1995, v.118, N.5, p.845-855;
9. Kraan T.C. Prostaglandin E2 is a potent inhibitor of human IL-2 production. - *J. Exp. Med.*, 1995, v.181, N.2, p.775;
10. Musto P. Spontaneous remission in acute myeloid leukaemia: a role for endogenous production of tumor necrosis factor and IL-2. *Brit. J. Haematol.*, 1994, v.87, N.4, p.879;
11. Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, et al. Prediction of survival with squamous cell carcinoma antigen in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. - *Surgery*, 2003, v.133, N.5, p.486-494;
12. Taguchi T. Interleukin-2 (IL-2). - *Gan-To-Kagaku-Ryoho*, 1994, apr., v.21, N.5, p.719-724.

## SUMMARY

**About prognostic significance of several oncomarkers at esophageal cancer**  
M.Kerimov

*It was studied histochemical level of somatostatin, tumor necrosis factor alpha (TNF), interleukins 6 and its receptors at tissue of esophageal cancer.*

*Author demonstrated that increased level of TNF at tissue of esophageal cancer directly correlated with degree of cell differentiation (but not with histotype of tumor) and rates of patients survival after operation and reversly correlated with frequency of disease relapses.*

Поступила 03.01.2005



# Микроанатомическая и микротопографическая характеристика желез желчного пузыря в детском возрасте

**В. Б. Шадлинский, М. К. Аллахвердиев**

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

В настоящее время морфологическая оценка желез стенки желчного пузыря несомненна. Это положение обусловлено рядом обстоятельств. С одной стороны, уровень желчекаменной болезни с локализацией разнообразных конкрементов в желчном пузыре настолько высок, что эта нозология превратилась не только в медицинскую, но и в социальную проблему (1, 3, 4, 5). Роль же желез стенок этого органа в патоморфогенезе данных патологических вариантов не выяснена.

Не менее важным представляется обстоятельство, в соответствии с которым в работе практического морфолога при оценке секционного материала, биоптатов необходимо наличие нормативов, т.е. состояния слизистой оболочки желчного пузыря. Такие данные, естественно, могут быть полезными при адекватной их возрастно-половой паспортизации. Частым элементом слизистой оболочки, органов пищеварительной системы, в том числе и желчного пузыря, попадающим в поле зрения морфолога, являются железы его слизистой оболочки (2, 6, 7, 8, 9, 10). Вместе с тем, данные об их структурно-функциональных особенностях в стенках желчного пузыря во всех возрастных группах отрывочны, фрагментарны. Исследования этого морфологического объекта, проводящиеся ранее, фактически лишены количественных оценок. Все эти обстоятельства тормозят развитие не только морфологических дисциплин и общих представлений о железах, но и гастроэнтерологической практики. В научной литературе структурный анализ железистого аппарата желчного пузыря у детей ранее не проводился, что, естественно, недопустимо.

Поэтому целью данной работы является получение морфологических микроанатомических и микротопографических сведений о железах желчного пузыря в детском возрасте.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Изучены железы желчного пузыря, полученного от трупов новорожденных детей (6 наблюдений), в грудном возрасте (6 наблюдений), в раннем детском периоде (6 наблюдений), в первом детском возрасте (6 наблюдений) и во втором детском возрасте постнатального онтогенеза (6 наблюдений). Из выборки выключались случаи с патологическим поражением орга-*

*нов пищеварения (по данным судебно-медицинской экспертизы), аномалий внепеченочных желчевыводящих путей. Полученный секционный материал после вскрытия желчного пузыря фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Поперечные гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин - эозином, микрофуксином по Ван Гизону, азур-2-эозином, по Гримелюусу, при помощи ШИК-реакции.*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Следует отметить, что железы стенки желчного пузыря в детском возрасте выявляются не на всех гистологических препаратах, лишь в области шейки начальные отделы и выводные протоки желез являются постоянными структурами органа. Начальные отделы желез желчного пузыря расположены в рыхлой волокнистой соединительной ткани подслизистой основы, будучи окруженными коллагеновыми, эластическими и ретикулярными волокнами. На гистологических срезах видно, что периферические контуры начальных отделов желез этого органа всегда четкие. Длинная ось начального отдела почти постоянна, по нашим данным, совпадает с длинником желчного пузыря. Каждый начальный отдел состоит из эпителиального (начальные части и проксимальные отделы протоков) и стромального (соединительнотканного) компонентов. Начальная (концевая) часть железы представляет собой комплекс из 1-2 десятков glanduloцитов. Начальные части всегда четко очерчены, имеют разнообразные контуры (округлые, овальные и др.). Круглые или чуть уплощенные ядра располагаются в цитоплазме базально. Glanduloциты имеют цилиндрическую и кубическую, иногда слегка призматическую форму. Высота и форма glanduloцитов одной начальной части не всегда одинаковые, что может указывать на гетерохронность секреторного цикла у glanduloцитов даже в пределах одной начальной части.

На основании морфологических данных, полученных при микроскопических исследованиях желез желчного пузыря в детском возрасте (поперечные срезы), мы провели анализ особенностей толщины начального отдела этих малых желез. Согласно имеющейся информации, (таблица) данный показатель значительно изменяется на протяжении всего детского возраста.

**Таблица. Толщина начального отдела желез в стенках желчного пузыря в детском возрасте постнатального онтогенеза ( $X \pm Sx$ ; мин- мах; мкм)**

Возраст	n	Толщина начального отдела железы
		Желчный пузырь
1	2	3
Новорожденные	6	36,12± 4,28 25,48 - 49,29
Грудной возраст	6	38,24±4,21 28,48 - 49,29
Ранний детский возраст	6	42,12±4,46 29,16 - 54,20
1 - й детский возраст	6	51,30±5,31 32,16 - 62,2
2 - й детский возраст	6	59,80±4,07 42,12 - 68,50

*Примечание : n - число наблюдений*

Так в стенках желчного пузыря толщина начального отдела желез у новорожденных детей, в среднем, равняется 36,12 мкм, в грудном возрасте - 38,24 мкм, в раннем детском возрасте - 42,12 мкм, в первом детском возрасте - 51,30 мкм, во втором детском возрасте - 59,80 мкм. По сравнению с этим показателем, в первом детском возрасте толщина начального отдела желез желчного пузыря увеличивается в 1,42 раза ( $p > 0,05$ ).

Иногда между glanduloцитами, и чуть базальнее их определяются лимфоидные клетки, преимущественно, малые лимфоциты и плазмоциты. Их наличие, видимо, свидетельствует не только об иммунном контроле секреции, но и обеспечивает синтез секреторного иммуноглобулина "А". Малиновое окрашивание цитоплазмы glanduloцитов и секрета в апикальной полости на-

чальных частей при ШИК-реакции доказывает слизистый тип секреции железы.

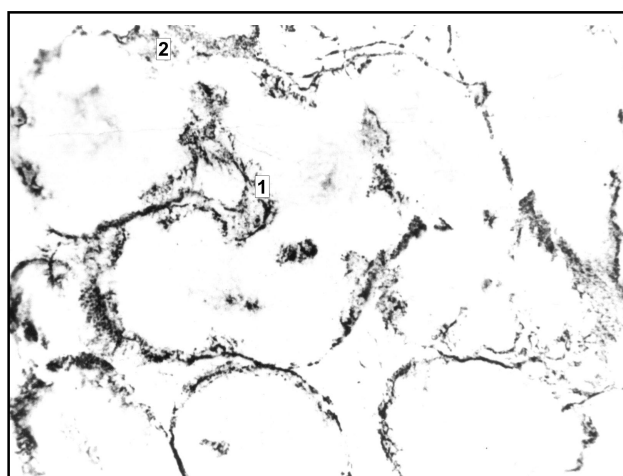
Строма железы на препаратах, выполненных на детском секционном материале, выражена незначительно. Она представлена тонкими соединительнотканными прожилками, среди которых отчетливо выявляются аргирофильные волокна. Толщина таких соединительнотканых прослоек составляет 3-5 мкм (рис).

Выводные протоки, определяемые в толще подслизистой основы и слизистой оболочки желчного пузыря, имеют на поперечном сечении округлую, овальную форму. Они выстланы однослойным эпителием. Возле выводных протоков клетки лимфоидного ряда почти не выявляются. Вместе с тем, эти клетки многочисленны на гистологических препаратах, образуют как лимфоидные узелки, так и располагаются в виде цепочки возле базального слоя покровного эпителия.

Приведенные нормативные данные, как мы надеемся, будут иметь не только теоретико-анатомический интерес, но и окажутся полезными в клинической практике для лучшего понимания патогенеза ряда часто встречающихся типичных заболеваний внепеченочных желчевыводящих путей, в том числе и желчного пузыря.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Витебский Я.Д. Патология желчных пузырей в свете клапанной гастроэнтерологии. Курган, ИПП, "Заудалье", 1993, 129 с.; 2. Герловин Е.Ш. Гистогенез и дифференцировка пищеварительных желез. М.: Медицина, 1978, 264 с.; 3. Глоуцал Л. Заболевания желчного пузыря и желчных путей (пер. с чешского). ГУ мед. лит - ры, Прага, 1967, 311 с.; 4. Давыдовский И.В. Геронтология. М.: Медицина, 1971, 300 с.; 5. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.П. и др. Желчекаменная болезнь. М.: Видар, 2000, 139 с.; 6. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Шадлинский В.Б., Мовсумов Н.Т. Малые железы пищеварительной и дыхательной системы. - М.: Элиста, АПП "Джангар", 2001, 135 с.; 7. Филонова К.С. Железы желчного пузыря человека и некоторых животных. - В кн.: Матер. к макромикроскопии вегет. нерв. системы и желез слизистых оболочек и



**Рис. Аргирофильные волокна стромы железы внепеченочных желчевыводящих путей девочки 4 лет. Микропрепарат.**

*1- аргирофильные волокна; 2 - начальная часть железы. Серебрение по Гримелиусу; ув. X 460*

кожи. М.: Медгиз, 1948, с.291-300; 8. Chapman G.B., Chiardo A.L. The fine structure of the human gallbladder. - Anat. Rec., 1996, v.154, N.2, p.579-585; 9. Mac Person B.R., Scott G.W., Lennon F. Morphology of canine gallbladder. Scanning electron microscope observations on the epithelium. - Cell and Tissue Res., 1983, v. 233, N.1, p.161-174; 10. Paries van J. Structural peculiarities of the gallbladder in man. - Surg., 2002, v.43, N.7, p.45-67.

**SUMMARY**

**The microanatomical and microtopographical characterization of the glands of the gallbladder at the child age**  
**V.Shadlinski, M.Allakhverdiyev**

*The purpose of this work is the receipt of the morphological microanatomical and microtopographical information about the glands of gallbladder at the child age. It has studied the glands of*

*gallbladder taken from corpses of newborn children (6 observations), at the baby age (6 observations) and the second child age of postnatal ontogenesis (6 observations). The received sectional material after dissection of the gallbladder fixed in 10% solution of neutral formalin. The transversal histological section with thickness 5-7 mkm stained by haemotoxilin-eosin, picrophucsin by Van-Gizon, azur-2-eosin, by Grimelius, ShIK-reaction.*

*The addiction normative data may have not only theoretical anatomical interest, but they will be usefully for clinical practice and for improved understanding of pathogenesis of the some diseases.*

Поступила 05.01.2005

## Корреляция гиппокампального тета-ритма с различными формами поведения

**Р. М. Багирова**

Институт физиологии им. А.И.Караева НАН Азербайджана, г.Баку

Гиппокампальный тета-ритм многие годы привлекает внимание электрофизиологов. Многочисленными исследованиями показано участие различных структур мозга в формировании ритмической активности гиппокампа. Изучение ее генеза чаще всего сопровождается параллельным исследованием корреляции с различными формами поведения. Существующие в литературе данные многочисленны и противоречивы. Так, тета-ритм связывают с различными формами поведения (14, 15), ориентировочно-исследовательской реакцией (12), эмоционально-мотивационным состоянием (9), двигательными актами (19), процессами обучения и памяти, селективным вниманием (17, 18) и т.д.

При изучении амигдало-гипоталамических взаимоотношений нами было получено дифференцированное влияние дорсального и вентрального амигдалофугальных путей в отношении гиппокампального тета-ритма. Полученная блокада ритмической активности гиппокампа гиппокампального тета-ритма при разрушении дорсального амигдалофугального пути побудило нас провести исследование по изучению корреляции гиппокампального тета-ритма с различными формами поведения. С этой целью производилась регистрация временных параметров исполнения условно-рефлекторного питьевого навыка в условиях стимуляции и разрушения

дорсального и вентрального амигдалофугальных путей.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Для эксперимента использовались кролики породы "Шиншилла" весом 2,5-3 кг в условиях хронического эксперимента (20 штук).

До начала эксперимента животные обучались инструментальному условно-рефлекторному навыку: на звуковой сигнал, совершать прыжок-пробежку из стартового отсека камеры в целевой, в котором находилась поилка с водой, и обратно возвращались в стартовый отсек экспериментальной камеры. Звуковой сигнал подавался через каждые 45 сек. от 10 до 15 раз в течении опыта. На протяжении экспериментального дня животные получали, в среднем, 100-120 мл воды. Эксперименты проводились в условиях 100%-го подкрепления. Для регистрации поведенческих реакций регистрировалось время от момента подачи сигнала до начала прыжка (латентный период), время пробежки, лакания, а также время, затраченное на возвращение в стартовый бокс камеры.

Стимуляция дорсального и вентрального амигдалофугальных путей производилась прямоугольными импульсами силой тока 50-200 мкА, частотой 10-20 Гц, длительностью 0,5 мсек. С помощью аппарата высокочастотной диатермии УДЛ-200М производилась электролитическое разрушение дорсального и вентрального амигдалофугальных путей. При этом, использовался постоянный ток силой 1,0 мА, который подавался в течении 15-25 сек.

*Исследования проводились на модели условно-рефлекторного питьевого навыка с регистрацией временных параметров его исполнения (латентный период, прыжок-пробежка, лакание и обратное возвращение).*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Проведенные исследования показали, что раздражение дорсального амигдалофугального пути, в целом, не вызывало нарушения инструментального питьевого навыка. Отмечалось появление реакции эмоционально-положительного типа: кролик исследовал, обнюхивал, облизывал стартовый отсек экспериментальной камеры, что приводило к некоторому изменению временных параметров исполнения условно-рефлекторного навыка. Электростимуляция дорсального амигдалофугального пути приводила к увеличению времени латентного периода реакции на условный раздражитель (с  $1,23 \pm 0,07$  до  $3,23 \pm 0,07$  сек), оставляя без изменения время прыжка-пробежки ( $3,23 \pm 0,07$  сек), лакания  $20,13 \pm 0,14$  сек и обратного возвращения ( $4,25 \pm 0,07$  сек).

Раздражение дорсального амигдалофугального пути вызывало повышение потребления воды, то есть приводило к возникновению жажды. За весь период эксперимента количество воды увеличилось в два раза и составляло 200-250 мл.

Электролитическое разрушение дорсального амигдалофугального пути приводило к резким нарушениям исполнения выработанного условно-рефлекторного навыка. Водно-депривированные животные не проявляли, как обычно, признаков эмоционального беспокойства. Кролики на подаваемый звуковой сигнал реагировали с большим латентным периодом ( $4,03 \pm 0,1$  вместо  $1,3 \pm 0,007$  сек). Изменялось время прыжка-пробежки (с  $3,23 \pm 0,07$  до  $7,03 \pm 0,1$  сек), лакания (с  $20,13 \pm 0,1$  до  $40,17 \pm 0,2$  сек) и обратного возвращения (с  $4,23 \pm 0,07$  до  $9,43 \pm 0,1$  сек). Однако, в этих условиях условный рефлекс исполнялся. Разрушение дорсального амигдалофугального пути не влияло на количество выпитой воды.

Электрическая стимуляция вентрального амигдалофугального пути низкими параметрами раздражающего тока - интенсивностью 100-150 мкА, частотой 20 Гц, при длительности импульса 0,5 мсек приводила к возникновению реакции настораживания, что сопровождалось увеличением времени латентного периода реакции на условный раздражитель - с  $1,23 \pm 0,07$  до  $3,2 \pm 0,07$  сек. Все остальные параметры исполнения условного рефлекса (прыжок-пробежка, лакание, обратное возвращение) оставались на уровне фоновых показателей и равнялись, соответственно:  $3,27 \pm 0,07$  сек;  $20,1 \pm 0,13$  сек;  $4,23 \pm 0,07$  сек.

Не менялось и количество потребляемой воды, которое оставалось на уровне фоновых показателей (100-120 мл).

Некоторые изменения наблюдались нами при коагуляции вентрального амигдалофугального пути. По сравнению с фоном, при одностороннем электролитическом разрушении этого пути отмечалось усиление ориентировочно-исследовательской реакции, которая сопровождалась некоторым изменением временных параметров условно-рефлекторного навыка. При этом: животные несколько оживлены, продолжительно умываются, обливаются, исследуют и обнюхивают стартовый отсек экспериментальной камеры, что сопровождается увеличением времени прыжка-пробежки (с  $3,27 \pm 0,07$  до  $7,5 \pm 0,1$  сек) и обратного возвращения (с  $4,27 \pm 0,07$  до  $8,5 \pm 0,1$  сек) в связи с возникновением исследовательской реакции. Без изменения оставались время латентного периода реакции на условный раздражитель и лакания, которые составляли, соответственно:  $1,2 \pm 0,07$  сек и  $20,13 \pm 0,14$  сек. Одностороннее повреждение вентрального амигдалофугального пути не влияло на количество потребляемой воды, которое оставалось на уровне фоновых показателей.

Как показали наши исследования, различные воздействия на дорсальный и вентральный амигдалофугальные пути (электростимуляция и разрушение) вызывали только изменения в электрограмме гиппокампа, однако инструментальный навык при этом в целом сохранялся. Животные исполняли все компоненты инструментального выработанного навыка и выпивали имеющуюся в поилке воду. В зависимости от воздействий отмечалось некоторое увеличение некоторых компонентов питьевого поведения. В случае электрического раздражения дорсального амигдалофугального пути, в отличие от вентрального помимо изменений в энцефалограмме гиппокампа отмечалось появление признаков эмоционального беспокойства, а при подаче санкционированного сигнала питьевого навыка сохранялся. При этом, отмечалось повышение количества выпиваемой воды.

Нашими предыдущими исследованиями показано дифференцированное влияние дорсального и вентрального амигдалофугальных путей в отношении гиппокампального тета-ритма (1). На основании проведенных нами исследований можно полагать, что, одностороннее повреждение дорсального амигдалофугального пути приводит к необратимой блокаде гиппокампального тета-ритма (1) и не вызывает нарушения исполнения условно-рефлекторного питьевого навыка. В то время как разрушение супраоптического ядра переднего гипоталамуса приводило к нарушению мотивационного поведения, не вызывая исчезновения гиппокампальной тета-активности (4).

Все вышеизложенное позволяет заключить, что, по-видимому, наличие гиппокампального

тета-ритма не является необходимым условием для осуществления движения. Аналогичные данные были получены нами и в предыдущих исследованиях (3), в которых было показано, что связь тета-ритма с различными формами поведения относительна и, вероятно, является показателем активации структур мозга, что также подтверждается в исследованиях некоторых ученых (2, 8, 13), которые считают тета-ритм показателем состояния тонуса центральной нервной системы. В этих же работах (2) показано, что основным коррелятом запоминания является уровень активации структур мозга, а тета-ритм, возможно, является одним из коррелятов этой активации. Существующие в литературе данные свидетельствуют о том, что наличие тета-активности не является главным условием для появления ориентировочно-исследовательского рефлекса, с которым он связан (10).

Полученные данные свидетельствуют о том, что отдельные частоты гиппокампального тета-ритма не коррелируют с различными формами поведения, не являются необходимым условием для возникновения ориентировочно-исследовательской реакции, эмоционально-мотивационного состояния и т.д., а, по-видимому, отражают определенный уровень активности системы структуры мозга.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Багирова Р.М. Дифференцированное влияние дорсального и вентрального амигдалофугальных путей на ЭЭГ гиппокампа. - Психиатрический журнал, N.7, с.103-110; 2. Виноградова О.С. Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975, 333 с.; 3. Гасанов Г.Г., Аллахвердиев А.Р. Влияние односторонней перерезки септогиппокампального пути на электрическую активность дорсального гиппокампа и поведение у кроликов. - Журн. Высш. Нервн. Деят., 1979, N.3, с.574; 4. Гасанов Г.Г., Багирова Р.М. Участие различных ядер гипоталамуса в механизмах генерации гиппокампального тета-ритма и реализации питьевого поведения у кроликов. - Рукопись депонирована в ВИНТИ N 3778, 1984, 16 с.; 5. Гасанов Г.Г., Касимов А.Э., Багирова Р.М. Вклад миндалины и гипоталамуса в формирование тета-активности гиппокампа. - Биол. науки, 1989, N.3, с.51-56; 6. Кичигина В.Ф., Кудина Т.А. Сенсорные реакции нейронов гиппокампа кролика при функциональном выключении

структур, управляющих тета-ритмом. - Журн. Высш. Нервн. Деят., 2001, N.2, с.228-235; 7. Кичигина В.Ф., Кудина Т.А., Зенченко К.И. и др. Фоновая активность нейронов гиппокампа кролика при функциональном выключении структур, регулирующих тета-ритм. - Журн. высш. нервн. деят.-ти, 1998, вып.3, с.505-515; 8. Котляр Б.И., Тимофеева Н.О., Семикопная И.И. Активность нейронов гиппокампа при некоторых видах поведения. - Журн. высш. нервн. деят., 1975, вып.6, с.1258-1265; 9. Ониани Т.Н., Бадридзе Н.К.О поведенческих коррелятах гиппокампального тета-ритма. - В кн.: Вопросы нейрофизиологии эмоций и цикла бодрствования-сон. Тбилиси; Мецниереба, 1974, с.7-24; 10. Bennet T.L. The effects of centrally blocking hippocampal theta activity on learning and retention. Behav. Biol., 1973, v. 9, N.5, p.541-552; 11. Klemm W.R. Theta-rhythm and memory. Discussion on the paper Theta rhythm a temporal correlate of memory storage processes in the rat, by Handfield P.W., Mc Yaugh I.L., Iusa R.I. Authors reply. - Science, 1972, v.176, N.40-42, p.1449; 12. Knipst I.N., Kurova N.S., Sheberstova I.V. Motor activity and septal organization of cortical biopotentials in unrestrained rabbits. - Aggressologia, 1973, v.14.A, p.59-65; 13. McNaughton N., Logan B., Panickar K.S. et al. Contribution of synapses in the medial supramammillary nucleus to the frequency of hippocampal theta rhythm in freely moving rats. - Hippocampus, 1996, N.5, p.534-545; 14. Miller R. Cortico-Hippocampal interplay and the representation of contexts in the brain. Berlin: Springer, 1991; 15. Sainsbury R. S., Harris I.L., Rowland Y.L. Sensitization and hippocampal type 2 theta in the rat. - Physiol and Behav., 1987, v.41, p.489; 16. Staubli U., KuF.B. Effects of 5-HT3 receptor antagonism on hippocampal theta rhythm, memory and LTP induction in the freely moving rat. - J. of Neurosciences 1995, N.15, p.2445-2452; 17. Vinogradova O.S. Expression, control and probable functional significans of the neuronal theta-rhythm. - Progr. Neurobiol, 1995, v.45, p.523-583; 18. Vertes R.P., Kocsis B. Brainstem-diencephalo-septo-hippocampal system controlling the theta-rhythm of the hippocampus. - Neuroscience. 1997, v.81, N.4, p.892-926; 19. Wishaw I.Q. A simple behavioral paradigm for the study of type I hippocampal rhythmical slow activity (RSA) frequency shifts. - Physiol. and Behav., 1982, v.29, N.4, p.751-753.

**SUMMARY**

**Correlation between hippocampal theta-rhythm and various forms of behavioral R.Bagirova**

*When studied correlation between theta-rhythm and various forms of behavioral electrostimulation and distruction of dorsal and ventral amygdalofugal ways were carried out.*

*The obtained data testify that frequency stripes of theta-rhythm seems to reflect certain levels of activity brain structural system.*

Поступила 17.01.2005

# Алгоритм поэтапного культивирования *Helicobacter pylori* - возбудителя хеликобактериоза

М. Г. Алиев

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

*Helicobacter pylori* является, пожалуй, единственной патогенной бактерией, адаптированной к активной жизнедеятельности в столь агрессивной для микроорганизмов среде, каковой является слизистая желудка и 12-перстной кишки человека. Поэтому культивирование *H.pylori*, необходимое для решения многих вопросов проблемы хеликобактериоза, вне естественных биологических условий очень трудоемкое, дорогостоящее и продолжительное во времени (8, 2, 13, 10).

Культивирование *H.pylori* - последовательный многоэтапный процесс, предусматривающий специальные среды для транспортировки биопсийного материала, питательные среды для посева и культивирования бактерий со строгими режимами температуры (37°C), pH среды (7,0-8,0), микроаэрофильных условий (O<sub>2</sub> - 5%, N-85%, CO<sub>2</sub>-10%) и стерильности сред от сопутствующей микрофлоры (внесение антибиотиков). Интенсификация микробиологических исследований привела к тому, что ныне для транспортировки и культивирования *H.pylori* предложен ряд коммерческих транспортных и селективных сред. Наиболее сложный процесс - создание в средах микроаэрофильных условий, ныне успешно решен благодаря коммерческим газогенераторным пакетам. Для создания селективности в среды добавляют ванкомицин, амфотерцин Б или триметоприм, к которым *H.pylori* природно резистентен (1, 6, 12, 9). Однако, вся система культивирования *H.pylori* требует упорядочения. Возникла необходимость сравнительной оценки возможностей транспортных и селективных сред, определения диапазона pH среды, необходимой для роста культур бактерий и эффективности антибиотиков по подавлению сопутствующей микрофлоры в средах (5, 7, 4, 14, 11). Решению этих вопросов посвящено настоящее сообщение.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Взятие биоптатов слизистой желудка и 12-перстной кишки проводили в больнице Каспара и онкологическом диспансере. Взятый биоптат на месте делили на 5 равных частей и каждую часть помещали в 5 транспортных сред, из них 3 коммерческих - среда для кампилобактерий транспортная сухая, среда для контроля стерильности (тиогликолевая), сыворотка*

*лошадиная нормальная, а 2 других не коммерческих - 20% раствор глюкозы стерильной и физиологический раствор стерильный, которые, по некоторым сообщениям, также могут обеспечить определенную сохранность *H.pylori*. В лаборатории через каждые 1-2 часа производили посев биопсийного материала из транспортных сред в питательные (основа колумбийский агар). На 3-й день культивирования определяли динамику роста колоний *H.pylori*. Всего параллельно в 5 транспортных средах исследовали 132 биоптата.*

*Аналогично провели сравнительную оценку и 5 коммерческих питательных сред для культивирования *H.pylori* - сердечно-мозговой и колумбийский агара, агар для бруцеллы, среда Belo-Horizonte и основа №2 кровавого агара. В плотные среды добавляли содержащиеся в наборах 5-7% сыворотку лошадиной нормальной или 5-7% дефибринированную лошадиную кровь и раствор IsoVitalex. Во все среды добавляли ванкомицин, амфотерцин Б или триметоприм для подавления роста сопутствующей микрофлоры, но к которым *H.pylori* природно резистентны. Среды помещали в коммерческие газогенераторные пакеты для создания микроаэрофильных условий и культивировали при 37°C. Рост культур контролировали на 3, 5, 7 и 9-й дни культивирования. Всего параллельно в селективных питательных средах исследовали 160 биоптатов.*

*Появление на поверхности сред прозрачных, гладких, круглых, влажных образований в виде "капель росы" свидетельствовало о росте колоний *H.pylori*. При интенсивном росте капли сливались в сплошную прозрачную влажную пленку. При проведении исследований использовали общепринятые, стандартизированные ингредиенты, растворы и лабораторную посуду (3). Коммерческие среды и газогенераторные пакеты приобретали в Институте микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург, Россия), с сотрудниками которого сотрудничали при проведении ряда исследований. Полученные результаты обрабатывали при помощи средней арифметической взвешенной, критерия  $\chi^2$  и критерия Стьюдента.*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Биоптаты брались среди больных с гастродуоденальной и кишечной онкологической патологией с большой вероятностью инфицирования хеликобактериозом. По взаимной договоренности нам заранее сообщалось о времени проведения эзофагогастродуоденоскопии или операций на желудке и 12-перстной кишке, на которых мы присутствовали и забирали биоптаты. Результаты параллель-

**Таблица 1. Показатели роста колоний *H. pylori* после разных сроков содержания в транспортных средах**

Транспортные среды	Показатели роста колоний через разные промежутки времени							
	1-2 часа		3-4 часа		5-6 часов		7-8 часов	
	экстенсивный	интенсивный	экстенсивный	интенсивный	экстенсивный	интенсивный	экстенсивный	интенсивный
Среда для кампилобактерий транспортная сухая	87,1±6,1	124,6±12,3	81,5±7,6	101,3±10,6	39,5±8,0	58,4±6,3	5,6±2,9	7,6±2,4
Среда для контроля стерильности (тиогликолевая)	83,8±6,7	92,8±10,8	85,2±7,0	120,7±13,0	44,7±8,2	62,8±6,5	8,3±4,7	14,1±3,9
Сыворотка лошадиная нормальная	51,6±9,1	70,8±8,3	33,3±9,2	42,1±6,4	5,3±3,7	10,1±2,8	-	-
20% стерильный раствор глюкозы	90,3±5,4	112,6±11,4	81,5±7,6	98,1±9,3	39,5±8,0	53,3±5,8	5,6±2,9	8,9±2,8
Физиологический стерильный раствор	58,1±9,0	64,0±7,3	29,6±9,0	34,3±5,8	-	-	-	-

*Экстенсивный показатель - число сред с колониями *H. pylori* (%)*

*Интенсивный показатель - число бактериальных клеток в одном поле зрения микроскопа (абс.)*

ной сравнительной оценки транспортных сред приведены в таблице 1.

Хотя все транспортные среды обеспечивают жизнеспособность *H. pylori*, которые после пересева в питательные среды дают рост колоний, однако, экстенсивные и интенсивные показатели времени сохранности биопсийного материала заметно различаются. Наилучшие показатели сохранности биопсийного материала наблюдаются в коммерческих транспортных средах для кампилобактерий и контроля стерильности, а также в 20% стерильном растворе глюкозы. После 4 часов хранения биопсийного материала в этих средах происходил макси-

мальный рост колоний *H. pylori* - от 83,8±6,7 до 90,3±5,4% сред, давших рост колоний ( $\chi^2=0,95$ ;  $P>0,05$ ) и от 92,8±18,8 до 124,6±12,3 бактериальных клеток в одном поле зрения микроскопа ( $t=1,50$ ;  $P>0,05$ ). После 5-6 часов сохранения число сред, давших рост колоний, снижается ( $\chi^2=8,88$ ;  $P<0,01$ ), но все равно остается довольно выраженным - от 39,5±8,0 до 44,7±8,2% ( $\chi^2=0,62$ ;  $P>0,05$ ). Аналогичная ситуация и с интенсивностью выросших колоний *H. pylori*, которая, несмотря на снижение ( $t=3,33$ ;  $P<0,001$ ), также остается довольно выраженным - от 53,3±5,8 до 62,8±6,5 бактериальных клеток ( $t=1,09$ ;  $P>0,05$ ). Через 7-8 часов сохранности биоп-

**Таблица 2. Сравнительная оценка результатов культивирования *H. pylori* в разных коммерческих питательных средах**

Питательные среды	Показатели роста колоний в разные дни культивирования							
	3-й день		5-й день		7-й день		9-й день	
	экстенсивный	интенсивный	экстенсивный	интенсивный	экстенсивный	интенсивный	экстенсивный	интенсивный
Сердечно-мозговой агар	52,4±7,8	41,6±4,7	91,7±4,7	83,8±7,8	86,4±5,2	96,3±8,5	94,7±3,7	78,8±8,5
Колумбийский агар	61,9±7,6	33,8±3,6	83,3±4,0	77,3±7,4	88,6±4,8	86,5±8,1	92,1±4,4	89,4±8,2
Агар для бруцелл	16,7±5,8	11,7±2,6	52,8±8,4	38,3±3,1	93,2±3,8	93,3±8,3	84,2±6,0	85,5±7,9
Среда Belo-Horizonte	26,2±6,9	14,6±2,8	55,6±8,4	34,6±3,0	86,4±5,2	81,6±7,3	92,1±4,4	80,3±7,1
Основа №2 кровяного агара	19,0±6,1	18,5±3,1	58,3±8,3	29,8±2,7	90,9±4,4	90,5±7,9	86,8±5,6	78,4±7,7

*Экстенсивный показатель - число сред с колониями *H. pylori* (%)*

*Интенсивный показатель - число бактериальных клеток в одном поле зрения микроскопа (абс.)*

сийного материала в транспортных средах происходит существенное снижение экстенсивных ( $\chi^2=9,74$ ;  $P<0,01$ ) и интенсивных ( $t=5,61$ ;  $P<0,001$ ) показателей сохранности бактерий. Две другие среды - сыворотка лошадиная нормальная и стерильный физиологический раствор, заметно уступают вышеотмеченным средам и мало пригодны для транспортировки биопсийного материала в целях исследования на наличие *H.pylori*.

Неравнозначные результаты были получены и при культивировании *H.pylori* и в 5 коммерческих питательных средах (таблица 2).

Во всех апробированных средах наблюдается интенсивный рост колоний *H.pylori*, что свидетельствует об их надежных культуральных свойствах. Уже на 7-й день культивирования рост колоний *H.pylori* достигает максимального уровня, который сохранялся и на 9-й день культивирования - от  $84,2\pm 6,0$  до  $94,7\pm 3,7\%$  исследованных сред ( $\chi^2=0,68$ ;  $P>0,05$ ). Столь же высокой была и интенсивность роста колоний - от  $80,3\pm 7,1$  до  $96,3\pm 8,5$  бактериальных клеток в одном поле зрения микроскопа ( $t=1,44$ ;  $P>0,05$ ). Однако, обращает внимание то, что в питательных средах, приготовленных на основе сердечно-мозгового и колумбийского агаров, наблюдается более ускоренный темп роста колоний *H.pylori*, нежели в трех других питательных средах. Так, экстенсивный показатель роста колоний был достаточно высоким уже на 3-й день культивирования - соответственно,  $52,4\pm 7,8$  и  $61,9\pm 7,6\%$  ( $\chi^2=0,78$ ;  $P>0,05$ ). Столь же выраженным был и интенсивный показатель роста колоний -  $41,6\pm 4,7$  и  $33,8\pm 3,6$  бактериальных клеток ( $t=1,32$ ;  $P>0,05$ ). А на 5-й день культивирования эти показатели возросли до максимального уровня, тогда как в других средах этот уровень был достигнут на 7-й день культивирования. Столь ускоренный рост колоний *H.pylori* на 3-й день культивирования - весьма важный факт, так как дает возможность сократить время постановки бактериологического диагноза хеликобактериоза.

Таким образом, коммерческая доступность транспортных и селективных питательных сред, в том числе и газогенераторных пакетов для создания микроаэрофильных условий, во многом облегчила культивирование *H.pylori* и сделала его возможным в любой бактериологической лаборатории. Из транспортных сред наилучшая сохранность биопсийного материала, обеспечивающая жизнеспособность *H.pylori*, достигается в среде для кампилобактерий транспортной сухой и среде для контроля стерильности (тиогликолевая), а также в 20% стерильном растворе глюкозы. Последняя среда может быть приготовлена и в лабораториях. Срок сохранности *H.pylori* - 5-6 часов, что достаточно для доставки биопсийного материала в лабораторию. Из селективных питательных сред более ускоренный

рост колоний *H.pylori* наблюдается в средах, приготовленных на основе сердечно-мозгового и колумбийского агаров. Уже на 3-й день культивирования происходит выраженный рост колоний, достигающий максимального уровня на 5-й день культивирования, а это дает возможность сократить время постановки бактериологического диагноза хеликобактериоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев П.Я. Практические рекомендации по диагностике и лечению патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. - Лечащий врач, 2001, N.5-6, с. 4-7;
2. Довгань С.Г. Выделение, культивирование и идентификация *Helicobacter pylori*. Дис. канд. мед. наук, СПб., 2003, 138 с;
3. Жебрун А.Б., Александрова В.А., Гончарова Л.Б. и др. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* инфекцией. - СПб., 2002, с.4-7;
4. Ивашкин В.Т., Мерго Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori* - революция в гастроэнтерологии. М., 1999, 255 с.;
5. Корсунский А.А., Шербаков П.Л., Исаков В.Л. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. М., 2002, 168 с.;
6. Семин С.Г. Лабораторно-диагностические возможности детекции *Helicobacter pylori*. - Педиатрия, 2001, N.3, с.96-98;
7. Червинец В.М., Батаев А.В., Иванов К.М. Микрофлора слизистой оболочки ulcerозной больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. - Журн. микробиол., 2001, N.2, с.12-15;
8. Циммерман Я.С. Гастродуоденальная патология и *Helicobacter pylori*. - Клин. фарм. тер., 1999, N.8, с.37-40;
9. Bermejo M., Boixeda D. Efficacy of four widely used techniques of the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer disease. - Rev. Clin. Esp., 2005, v.200, N.9, p.475-479;
10. Bowen R. *Helicobacter pylori*. Copenhagen, 2002, 163 p.;
11. Logan R., Walker M. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori*. - British Med. J., 2001, v.323, p.920-928;
12. Miciewicz G., Harris A. *Helicobacter pylori*. London, 2004, 231 p.;
13. Megraud F. *Helicobacter pylori*. Taxonomy and epidemiology. Prague, 1992, 115 p.;
14. Megraud F., Bonnet F., Garnier M. Characterization *Helicobacter pylori* by culture, enzymatic profile and protein content. - J.Clin. Microbiol., 1998, v.22, p.1007-1010.

## SUMMARY

### **Algorithm of the stage cultivation of *Helicobacter pylori* - the causative agent of helicobacteriosis M.Aliyev**

*This work presents the results of the comparative estimation of commercial traffic and selecting environment for cultivation *H.pylori*. Among traffic environment the best safety of biopsy material supplying vitality of *H.pylori* have been achieved in the environment for campilobacteria traffic dry and environment for controlling sterility (teoglicol) and also in 20% sterile solution of glucose. The latter environment can be prepared in labs too. The period of *H.pylori* safety is 5-6 hours that is sufficient for the delivery of biopsy material to labs. Among selective nutritious mediums more rapid growth of *H.pylori* colonies have been observed in medium prepared on the base of cardiocerebral and Columbian agars.*

*Already on the 3rd day of cultivation considerable growth of colonies have taken place, achieved maximal level on the 5th day of cultivation. And it gives the possibility to reduce the time of diagnostics of helicobacteriosis.*

Поступила 09.02.2005



# Влияние магнито-инфракрасной лазерной терапии на белковый обмен при механической желтухе неопухолевого генеза

А. А. Мамедов

НИИ клинической медицины им.М.А.Топчибашева, г.Баку, Азербайджан

Механическая желтуха (МЖ) - симптомокомплекс клинических и морфологических проявлений, развивающихся при нарушении проходимости желчных путей и практически полном прекращении поступления желчи в кишечник (11, 7, 10, 9, 13).

Возникающие при механической желтухе эндотоксикоз и печеночная недостаточность, нередко прогрессирующие после декомпрессии желчевыводящих путей, заставляют хирургов искать новые возможности предупреждения тяжелых последствий холестаза (2, 3, 5, 13).

Основным способом лечения механической желтухи является декомпрессия желчевыводящих путей, осуществляемая чаще всего путем хирургических операций (8, 1, 6, 9).

Однако, несмотря на устранение обтурации желчных путей, печеночная недостаточность при механической желтухе имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию в послеоперационном периоде (11, 4, 3, 9, 12).

К настоящему времени рядом авторов в целях улучшения результатов хирургического лечения МЖ, возникающей, при доброкачественных заболеваниях билиарной системы, проведены экспериментальные исследования и клинические наблюдения, направленные на выявление эффективности чрезкожного применения магнито-лазерной терапии.

В тоже время надо отметить, что чрезкожное применение магнито-ИКлазерного излучения имеет ряд недостатков. В ряде исследований и по нашим данным было подтверждено, что при чрезкожном и других методах применения магнито-лазерного излучения, большая часть лучей поглощается в подкожно-жировой клетчатке и в других тканях, и из-за потери мощности эффективность воздействия на печень резко снижается (2, 7, 3, 9, 12).

В целях устранения указанной недостаточности чрезкожной магнито-ИКлазерной терапии нами был разработан новый усовершенствованный метод интракорпоральной (внутрибрюшной) электромагнитно-лазерной терапии.

Метод был применен в сравнительных опытах на собаках на фоне механической желтухи. Полученные результаты позволили нам внедрить их в клинику у больных с доброкачественными

заболеваниями билиарной системы, осложненными МЖ.

Одним из ранних признаков печеночной недостаточности при МЖ, является нарушение белка и его фракций, проявляющееся гипосальбуминемией и другими изменениями, степень выраженности которых зависит от длительности холестаза.

Целью исследования явилось изучение изменений показателей белка и его фракций при воздействии интракорпорального способа применения магнито-ИКлазерной терапии при МЖ неопухолевого генеза.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** При интракорпоральной (внутрибрюшной) магнито-лазерной терапии, по нашей методике, происходит прямое излучение, в основном, центральной части и ворот печени, что создает благоприятные условия для получения более положительного терапевтического эффекта при относительно малых параметрах излучения.

Зона излучения при данном методе охватывает также область крупных сосудов и магистральных желчевыводящих путей, что, как показало наше исследование, позволяет получить надсосудистый эффект, в результате чего улучшается микрогемолимфоциркуляция и холединамика в мелких и крупных печеночных протоках.

Сущность метода заключается в следующем: после завершения основных моментов операции по устранению причин желтухи и восстановления нормального пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку в подпеченочное пространство, к воротам печени (для более устойчивости в Винслово отверстие) подводится обычный силиконовый дренаж диаметром 1,0 см, в просвет дистальной части которого помещается магнитный индуктор и лазерный световод для создания и воздействия низко-интенсивных лазерных и пульсирующих электромагнитных волн на печень (получен патент на изобретение №1 2004 0209), исходящих через световод от аппарата "МИЛТА-Ф", и пульсирующих электромагнитных волн от источника аппарата Агаева Б.А (АБА) (на аппарат АБА получен патент на изобретение №1 2004 0208).

Наружный конец силиконовой трубки (в дистальной части просвета которой находятся магнитный индуктор и тонкий проводник) выводится к наружу из дополнительного разреза (1,0 см) кожи в правой латеральной части брюшной стенки и ни чем не отличается от обычного дренирования брюшной полости, применяемого при этих операциях.

При воздействии интракорпорального магнито-лазерного излучения используются следующие параметры: 1) параметры магнитотерапии: частота - 16, 25, 50 герц, магнитная индукция - от 10-30 мТл, выходная мощность - 1-3 Вт; 2) параметры лазерного излучения: длина волны излучения - 0,85-0,95 мкм, экспозиция - 8-10 минут, режим - импульсный, мощность выходная - не менее 4 Вт, частота - от 5 до 1500.

Экспериментальные исследования проводили на 98 беспородных собаках весом 10-12 кг. Модель механической желтухи создана с лигированием общего желчного протока у ворот печени. Проводили наблюдение за этими животными, определяли биохимические анализы крови, морфофункциональные показатели печени в процессе развития синдрома холестаза. Для выявления оптимального срока выбора лечения механической желтухи в эксперименте у 15 особей создана модель обтурационного холестаза.

В этой группе проводилось изучение закономерностей развития холестаза на основании наблюдения и изучения динамики биохимических показателей на протяжении 21 суток.

Также на основании результатов анализов крови, взятых у животных на 3, 7, 14, 21 сутки этой группы до выполнения всех манипуляций, определены уровни нормальных значений исследуемых показателей.

Данные наших экспериментальных исследований показывают, что происходящие изменения на 7 сутки после моделирования холестаза соответствуют клиническому течению заболевания.

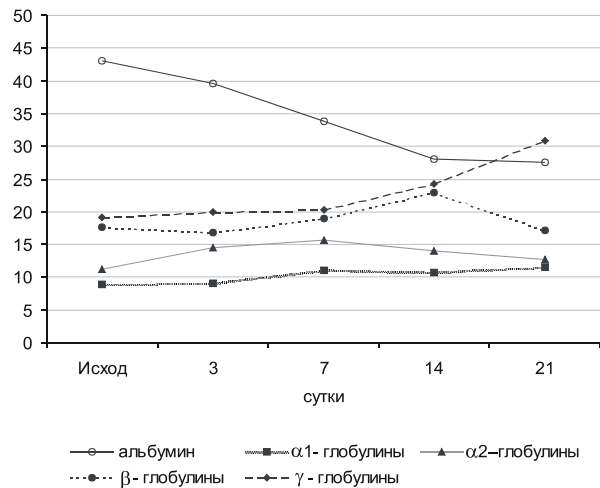
Для изучения результатов лечения экспериментального холестаза животные были разделены на две группы: первую - контрольную, где лечение МЖ проводилось традиционными методами (21 собака), и основная группа (47 собак), которые в лечении последствий МЖ и ПН получали электромагнитное и лазерное излучение.

Для сравнительной оценки основная группа разделена на две подгруппы. Первая подгруппа, где лечение применено чрезкожной (23) - вторая подгруппа (24) - интракорпоральной магнитолазерной терапии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Динамика изменения изучаемых биохимических показателей у обследованных животных при моделировании обтурационного холестаза отражает общеизвестные закономерности развития картины МЖ. Острое нарушение оттока желчи в кишечник оказывало выраженное влияние на белковый состав крови (рис.).

Наиболее ранними признаками этих нарушений явилось изменение альбуминогенной функции печени, проявляющейся гипоальбуминемией, степень выраженности которой зависела от длительности холестаза. Между содержанием билирубина и альбумина в крови имелась обратная корреляционная зависимость ( $r=-0,8823$ ), что свидетельствовало о сопряженности билирубин-выделительной и белково-синтетической функций печени.

Снижение содержания альбумина при уве-



**Рис. Динамика изменения соотношений белковых фракций крови у подопытных животных при развитии холестаза механической этиологии**

личении уровня билирубина обуславливало нарушение транспортной функции крови, постоянства pH, катионного состава и реологических свойств крови. Развивающаяся диспротеинемия в ходе развития холестаза характеризовалась сдвигом в сторону грубодисперсных белков, что находило свое отражение в количественном и качественном составе белковых фракций. Изменение содержания α<sub>2</sub>-глобулинов характеризовалось достоверным повышением их в первую неделю, недостоверными колебаниями и снижением их содержания - к концу эксперимента.

Повышение β- и γ-глобулинов отмечалось спустя 2 недели после нарушения пассажа желчи. К концу эксперимента количество β-глобулинов снижалось и приближалось к уровню нормальных значений, а количество γ-глобулинов продолжало повышаться.

По мнению ряда исследователей (А.Ф.Блюгер 1975), повышение содержания α- и β-глобулинов вызвано увеличением содержания мукополисахаридов и холестерина в крови, носителем которых являются эти фракции, тогда как повышение γ-глобулинов в крови связано с развитием мезенхимально-воспалительной реакции в строме печени.

После декомпрессии у экспериментальных животных отмечались признаки разрешения явлений обтурационного холестаза. Однако, динамика и темпы изменения основных биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени, различались в исследуемых группах.

При изучении динамики изменения уровня белковых фракций, сыворотки крови собак после декомпрессии отмечалось постепенное изменение процентного соотношения альбумина и глобулиновых фракций с тенденцией к его нор-

Таблица. Динамика биохимических показателей у животных после декомпрессии в исследуемых группах

Показатели	Исходные показатели: на 7 сутки холестаза перед декомпрессией (количество обследованных животных)			Сутки после декомпрессии (количество обследованных животных)								
	I (21)	II (23)	III (24)	3			7			10		
				I (19)	II (22)	III (23)	I (18)	II (21)	III (23)	I (18)	II (21)	III (23)
Билирубин общий (мкмоль/л)	186.3± 19.56	179.6± 20.75	191.3± 16.57	123.7± 26.83	109.7± 29.64	103.6± 19.65	68.6± 30.12	54.4± 18.47	48.7± 8.42	33.8± 12.31	21.2± 11.74	8.2± 7.28*
				$r_{н0.123}$	$r_{н0.008}$	$r_{н0.418}$	$r_{н0.08}$	$r_{н0.004}$	$r_{н0.188}$	$r_{н0.002}$	$r_{н0.000}$	$r_{н0.001}$
Билирубин прямой (мкмоль/л)	127.5± 12.23	123.3± 10.75	129.1± 16.87	78.6± 24.61	71.9± 21.32	62.7± 18.28	34.8± 12.53	25.6± 9.42	20.6± 4.76	6.4± 5.68	4.3± 2.34	3.7± 1.86*
				$r_{н0.356}$	$r_{н0.021}$	$r_{н0.127}$	$r_{н0.013}$	$r_{н0.000}$	$r_{н0.003}$	$r_{н0.130}$	$r_{н0.038}$	$r_{н0.350}$
Альбумин (%)	32.76± 1.86	32.81± 2.12	31.73± 1.94	33.12± 1.77	34.27± 2.06	34.45± 2.52	37.06± 1.84	39.41± 1.79	40.27± 2.84	41.02± 2.11	42.68± 1.07*	43.22± 1.13*
				$r_{н0.106}$	$r_{н0.060}$	$r_{н0.060}$	$r_{н0.026}$	$r_{н0.00}$	$r_{н0.241}$	$r_{н0.003}$	$r_{н0.00}$	$r_{н0.112}$
$\alpha_1$ -глобулины (%)	10.95± 1.07	10.66± 0.87	11.01± 0.96	8.99±2.31	10.54±2.63	11.05±2.71	7.59±0.62	7.68±0.49	7.61±0.57	7.50±0.93	7.63±0.81	8.62±1.67*
				$r_{н0.054}$	$r_{н0.012}$	$r_{н0.525}$	$r_{н0.616}$	$r_{н0.915}$	$r_{н0.666}$	$r_{н0.643}$	$r_{н0.015}$	$r_{н0.018}$
$\alpha_2$ -глобулины (%)	15.61± 1.63	15.81± 1.20	15.07± 0.93	15.33± 1.44	14.83± 1.91	14.60± 1.23	14.68± 1.85	14.02± 1.22	13.43± 1.89	12.64± 1.73	12.17± 1.09	11.53± 1.39*
				$r_{н0.356}$	$r_{н0.084}$	$r_{н0.632}$	$r_{н0.191}$	$r_{н0.04}$	$r_{н0.230}$	$r_{н0.310}$	$r_{н0.028}$	$r_{н0.099}$
$\beta$ - глобулины (%)	19.75± 1.95	19.12± 1.41	20.14± 1.68	20.33± 1.96	19.03± 1.74	19.32± 1.88	19.82± 1.52	18.87± 1.72	18.92± 1.21	18.26± 1.45*	17.90± 1.61*	17.62± 1.04*
				$r_{н0.03}$	$r_{н0.097}$	$r_{н0.594}$	$r_{н0.078}$	$r_{н0.041}$	$r_{н0.911}$	$r_{н0.471}$	$r_{н0.108}$	$r_{н0.493}$
$\gamma$ - глобулины (%)	20.93± 1.97	21.60± 1.39	22.05± 2.08	22.23± 2.03	21.33± 1.58	20.58± 1.75	20.85± 1.27	20.02± 1.12	19.77± 1.26	20.58± 1.43	19.62± 1.54*	19.01± 1.12*
				$r_{н0.119}$	$r_{н0.007}$	$r_{н0.139}$	$r_{н0.037}$	$r_{н0.010}$	$r_{н0.492}$	$r_{н0.052}$	$r_{н0.00}$	$r_{н0.138}$

мализации. При этом, отмечалось постепенное в процентном отношении увеличение содержания альбумина, снижение  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов при колебаниях уровней  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов.

При сравнении динамики колебаний белковых фракций после декомпрессии между исследуемыми группами следует отметить более быстрое восстановление уровня альбумина в 1 и 2 основных группах, где его значения на 7 и 10 сутки были достоверно выше аналогичных значений в контрольной группе. На 10 сутки процентное содержание альбумина в основных группах достоверно не отличалось от значений у интактных животных ( $p > 0,2$  для 1 основной и  $p > 0,7$  для 2 основной групп).

В контрольной группе на 10 сутки после декомпрессии процентное содержание альбумина было достоверно ниже уровня значений у интактных животных ( $p 0,003$ ).

Следует отметить статистически достоверное более быстрое снижение процентного содержания  $\gamma$ -глобулинов во 2 основной группе на всех сроках наблюдения, по сравнению с контрольной группой. На 10 сутки в 1 и 2 основной группах уровень процентного содержания  $\gamma$ -глобулинов достоверно не отличался от такового у интактных животных ( $p > 0,2$  для 1 основной и  $p > 0,8$  для 2 основной групп).

Изменения биохимических показателей крови у животных после декомпрессии желчных путей представлены в таблице.

Таким образом, разработанный нами и внедренный в практику аппарат и индуктор для интракорпорального способа применения пульсирующей низкочастотной магнито-ИКлазерной терапии позволяет получить у ворот печени необходимое дозированное и локальное магнито-ИКлазерное излучение. При применении интракорпорального способа магнито-ИКлазерного

излучения после декомпрессии холестаза отмечалось постепенное улучшение процентного соотношения альбумина и глобулиновых фракций с тенденцией к его нормализации. При этом, отмечалось постепенное в процентном отношении увеличение содержания альбумина, снижение  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов при колебаниях уровней  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Агаев Б.А. Эффективность применения электромагнитной терапии при постхолестеэктомическом синдроме. - *Аз. мед. журнал*, N.1, 2003, с.15-18; 2. Алиев И.М. Магнито-лазерная терапия в комплексном лечении и профилактики печеночной недостаточности при механической желтухе: Автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 1989, 26 с.; 3. Асташов Е.И. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном хирургическом лечении механической желтухи неопухолевой этиологии: Автореф. дисс... канд.мед.наук. Саратов, 2000, 20 с.; 4. Брискин Б.С., Полонский А.К. Алиев И.М. Лечение печеночной недостаточности при механической желтухе с применением магнито-лазерного излучения. - В Сб.: Новые технологии в хирургической гепатологии. СПб., 1995, с.407-409; 5. Буйлин В.А. Брехов Е.И. Брыков В.И. - Низкоинтенсивные лазеры в хирургии. - *Анналы хирургии*, N.2, 2003, с.8-11; 6. Гейниц А.В., Тогонидзе Н.А., Максименков А.В. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной терапии механической желтухи доброкачественного генеза. - *Лазерная медицина*, 2001, N.4, с.42-47; 7. Ермаченко И.А. Ранняя диагностика, профилактика и лечение печеночной недостаточности у больных механической желтухой: Автореф. дисс...канд.мед.наук. Краснодар, 1995, 22 с.; 8. Коваленко А.А. Комбинированная лазеротерапия в комплексном лечении холестатического гепатита: Автореф. дисс...канд. мед. наук. Красноярск, 1994, 21 с.; 9. Максименков А.В. Оптимизация тактики ведения и применение внутривенного лазерного облучения крови у больных механической желтухой, обусловленной холедохолитиазом. Автореф. дисс...канд. мед. наук. М., 2002, 22 с.; 10. Мачулин Е.Г. Механическая желтуха неопухолевого генеза. Минск: Харвест, 2000, 86 с.; 11. Чернявский И.Н. Лазеротерапия в комплексном лечении обтурационно-го холестаза: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Красноярск, 1992, 18 с.; 12. Rai R., Dick R., Doctor N. et all. Predicting early mortality following percutaneous stent insertion for malignant biliary obstruction: a multivariate risk factor analysis. - *Eur.J. Gastroenterol-Hepatol.*, 2000, v.12(10), p.1095-1100; 13. Reed D.N., Vitale G.C. Interventional endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic surgery. - *Surg. Clin. North. Am.*, 2000, v.80(4), p.1171-1.

**SUMMARY**

***Influence of magnetic-laser therapy to protein metabolism at mechanic jaundice of non-tumourous genesis***

***A.Mamedov***

*The author carried out new improved method of intracorporal (intraabdominal) magnetic-laser*

*therapy of patients with non-tumourous mechanic jaundice. Application of this method allowed to obtained clinical effect and normalization of some parameters of protein metabolism.*

Поступила 15.02.2005

## **Постоперационные функциональные расстройства в условиях механической желтухи, обусловленной обтурацией общего желчного протока**

**А. А. Абдуллаев**

Онкологический Научный Центр, г.Баку, Азербайджан

Несмотря на значительный успех, хирургическое лечение опухолей головки поджелудочной железы, сопровождающихся механической желтухой, все еще характеризуется неудовлетворительными результатами (5, 16, 18), способствуя проявлению местных комплексных поражений и различных системных расстройств (7, 11, 17). Суть операции при данной патологии, предложенной в 1877 году Н.Д.Монастырским, сводится к изменению пути оттока желчи посредством формирования соустья между желчным пузырем и тонкой кишкой. Развивающиеся сразу или на протяжении первого года после операции патологические синдромы выражаются в тяжелых диспептических и общесоматических расстройствах (6,12). В основе патогенеза их лежит формирование зияющего билиодигестивного соустья, выключение сфинктера Одди, нарушение дуоденального пищеварения, разрушение нейрогуморальной взаимозависимости.

Наличие оперативно сформированного зияющего соустья приводит к постоянному желчеистечению, демпинг желчи, в анастомозированный дигестивный орган, что выключает опережающую реакцию в двенадцатиперстной кишке и оказывает постоянное контактное воздействие на слизистую тонкой кишки. Это вызывает нарушение дуоденального этапа пищеварительного процесса, а постоянное выделение желчи - тонкокишечного. По мнению А.Т.Лидского, "трудно отрицать возможность восходящего инфицирования внешней и внутривнутрипеченочной желчной системы после наложения билиодигестивного анастомоза или снизить степень опасности подобного инфицирования" (14). Зияющее билиодигестивное соустье является тем "окном", через

которое при повышении давления в анастомозированном дигестивном органе секрет его забрасывается в желчные протоки, ретроградный рефлюкс тонкокишечного сока, воздействуя на слизистый слой их и приводит к развитию морфологических изменений (2, 10). Итак, после выполнения операций на органах билиодигестивной системы, завершающихся формированием функционально неактивного желчнопузырно-тонкокишечного соустья, факторами развития постоперационных расстройств являются демпинг желчи, ретроградный рефлюкс содержимого из анастомозированного дигестивного органа, выпадение дуоденального этапа пищеварения (4).

Однако, органы билиопанкреатодуоденальной зоны являются составными элементами единого целого исполнительного аппарата функциональной системы питания. Тогда можно заключить, что операция на элементах исполнительного аппарата ФС питания, предусматривающая выключение расположенного между ними межорганного жома, завершается разрывом последовательности пищеварительного процесса, выключением определенных этапов ее и формированием зияющего соустья. Являясь функционально несостоятельным, оно - фактор ускорения и нарушения цикличности и ритмичности прохождения питательных веществ и пищеварительных соков по желудочно-кишечному тракту, ретроградного заброса пищеварительного сока. Пищеварительная система - это иерархически анатомо-функционально последовательно связанная цепочка органов, подчиненных центральному аппарату функциональной системы питания и выполняющих единую конкретную комплексную задачу. Поэтому нарушение дея-

тельности по получению конечного приспособительного результата в одном из звеньев этой структуры, подсистеме, отражается на деятельности всей функциональной системы. Оно тем выраженнее, чем ниже резистентность и слабее компенсаторные возможности, чем агрессивней эффект воздействия разрушительного агента на организм (3). На хирургическую агрессию организм отвечает специфическими реактивными особенностями, что проявляется неспецифическими постагрессивными реакциями, обусловленными одновременным или последовательным действием комплекса факторов (15). В таком раскладе оперативное вмешательство, устраняя патологический фактор или его негативные действия, выключает и функционально важные части пищеварительной системы, и их взаимосвязи. Новые "антифизиологические" анатомо-функциональные связи между элементами пищеварительной системы становятся источниками изменения возбудимости центральных нервных структур пищеварения и новых функционально-органических расстройств (1, 13), что значительно ухудшает качество жизни больных.

Эффективность хирургических методов определяется по таким показателям, как летальность, продолжительность пребывания в стационаре, наличие послеоперационных осложнений, по частоте и степени выраженности различных расстройств, регистрируемых в отдаленном периоде. Прерогативой хирургии является первичная профилактика послеоперационных функционально-органических расстройств в послеоперационном функционально хаотичном периоде. Это достигается разработкой в эксперименте и внедрением в клиническую практику новых типов оперативных вмешательств, включающих в себя антирефлюксные и антидемпинговые принципы.

Фундаментальные работы по физиологии пищеварительных желез, выполненные под руководством академика И.П.Павлова, считавшего, что "чем полнее будет проделан опыт на животных, тем менее часто придется больным быть в положении опытных объектов со всеми печальными последствиями", определили приоритет собак в клинических испытаниях. Идентичность анатомического строения, гистоструктуры органов пищеварения, нейро-гуморальных связей между элементами пищеварительной системы собак и человеческого организма сделала их ценной моделью в разработке и апробации операций на органах пищеварения.

Нами разработаны в эксперименте и внедрены в клиническую работу отделения абдоминальной онкологии ОНЦ Азербайджана операции, составными элементами которых являются гофрированно-инвагинированное соустье (8) и модифицированный изоантиперистальтический

тонкотонкокишечный "резервуар" (9).

Цель опыта заключалась в изучении частоты послеоперационных расстройств, функциональной деятельности гофрированно-инвагинированного соустья и модифицированного "резервуара", формируемых при палиативно-дренирующих операциях, выполняемых на органах билиодигестивной зоны в условиях механической желтухи, обусловленной обструкцией дистального отдела общего желчного протока.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В эксперименте задействовано 16 беспородных собак, разделенных на 2 группы с равным количеством животных - контрольную и основную. В контрольной группе произведено формирование желчно-пузырно-тонкокишечного и тонко-тонококишечного соустьев по обычной методике, в основной - гофрированно-инвагинированного желчно-пузырно-тонкокишечного анастомоза и модифицированного изоантиперистальтического тонкотонкокишечного "резервуара".

Операции на органах ЖКТ собаки переносят тяжело, поэтому к отбору их в "острый" опыт предъявляются жесткие требования. Период наблюдения не превышал 10 суток. В этот период определялись возраст и масса тела, изучались поведенческие реакции, характер, состояние сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, глаз и кожно-волосного покрова, отсутствие повреждений и деформаций скелета. Учитывая сложность опыта, в эксперимент подобраны собаки 4-7 лет с массой тела до 9,0 кг.

Премедикация заключалась во внутримышечном введении дроперидола (0,2мл/кг), седуксена (0,4 мл/кг), атропина (1,0 мл), фентанила (0,3 мл/кг). Ее действие характеризовалось снижением секреции слизистых оболочек дыхательных путей, нарастанием вялости, сонливости, заторможенности, учащением пульса, снятием рефлексов с внутренних поверхностей ушных раковин. Подготовка операционного поля и катетеризация вены передней поверхности предплечья завершали преднаркозный период. В качестве вводного наркоза мы применяли внутривенное капельное вливание 2,5-5% раствора тиопентала натрия. Оперативные вмешательства проводились под общим интубационным наркозом, основные принципы которого были заимствованы из клиники. Уровень анестезии регулировался внутривенным введением 1,0-2,0 мл 0,05% раствора фентанила или дроперидола. На протяжении всей операции внутривенно вводили растворы, комплекс витаминов В и С, сердечные препараты. По выведению подопытных из наркоза вводился 10,0 мл 0,5% раствора бемегрида, 10,0 мл 2,4% раствора зүфимина. Экстубация выполнялась после восстановления самостоятельного дыхания.

Оперативное вмешательство начиналось с обработки и обкладывания операционного поля стерильным материалом, выполнения верхне-срединной лапаротомии. За исключением некоторых деталей, связанных с анатомическим расположением органов брюшной полости у собак (интраперитонеальное расположение поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки, наличие брыжейки у последней), техника хирургического вмеша-

тельства не отличалась от таковой у человека. Операция завершалась послойным ушиванием раны передней брюшной стенки. В первые 3 суток после операции проводились противошоковые мероприятия. Стабилизация состояния животных наступала к 3 - 8 послеоперационным суткам. Собак выводили из опыта посредством внутривенного введения 5% раствора гексенала. Вскрытие проводилось в секционной.

Опыт был разделен на три этапа, продолжительность его равнялась 45 дням. На I этапе для достижения объективных показателей механической желтухи на уровне ретродуоденального отдела перевязывался общий желчный проток с рассечением его между двух лигатур. Это приводило к развитию механической желтухи, выразившейся в желтушном окрасе белков глаз, слизистой десен и твердого неба, кожи, появлении в крови билирубина, развитии адинамии. Контроль за чистотой эксперимента осуществлялся посредством анализа триады патологических синдромов: появление, а в дальнейшем нарастание билирубина в крови, наличие обесцвеченного сероватого цвета экскрементов, насыщенного вплоть до темно-зеленого цвета мочи. К 15 суткам после операции клиническая симптоматика механической желтухи достигала апогея. На II этапе, продолжительность которого была 30 суток, выполнялось основное оперативное вмешательство, заключавшееся в формировании билиодигестивного соустья по классической или предложенной нами методике. На III этапе посредством перевязки отводящей петли тонкой кишки и введения в нее ниппельной полихлорвиниловой трубки создавались условия для ретроградного нагнетания под давлением контраста в направлении сформированного соустья. Полученные результаты контролировались рентгенологически и фиксировались на рентгеновских пленках.

Исследование клиничко-биохимических тестов (гемоглобина, эритроцитов, общего белка, оста-

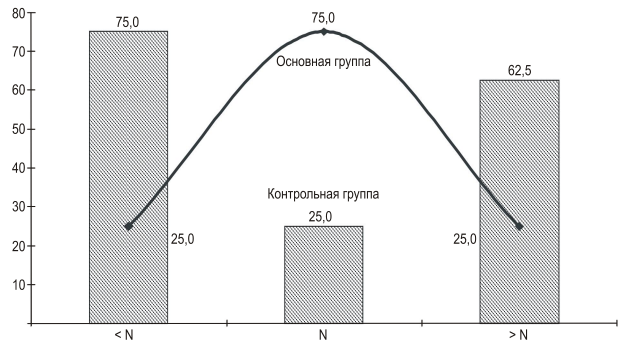


Диаграмма. Изменения клиничко-биохимических показателей на этапах опыта

точного азота, билирубина) проводилось до операции и перед выведением животных из опыта.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Первые двое суток у подопытных обеих групп протекали тяжело, что, очевидно, было обусловлено совокупностью воздействия явлений механической желтухи, печеночно-почечной недостаточности и тяжестью оперативного вмешательства. В эти дни проводилась противошоковая и дезинтоксикационная терапия, включавшая внутривенное капельное введение гемодеза, растворов глюкозы, витаминов, сердечных препаратов и др. Отмена лекарственной коррекции основывалась на нормализации общего состояния подопытных, выразившееся в углублении дыхания, активизации, восстановлении аппетита, снижении клинических явлений механической желтухи. В контрольной группе характерным являлось развитие перемежающейся желтухи, коррегируемой медикаментозной терапией. В основной группе послеоперационный период протекал более "мягко" и относительно ровно с постоянной тенденцией к улучшению. К окончанию опыта дем-

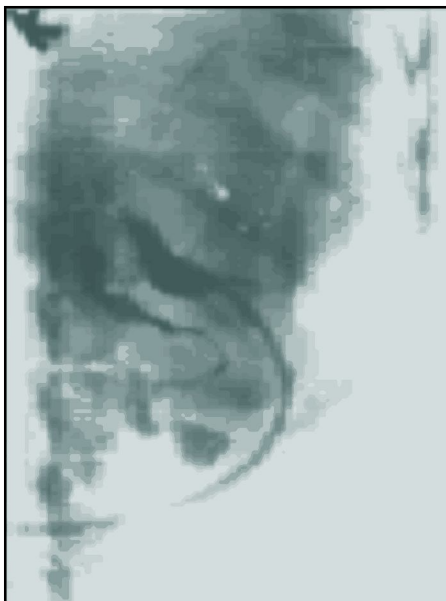


Рис. 1. Первое введение контраста

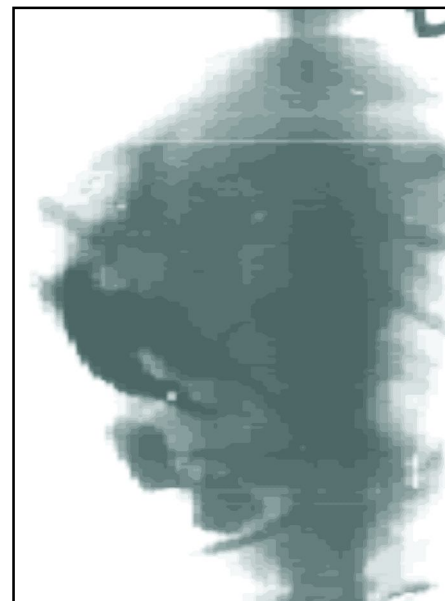


Рис. 2. Второе введение контраста



Рис. 3. Третье введение контраста

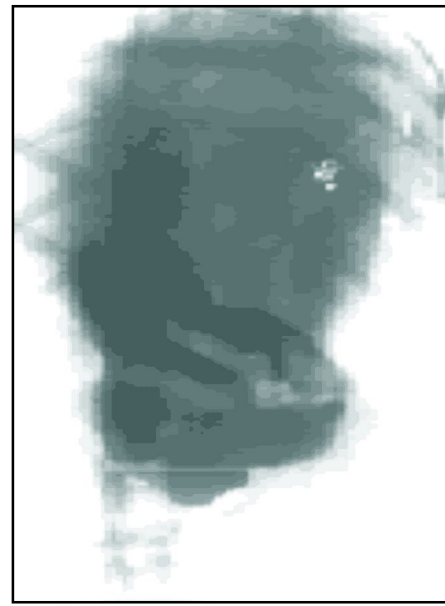


Рис. 4. Четвертое введение контраста

пинг-реакция отсутствовала у 2 (25,0%) собак контрольной группы и развилась у 6 (75,0%): умеренная форма - у 2 (25,0%) животных, выраженная - у 4 (50,0%). Демпинг-синдром отсутствовал у 1 (12,5%) собаки, выявлен - у 7 (87,5%): легкая степень - у 2 (25,0%), средняя - у 1 (12,5%), тяжелая - у 4 (50,0%). Рефлюксные расстройства отсутствовали у 1 (12,5%) собаки и проявились у 7 (87,5%). Умеренная рефлюкс-реакция выявлена у 3 (37,5%), выраженная - у 4 (50,0%) животных. Рефлюкс-синдром средней степени установлен у 2 (25,0%), тяжелой - у 5 (62,5%) собак.

В основной группе постоперационные расстройства отсутствовали у 4 (50%) собак. Умеренная форма демпинг-реакции развилась у 3 (37,5%), выраженная - у 1 (12,5%) животного. Демпинг-синдром в легкой и средней степени установлен по 2 (25,0%) случая, соответственно. Умеренная форма рефлюкс-реакции была установлена у 3 (37,5%), выраженная - у 1 (12,5%) собаки. Легкая степень рефлюкс-синдрома развилась у 1 (12,5%) животного, средняя - у 2 (25,0%), тяжелая - у 1 (12,5%).

На I этапе - до выполнения операции перевязки общего желчного протока, на II этапе перед выполнением основной запланированной паллиативно-дренирующей операции и перед выведением собак из опыта произведено исследование клинично-лабораторных параметров крови. Изучению в динамике подверглись показатели гемоглобина, эритроцитов, общего белка, остаточного азота и билирубина.

В предоперационном периоде эти показатели у всех собак были в норме. Необходимо отметить, что в сыворотке крови собак билирубин отсутствует. Повторное исследование билиру-

бина было проведено на 14 сутки перед второй операцией. Выполненное исследование установило наличие повышенного уровня билирубина и остаточного азота, незначительное снижение или нижнюю границу нормы общего белка. При последнем исследовании изменение показателя белка сопровождалось изменением показателей гемоглобина и эритроцитов, а изменение уровня билирубина - показателя остаточного азота. Показатели гемоглобина, эритроцитов и общего белка у большинства животных контрольной группы были снижены, а билирубина и остаточного азота превышали норму, в основной же - эти параметры у преобладающего числа собак были в пределах нормы (диаграмма).

Для изучения арефлюксных свойств гофрированно-инвагинированного соустья, функциональных - изолированного модифицированного "резервуара" в последний день эксперимента собаки основной группы, перенесшие пластическую паллиативно-дренирующую операцию, были вновь подвергнуты хирургическому вмешательству III этапа опыта. После выполнения операции и восстановления самостоятельного дыхания животное переносилось в рентген-кабинет, где через оставленную в отводящем колене "резервуара" трубку в него под давлением вводился раствор жидкого сернокислого бария. Полученные данные фиксировались на рентгеновских пленках. При первом введении 60,0 мл раствора бария были контрастированы "резервуар", отводящая и приводящая петли тонкой кишки (рис. 1). Выше, в систему билиарных ходов контраст не продвинулся, что указывает на функциональную активность гофрированно-инвагинированного соустья. На снимке тонкотонкокишечный "резервуар" представлял из себя рас-

ширенную полость, превышающую по размеру диаметр сдвоенной петли тонкой кишки. Прослеживалась линия соединения петель тонкой кишки. Повторное введение 20,0 мл взвеси привело к тугому заполнению и расширению просвета "резервуара", дистальных петель тонкой кишки (рис.2). Сумма двукратного введения контраста составила 80,0 мл. В этих условиях, а именно, при повышении давления и растяжении стенок "резервуара" выявлялась зона соустья в форме "воронки", горлышком направленная к "резервуару". Однако, в желчном пузыре контраст отсутствовал. Помимо этого, необходимо отметить, что отводящее и приводящее колена тонкой кишки были расширены умеренно.

Третье введение 20,0 мл взвеси привело к еще большему расширению просвета "резервуара", а, соответственно, и увеличению давления в нем, отводящей и приводящей петлях тонкой кишки (рис.3). Однако, даже нахождение в "резервуаре" 100,0 мл контраста привело лишь к очерчиванию контуров желчного пузыря "помарками" контраста. Четвертое введение 20,0 мл взвеси и доведение объема введенного контраста до 120,0 мл, а соответственно, и значительное повышение давления в "резервуаре" не привело к каким-либо изменениям в рентгенологической картине исследуемой зоны. Добиться тугого заполнения желчного пузыря, контрастирования внепеченочных протоков не удалось (рис. 4).

Таким образом, введение в "резервуар" водного раствора серноокислого бария и повышение давления в нем выявило арефлюксность гофрированно-инвагинированного соустья. Рефлюкс "помарок" бария в желчный пузырь был выявлен только при тугом заполнении "резервуара", лишь в условиях значительного повышения давления в нем, перерастяжения стенок его и связанного с этим фактом механического раскрытия гофрированно-инвагинированного желчно-пузырно-тонкокишечного соустья. Кроме того, тугое заполнение модифицированного "резервуара" выявило, что при повышении давления в нем он принимает шарообразную форму, причем, диаметр его превышает поперечный размер сдвоенной петли тонкой кишки. Тогда "резервуар" становится новой структурой желудочно-кишечного тракта, аккумулирующей в себе желчь. В результате создаются условия для замещения выключенного дуоденального пищеварения "резервуарным".

В таком случае при данном раскладе формирование гофрированно-инвагинированного желчно-пузырно-тонкокишечного соустья и модифицированного изоантиперистальтического тонко-тонкокишечного "резервуара" при наличии обструкции дистального отдела общего желчного протока будет способствовать сниже-

нию частоты постоперационных расстройств как демпингового, так и рефлюксного характера, восстановлению этапности, цикличности и ритмичности пищеварения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев А.А. Фазы постоперационной болезни Функциональной Системы Питания. - В сб.: Материалы II конгресса онкологов закавказских государств, Баку, 2001, с.4;
2. Абдуллаев А.А. Пластика в хирургии рака головки поджелудочной железы и Фатерова соска. - Азерб. Ж. Онкологии, 2003, N.2, с.25-28;
3. Абдуллаев А.А. Постоперационная болезнь функциональной системы питания. - Доклады АН, 2003, N.3-4, с.211-216;
4. Абдуллаев А.А. Возможности хирургического метода в снижении частоты постоперационных функционально-органических расстройств в условиях механической желтухи, обусловленной блокадой дистального отдела общего желчного протока. - Азерб. Ж. Онкологии, 2004, N.1, с.26-31;
5. Абдуллаев А.А., Ибрагимов Э.И. Пути коррекции постоперационной патологии при опухолях панкреатодуоденальной области. - В сб.: Проблемы онкологии и медицинской радиологии, 1993, т. III. с.41;
6. Абдуллаев А.А., Ибрагимов Э.И., Патютко Ю.И. К патогенезу постоперационной патологии системы питания у больных со злокачественными опухолями. - Азерб. Ж. Онкологии, 1995, N.1-2, с.6-9;
7. Абдуллаев А.А., Ибрагимов Э.И., Алиев А.Р., Керimli А.А. Наш опыт хирургического лечения механической желтухи, обусловленной раком головки поджелудочной железы. - В сб.: Материалы II конгресса онкологов закавказских государств, Баку, 2001, с.4-5;
8. Abdullayev Ə.Ə., Əli-zadə V.Ə. İnvaginasiya olunmuş anastomoz və onun üçün tikiş. - İxtiralar (İzobreteniə), 2002, N.2, s.8;
9. Abdullayev Ə.Ə., İbrahimov E.İ. İzobretipəristaltik nazik-nazik-bağirsag "rezervuar". - İxtiralar (İzobreteniə), 2002, N.2, s.8-9;
10. Вишневский А.А., Ульманис Я.Л., Гришкевич Э.В. Желчеотводящие анастомозы. М.: Медицина, 1972, с.28-34;
11. Жаворонкова Л.П., Вашакмадзе Л.А., Агамов А.Г. и др. Диспансеризация радикально оперированных больных раком желудка. - Российский онкологический журнал, 2002, N.6, с.237-240;
12. Маят В.С., Панцырев Ю.М., Квашнин Ю.К. и др. Резекция желудка и гастрэктомия. М.: Медицина, 1975;
13. Разенков И.П. Новые данные по физиологии и патологии пищеварения (лекции) - АМН СССР, М.: Медицина, 1948;
14. Савельев В.С., Прокубовский В.И., Филимонов М.И. и др. Чрескожное чрепечечное дренирование желчных путей при механической желтухе. - Хирургия, 1988, N.1, с.3-4;
15. Теодореску Ексарку И. Общая хирургическая аггросология. Бухарест: Медицинское издательство, 1972, 23-45;
16. Харченко В.П., Лютфалиев Т.А., Кунда М.А. Диагностика и лечение рака фатерова соска. - Вопросы онкологии, 2000, N.6, с.744-747;
17. Чиссов В.И., Решетов И.В., Бойко А.В. и др. Одномоментные микрохирургические реконструктивные пластические операции у онкологических больных. - Российский онкологический журнал, 1999, N.4, с.19-22;
18. O'Conner M. Mechanical biliary obstruction. A review of the multisystemic consequences of obstructive jaundice and their impact on perioperative morbidity and mortality. - Amer. Surg., 1985, v.51, p.245-251.

## SUMMARY

**Postoperative functional disorders at the mechanical jaundice caused obturation of cholodochus**  
**A.Abdullayev**

*The author experimentally carried out and introduce to clinic practice surgical operation included the pleated-invagination anastomosis and modified isoantiperistaltic enteric "reservoir". Then he determined the frequency of postoperative complication in functional activity of above noted anastomosis and enteric "reservoir" after operations done at patients with mechanic jaundice caused obstruction of cholodochus' distal part.*

Поступила 17.02.2005



# Влияние тимозина-альфа1 на показатели иммунологически обусловленной резистентности в экспериментах и клинических наблюдениях

М. К. Мамедов, А. А. Кадырова

Онкологический научный центр; Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Иммунологически обусловленная резистентность к возбудителям инфекционных заболеваний (ИЗ) и опухолевому росту, реализуемая посредством как антиген-независимых (неспецифическая резистентность), так и антиген-зависимых (приобретенный иммунитет) механизмов, играет решающую роль в защите организма от ИЗ и важную роль в способности организма противостоять действию канцерогенных факторов, а в последующем - и пролиферации и распространению возникших в организме клеток злокачественных опухолей (ЗО) (2). Это позволяет полагать, что совершенствование методов стимуляции неспецифической иммунологически обусловленной резистентности (НИР) может открыть перспективы повышения эффективности профилактики и лечения больных ИЗ и ЗО (1).

Между тем, если в области стимуляции антиген-зависимого механизма резистентности достигнуты немалые успехи, и с этой целью в практической медицине уже используется ряд эффективных препаратов, то возможности лекарственной стимуляции неспецифической иммунологической резистентности (НИР) существенно ограничены отсутствием препаратов, селективно действующих на ее факторы.

Исключение в этом смысле могут составить лишь препараты альфа-интерферона ( $\alpha$ -ИФН), индукторов интерферонотропности и некоторых стимуляторов лейкоцитопоеза (3, 4). Однако, эти препараты, уже успешно используемые в клинической практике, мало пригодны для профилактической стимуляции НИР у здоровых, главным образом, из-за частого развития тягостных проявлений побочного действия (4). В последние годы в литературе появились сведения о тимозине-альфа1 ( $T\alpha 1$ ) и созданном на его основе лекарственном препарате "задаксин", который, обладая высокой иммуностимулирующей активностью, практически, свободен от каких-либо побочных действий (8, 9). Данный препарат уже занял определенное место в качестве средства для лечения больных хроническими гепатитом В (ХГВ) и гепатитом С (ХГС) и некоторыми ЗО (10). Однако, в доступной литературе мы не нашли сведе-

ний об исследовании упомянутого препарата в качестве стимулятора НИР. Это и побудило нас провести ряд экспериментальных исследований и клинико-лабораторных наблюдений, специально посвященных данному вопросу.

Поскольку часть полученных нами данных была опубликована ранее (11, 12, 16), в настоящем сообщении мы лишь кратко охарактеризуем те из них, которые продемонстрировали наличие у  $T\alpha 1$  способности стимулировать НИР и подтвердили существование реальной возможности его использования в этом качестве в профилактических целях.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Основным объектом экспериментальных исследований служили мыши, на которых были воспроизведены модели инфекционного процесса, вызванного *St. aureus*, и модель опухолевого роста. В качестве последней служил рост внутрибрюшинно перевитой животным карциномы Эрлиха (асцитный вариант).

Мониторинг показателей НИР в процессе развития инфекции и роста ЗО осуществляли путем исследования материалов (гомогенат селезенки, кровь), полученных от забитых в определенные сроки мышей. С этой целью использовали комплекс лабораторных методов: определение фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов с помощью спонтанного варианта НСТ-теста, позволяющего установить в крови процент НСТ-позитивных нейтрофилов (НСТ+Н) (17), определение индекса цитотоксической активности (ИЦА) спленоцитов с помощью модифицированного нами теста (14), активности аденосиндезаминазы (АДА) в спленоцитах (15) и уровня  $\alpha$ -ИФН в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода (ИФМ) на основе коммерческих наборов реагентов "Biosource" (США).

Интегральную оценку характера изменения противоинфекционной и противоопухолевой резистентности осуществляли *in vivo* путем постановки на мышах титрационно-инокуляционного теста (ТИТ) и трансплантационного теста (ТТ), соответственно (6, 18). По результатам ТИТ и ТТ методом Рига-Менча рассчитывали величины  $Ig LD_{50\%}$  и  $Ig TrD_{50\%}$ , отражающие эффективность указанных компонентов НИР (7).

Клинико-лабораторные наблюдения были осуществлены на двух волонтерах, а также на 4 больных хроническими гепатитом В (ХГВ), 6 больных

хроническим гепатитом С (ХГС) и 4 больных лимфомами, получавшими задаксин как компонент проводимого лечения. В крови этих лиц определяли процент НСТ+Н и естественных килмерных клеток (ЕКК), идентифицируемых как большие гранулярные лимфоциты (ЛЗ) и ИЦА ЕКК, а в сыворотке с помощью ИФМ на основе коммерческих наборов реагентов "ProCon"(РФ) определяли уровень  $\alpha$ -ИФН.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Экспериментальные исследования были осуществлены в нескольких сериях опытов.

В первом опыте мышам 3 дня подряд однократно подкожно вводили  $T\alpha 1$  (из расчета 0,02 мкг/кг массы тела) и, спустя 1, 3 и 5 суток после последней инъекции, забивали по 4 животных и исследовали полученные у них материалы. Сравнение полученных результатов показало, что спустя сутки процент НСТ+Н в крови, ИЦА спленоцитов, активность в них АДА и уровень  $\alpha$ -ИФН в сыворотке крови значительно превышали средние значения этих показателей у животных контрольной группы ( $p < 0,01$ ), однако, в последующие сроки наблюдений отмечалось их постепенное снижение. Эти данные послужили основанием для заключения о том, что  $T\alpha 1$  обладал способностью достаточно интенсивно стимулировать клеточные и гуморальные факторы НИР.

Далее был поставлен ряд опытов, посвященных изучению возможностей использования  $T\alpha 1$  для коррекции ранее документированной нами депрессии НИР, развивающейся у животных, инфицированных *St. aureus* и инокулированных клетками ЗО. При этом, мы отказались от применения  $T\alpha 1$  как "средства для лечения" (8) и воспользовались им в качестве "средства для профилактики", т.е. вводили его животным до заражения их бактериальным агентом и до перевивки им ЗО. Такой подход позволил нам, осуществляя после премедикации животных этим препаратом инфицирование их стафилококком и инокуляцию опухолевыми клетками, оценить характер влияния  $T\alpha 1$  на чувствительность и, соответственно, на резистентность мышей к инфекции и ЗО.

Для этого в следующем опыте мышам вводили  $T\alpha 1$  в том же режиме, как и в предыдущем эксперименте, но спустя сутки этих животных инфицировали 1 млн бактериальных клеток. На 3 сутки развития инфекции все животные были забиты, а полученные материалы были исследованы так же, как и в предыдущем опыте (не определяли лишь активность АДА в спленоцитах). Сравнение результатов данного опыта с результатами ранее поставленного опыта, в котором был выявлен факт развития депрессии НИР на фоне бактериальной инфекции, отчетливо показало, что премедикация мышей значительно ослабила депрессивное действие инфекции на все оцененные в опыте показатели НИР.

В другом опыте аналогичным образом было

продемонстрировано, что введение  $T\alpha 1$  в таком же режиме до перевивки опухоли ощутимо ослабило проявления депрессивного влияния на НИР со стороны опухолевого процесса.

Наиболее демонстративное экспериментальное доказательство способности  $T\alpha 1$  ослаблять депрессивное влияние на НИР инфекционно-го и опухолевого процессов было получено при постановке ТИТ и ТТ. Полученные результаты показали, что премедикация животных  $T\alpha 1$  повысила величину  $Ig LD_{50\%}$  до 6,54 (в контроле - 4,46), а величину  $Ig TrD_{50\%}$  до 7,09 (в контроле - 5,50). Это означало, что премедикация задаксином значительно снизила чувствительность (и, соответственно, повысила резистентность) мышей к инфекции и ЗО. Это позволило сделать вывод о том, что  $T\alpha 1$ , действительно, обладает выраженной способностью стимулировать НИР, в частности, противoinфекционную и противоопухолевую резистентность.

Подтверждения способности  $T\alpha 1$  стимулировать НИР были получены в ходе упомянутых выше наблюдений за лицами, получавшими инъекции задаксина. Во всех случаях уже спустя сутки после одного введения отмечалось отчетливое повышение, по сравнению с исходными показателями, процентов НСТ+Н и ЕКК в крови, ИЦА ЕКК и уровня  $\alpha$ -ИФН в сыворотке крови.

Несмотря на ограниченное число больных, вовлеченных в эти наблюдения, полученные в них результаты позволили сделать вывод о том, что задаксин обладал выраженной способностью стимулировать НИР, оказывая такое действие на все определенные нами показатели. К этому надо добавить, что клиницисты, проводившие эти наблюдения, единодушно отмечали отсутствие каких-либо побочных эффектов препарата (11, 16).

Несмотря на то, что представленные выше данные носят предварительный характер, а способность  $T\alpha 1$  воздействовать на НИР все еще нуждается в дальнейшем изучении, изложенные выше факты, на наш взгляд, не оставляло сомнений в том, что  $T\alpha 1$  представляет собой весьма перспективное средство для стимуляции НИР.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф.И., Кадырова А.А. Интерфероны как стимуляторы иммунологически обусловленной резистентности. - Биомедицина, 2004, N.1, с.17-22;
2. Кадырова А.А. Иммунологически обусловленная естественная резистентность и подходы к ее оценке. - Там же, 2003, N.4, с.3-10;
3. Кадырова А.А. Интерфероногены и их использование для стимуляции иммунологически обусловленной резистентности. - Здоровье, 2004, N.6, с.49-51;
4. Кадырова А.А. Рекомбинантные интерфероны - важное достижение биотехнологии. - Биомедицина, 2004, N.2, с.42-45;
5. Кадырова А.А. Оптимальный комплекс лабораторных тестов для оценки состояния иммунологически обусловленной резистентности для клинических исследований. - В кн.: Мат-лы 2-го Национ., конгресса по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2004, с.127-131;
6. Кадырова А.А. Подходы к оценке противoinфекционной резистентности мышей на фоне бактериальной инфекции и ее

стимуляция. - Здоровье (Баку), 2004, N.7, с.53-56; 7. Кадырова А.А., Гудратов Н.О. Подходы к оценке противоопухолевой резистентности на фоне развития злокачественной опухоли у мышей и к ее стимуляции. - Биомедицина, 2004, N.2, с.35-38; 8. Кребе Р. Биология и иммунофармакология тимозина-альфа1.- Там же, 2003, N.2, с.9-13; 9. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Тимозин-альфа1 - цитокин, открывший новые возможности иммуномодулирующей терапии. - В кн.: Мат-лы 2-го Национальн, конгресса по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2004, с.230-233; 10. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Задаксин - новые перспективы применения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний. - Биомедицина, 2004, N.2. с.3-10; 11. Мамедов М.К., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Результаты комбинированного лечения больных хроническим гепатитом В тимозином-альфа1 и ламивудином. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.1, с.9-10; 12. Мамедов М.К., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Результаты применения комбинации тимозина-альфа1 и пегасиса для лечения больных хроническим гепатитом С. - Российск. Ж. гастроэнтерологии, 2005, N.1, с.20; 13. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Ахундова Д.М. Модификация метода подсчета естественных киллерных клеток в периферической крови. - Здоровье, 2004, N.5, с.59-61; 14. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. и др. Биохимический метод количественной оценки цитотоксической активности эффекторных иммуноцитов естественной резистентности в клинических и экспериментальных исследованиях. - Азерб. Ж. метаболизма, 2004, N.1, с.51-54; 15. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. и др. Активность аденозиндезаминазы в иммуноцитах как биохими-

ческий показатель состояния иммунологически обусловленной резистентности. - Там же, 2004, N.2, с.51-53; 16. Farajev O., Mamedov M., Aliyev A., Kadyrova A. Application of thymosin-alpha1 in treatment of patients with Hodgkin's lymphoma.- Azerb. J. oncology, 2004, N.1, p.138-139; 17. Kadyrova A. The application of simplified neutrophils activity quantitation test for detecting depression of non-specific immuno-mediated resistance. - Ibid., 2004, N.2, 222; 18. Kadyrova A., Gamidova N. Immunotropic drugs as a stimulators of the anti-infectious resistance at mice. - Ibid., 2004, N.1, p.161.

**SUMMARY**

***Thymosin-alpha1 action to parameters of immunologically-mediated resistance at experiments and clinic observations***  
***M.Mamedov, A.Kadyrova***

*The authors summarized results obtained in experiments and clinical observation of volunteers and patients with chronic hepatitis B and C and lymphomas demonstrated ability of thymosinalpha1 and its drug form (zadaxin) to stimulate immunologically-mediated resistance to infection and tumour growth.*

Поступила 23.03.2005

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

### Выживаемость при метастазах гигантоклеточной опухоли

Ф. А. Аббасов

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, г.Москва

Как известно, основным фактором в определении злокачественности любой опухоли является ее способность давать метастазы в другие органы. И хотя гигантоклеточная опухоль занимает некое промежуточное положение между злокачественными и доброкачественными опухолями, способность этой опухоли давать как имплантационные, так и отдаленные метастазы (в основном, в легкие) широко известна.

В наше исследование вошли 7 больных гигантоклеточной опухолью с клинически подтвержденными метастазами. Эти больные по полу и возрасту распределились следующим образом: мужчины - 3 больных и женщины - 4. Возраст больных в первой группе колебался от 21 до 32 лет, а в группе женщин - от 31 до 43 лет.

У всех 7 больных были выявлены исключительно легочные метастазы. Метастазы в легкие имели в 4 случаях множественный, двусторонний характер поражения и в 3-х наблюдениях - солитарный.

По методам лечения больные распределились следующим образом: 1 больному было проведено хирургическое лечение, 3 больных получили химиотерапевтическое лечение, 2 - химиолучевое лечение и 1 - лучевую терапию с последующим оперативным вмешательством.

На рисунке представлены показатели общей 5-летней выживаемости больных с легочными метастазами гигантоклеточной опухоли.

Показатель общей 5-летней выживаемости составил  $71,4\% \pm 17,1$ . Все 7 больных 100% пережили 3-х летний рубеж.

Малое количество наблюдений исследуемой группы не позволило нам представить сравнительный анализ прогностических факторов, таких как пол, возраст, распространенность метастатического процесса и метод лечения.

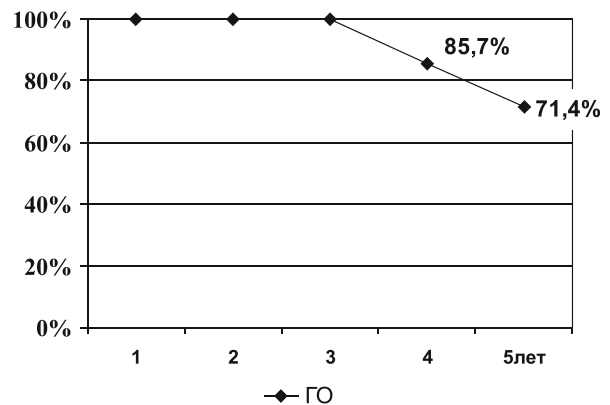


Рис. Общая 5-летняя выживаемость больных с метастазами ГО

В связи с вышеизложенным характеристика данной группы носит, в основном, описательный характер.

Однако, при этом, хотелось бы отметить, что, вероятно, в силу своих биологической особенности и активности у больных с метастазами гигантоклеточной опухоли наблюдалось благоприятное течение.

Поступила 19.01.2005

## Показатели неспецифической резистентности у взрослых здоровых жителей Московской области

И. А. Яковлев, Т. А. Давлетшин, Т. Н. Самсонова, М. Н. Алиев

ГУ НИЦ гигиенических проблем, г.Москва; Медико-оздоровительный центр "Новомед", Московская область

Общеизвестно, что одним из важных факторов, от которого зависит здоровье людской популяции, живущей на определенной территории, является ее устойчивость к возбудителям инфекционных заболеваний и онкогенным факторам внешней среды. Учитывая, что важнейшей составляющей такой устойчивости является неспецифическая резистентность (НР), можно утверждать, что объективная оценка состояния НР как в популяции, в целом, так и в различных социальных и возрастно-половых группах населения имеет не только научное, но и важное практическое значение (6).

Прежде всего, информация о состоянии НР популяции может стать ценным дополнением при комплексной гигиенической оценке состояния ее здоровья, отражающим величину в ней прослойки лиц, отличающихся повышенными восприимчивостью к инфекциям и предрасположенностью к лейкозам и злокачественным опухолям. Более того, ее наличие позволяет, хотя и косвенно, оценить характер воздействия на организм природных и антропогенных факторов окружающей среды (5).

Учитывая эти обстоятельства и ограниченность и разрозненность сведений о состоянии НР у жителей Московской области, мы предприняли посвященное изучению этого вопроса исследование.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В ходе данного исследования была исследована кровь и выделенная из нее сыворотка, полученные у 300 здоровых жителей (217 мужского пола и 83 женского пола) населенных пунктов (поселки городского типа) Московской области, проходивших профилактическое обследование по месту работы. Возраст обследованных колебался от 19 до 46 лет.

Исследование крови включало оценку функционального состояния иммуноцитов, принимающих участие в обеспечении неспецифической резистентности, а именно нейтрофилов и лимфоцитов, относящихся к естественным киллерам (NK-клетки). Помимо этого, было определено процентное содержание в крови NK-клеток.

Интенсивность фагоцитоза нейтрофилами определяли с помощью НСТ-теста в спонтанном варианте, воспроизводимом с цельной кровью и фотометрическим учетом результатов. Цито-

токсическую активность NK-клеток в составе выделенной из периферической крови центрифугированием обогатенной им суспензии, освобожденной от моноцитов, оценивали с помощью известного метода с радиометрическим учетом результатов. Определение процента NK-клеток осуществляли в мазках периферической крови, обработанных моноклональными антителами к клеточным рецепторам CD16 (2).

Исследование сыворотки крови включало определение в ней уровней комплемента, лизоцима и интерферона-альфа (IFN- $\alpha$ ). Уровень комплемента в сыворотке крови определяли гемолитическим методом, а уровень лизоцима - фотометрическим методом, используя сухую биомассу *M.lysodeicticus* (1).

Концентрация в сыворотке крови IFN- $\alpha$  определялась иммуноферментным методом на основе коммерческого набора реагентов фирмы "Протеиновый контур" (Санкт-Петербург).

Полученные результаты были математически обработаны с помощью соответствующих формул, используемых в биометрии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Ниже мы приводим вычисленные нами по полученным результатам средние величины показателей НР и параметры, отражающие характер их "разброса".

Среднее содержание НСТ-активных нейтрофилов у обследованных лиц составило  $8,22 \pm 1,24\%$ , причем, у 90% обследованных лиц величина этого показателя находилась в пределах от 7,0% до 9,0%.

Средний показатель цитотоксической активности NK-клеток в отношении клеток стандартной линии K562, вычисленный по результатам соответствующего теста, оказался равным  $38,52 \pm 5,23\%$ , причем, у 90% обследованных лиц этот показатель колебался в пределах от 32,0% до 44,7%.

Среднее процентное содержание NK-клеток в периферической крови составило  $21,86 \pm 3,2\%$ , а у 90% обследованных лиц данный показатель колебался в пределах от 18,3% до 25,7%.

Средний уровень комплемента составил  $65 \pm 10$  50%-ных гемолитических единиц, а у 90% обследованных лиц он не выходил за пределы диапазона 52-77 50%-ных гемолитических единиц.

Средний уровень лизоцима в сыворотке крови составил  $11,6 \pm 3,0$  мкг/мл и у 90% обследованных колебался от 7,0 до 16 мкг/мл.

Средняя концентрация IFN- $\alpha$  оказалась равной  $31,2 \pm 7,2$  пг/мл, а у 90% обследованных она колебалась от 22 пг/мл до 43 пг/мл.

Надо отметить, что какие-либо особенности в величинах этих показателей и их распределении среди мужчин и женщин выявить не удалось.

Сравнив приведенные выше результаты с данными литературы, содержащими сведения о численных величинах определенных нами показателей НР у взрослых здоровых лиц, мы смогли убедиться в том, что эти результаты хорошо согласовывались с данными сведениями, представленными не только в монографической, но и справочной литературе.

Кроме того, численные величины показателей НР не имели статистически устойчивых отличий от таковых, ранее определенных нами у представительной группы жителей г.Москвы (4).

В заключение надо отметить, что распределение численных величин всех определенных нами показателей оказалось близким к нормальному, а число лиц с показателями, выходящими за границы отмеченного выше диапазона, составило лишь 10%. Это позволило полагать, что доля лиц как с повышенными, так и пониженными показателями НР в обследованной нами группе здоровых лиц, скорее всего, не превышала 5% (3).

Таким образом, средние численные величины определенных нами у жителей Московской

области показателей НР и границы диапазона их колебаний, судя по опубликованным в литературе данным, не имели ощутимых отличий от аналогичных показателей НР, определенных у населения других регионов мира.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гришина Т.И., Пухальский А.Л. Основы иммунодиагностики. - В кн.: Клиническая иммунология. Под ред. Е.И.Соколова. М.: Медицина, 1998; 2. Лабораторные методы оценки иммунного статуса. - В кн.: Медицинские лабораторные технологии и диагностика. Справочник. Под ред. А.И.Карпищенко. С.-Пб.: Интермедика, 1999, т.2, с.288-298; 3. Норма в медицинской практике. Под ред. А.В.Литвинова. М.: МЕДпресс, 2000, с.144; 4. Самсонова Т.Н., Давлетшин Т.А. О показателях неспецифической резистентности у взрослых жителей г.Москвы. - В кн.: Гигиена окружающей среды и здоровье городского населения. Мат-лы конфер. Кострома, 1999, с.136-138; 5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИИРО, 1995; 215 с. 6. Черешнев В. А., Кеворков Н. Н., Бахметьев Б. А. и др. Физиология иммунной системы и экология - Иммунология, 2001, N.3, с.12-15.

#### SUMMARY

##### **Parameters of the non-specific resistance at adult healthy inhabitants of Moscow' region**

**I.Yakovlev, T.Davletshin, T.Samsonova, M.Aliyev**

*The authors presented results of the immunologic testing of 300 adult healthy inhabitants of Moscow' region for estimation of the non-specific resistance (NR). Judging by these data authors concluded that main parameters of NR at above-mentioned persons are not substantivial differ from the same parameters of adult healthy population at other regions of the world.*

Поступила 24.02.2005

# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## ИСТОРИЯ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОНКОЛОГИИ

А. К. Шамилов, О. В. Андрианов, О. В. Крохина, М. А. Фролова

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН;  
Российский Государственный Медицинский Университет, г. Москва

Рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женщин как в России, так и в странах Западной Европы и Америки, частота его неуклонно растет. В России доля этой формы рака составила в 2000 году 19,3%. Во всех странах СНГ за период с 1990 по 2000 гг. имело место увеличение доли рака молочной железы в структуре онкологической заболеваемости. В 2000 году в России заболело 44,8 тыс. женщин. За период с 1990 по 2000 гг. прирост стандартизированных показателей заболеваемости составил 32,5% (1). В нашу задачу не входила детальная клиническая характеристика рака молочной железы. Мы лишь кратко остановимся на некоторых этапах эволюции методов реконструкции молочной железы в онкологии.

Рак молочной железы, как неизлечимое заболевание, был известен с древнейших времен. Самые ранние свидетельства (3-е тысячелетие до н. э.) этого обнаружены в древних папирусах египтян Эберса (6). Позднее Гиппократ в своих сочинениях упоминает об опухолях молочной железы, но не советует прибегать к их хирургическому лечению. Одним из крупнейших греческих врачей после Гиппократа был Клавдий Гален (131-201 гг.), который с невероятной точностью описал различные опухоли молочной железы и технику их хирургического удаления (5), а также впервые выделил форму опухолей молочной железы в виде краба, определив понятие "карцинома". Великий арабский целитель Авиценна (980-1037 гг.), рекомендовал в качестве лечения экцизию "поверхностных" опухолей каленым железом и советовал придерживаться молочной диеты. В сочинении Авиценны "Канон медицины", которое в течение 600 лет являлось настольной книгой для всех медиков, большое внимание было уделено злокачественным опухолям молочной железы. Ученый указывал, что необходимо не пропустить начальную стадию этой болезни, а если удалить опухоль, то в пределах здоровых тканей (2).

Один из крупнейших естествоиспытателей средних веков Андреас Везалий (Vesalius) (1514-1564 гг.) - хирург и основоположник анатомии впервые подверг критике гуморальную теорию Галена, рекомендовал для уменьшения кровопотери после широкого хирургического иссечения опухолей наложение сосудистых лигатур. Аналогичного мнения придерживался последователь Галена - Жан Луи Пети (1674-1750 гг.), который также полагал наиболее целесообразным широкое иссечение опухоли, но с минимальным удалением кожи и с сохранением соска. Он же считал необходимым "осторожное" удаление подмышечных лимфатических узлов (4). Большая заслуга в диагностике рака молочной железы принадлежит английскому врачу Джеймсу Педжету (1814-1899 гг.), который описал своеобразную опухолевую патологию соска, получившую позднее название по автору "заболевание Педжета соска". Французский врач Франсуа Ледран в 1757 году впервые представил на суд ученых гипотезу о раке молочной железы, первоначально как локальном заболевании с последующим его распространением по лимфатическим путям в регионарные лимфатические узлы и в завершающей стадии "общей циркуляции опухоли" по организму. Всемирно известный хирург Halsted W.S. (1852-1923 гг.), работавший в госпитале им. Джона Гопкинса, обобщив опыт многих предшественников, в 1894 году разработал технику радикальной мастэктомии, продемонстрировав, что определенные группы пациентов могут быть успешно прооперированы и излечены. Почти одновременно с ним, десятью днями позже нью-йоркский хирург Меуер опубликовал результаты своей операции у 6 больных, а затем представил на заседании Нью-Йоркской академии медицины почти аналогичную методологию операции. Тип операции был практически одинаков, хирурги заимствовали друг у Друга отдельные элементы вмешательства. Так сложилась классическая операция по Холстеду-Майеру. Методика операции состояла в следующем: выполнялась диссекция подмы-

шечной впадины во всех случаях рака молочной железы; после обязательного удаления большой грудной мышцы и препарат, состоящий из молочной железы, мышц, подмышечно-подключичной клетчатки, удалялся единым блоком с собственной фасцией железы. Операция по Майеру отличалась лишь дополнительным удалением малой грудной мышцы. В течение 70 лет операция Холстеда-Майера считалась стандартом хирургического лечения рака молочной железы. Методы щадящих оперативных вмешательств с сохранением большой грудной мышцы впервые в 1932 г. были применены Patey.

Осознание необходимости сохранения или реконструкции молочных желез пришло к хирургам очень давно. Первое дошедшее до нас клиническое описание и выполнение маммопластики принадлежит Паулюсу из Эгины - византийскому врачу VI столетия. Но маммопластика стала по-настоящему возможной с 1669 г., когда Diston выполнил операцию уменьшения молочной железы при ее гипертрофии.

Анатомические исследования выдающегося ученого Эпохи Возрождения Леонарда-да-Винчи и его работа "Анатомия молочной железы", которая была опубликована в 1740 г., легли в основу современных методов маммопластики. Затем в 1887 г. Vemeuil описал закрытие дефекта после мастэктомии оставшейся частью железы на питающей ножке. Итальянский хирург Tansini (1846 г.) считал, что единственный путь, который позволит произвести максимально широкое иссечение железы с прилегающей кожей - это использование широкого кожного лоскута для реконструкции большого дефекта на передней грудной стенке. Восстановление формы молочной железы после ее удаления при помощи расщепленного кожного лоскута впервые применил и описал Halsted в 1890 г. и популяризировал впоследствии Haagenson, но метод не дал хороших результатов. Одним из первых хирургов, выполнивших пластическую операцию на молочной железе, был Czerny V. Этот хирург в 1894 г. удалил фиброаденому и заместил дефект ткани после ее удаления липомой из поясничной области, от той же самой пациентки.

В начале XX века достаточно "популярными" были оперативные вмешательства по свободной пересадке жировой ткани. В 1917 г. Bartlett выполняет операцию по поводу "предракового" заболевания молочной железы с замещением объема железы свободной жировой тканью с передней брюшной стенки или ягодичной области.

Одним из важнейших этапов в истории реконструкции молочной железы явилось использование кожно-мышечных лоскутов. В 1911 г. Heidenhain выполнил оперативное вмешательство с использованием поперечного торакоабдоминального лоскута. Kleinschmidt в 1924 г. применил косо-

торакоабдоминальный лоскут для закрытия дефекта после мастэктомии по поводу рака. В 1932 году Burian предложил для восстановления молочной железы использовать кожно-жировой лоскут, выкроенный под субмаммарной складкой (7). Gillies выполнил восстановительную операцию после радикальной мастэктомии с использованием кожно-жирового лоскута передней стенки живота с основанием на боковой поверхности туловища, включающего в себя элементы пупка для реконструкции сосково-ареолярного комплекса. В дальнейшем многие хирурги занимались модификацией этого метода (Millard D.R., 1957 г., Fossati G., 1969 г., Peeh L., 1964 г., Burian F., 1967 г., Lewis J. R., 1982 г.). Кровоснабжение этих лоскутов обеспечивалось верхними надчревными сосудами. В 1963 г. Kiricuta для полного возмещения обширных дефектов кожи молочной железы и окружающей области впервые использовал большой сальник.

В современной хирургии широкое распространение получила операция по перенесению кожно-мышечного лоскута на прямой мышце живота (ректо-абдоминальный лоскут). Используя прямую мышцу живота в качестве основного источника кровоснабжения, было предложено несколько вариантов выкраивания лоскута: 1) вертикально расположенный лоскут на прямой мышце живота, описанный Fernandez в 1968 г., а также Mather и Bostwick в 1977 г.; 2) горизонтально расположенный кожный лоскут из передней брюшной стенки (Hartrampf, 1982 г.). Hartrampf впервые использовал нижний поперечный кожно-жировой лоскут на прямых мышцах живота (TRAM-лоскут). Альтернативным выбором при реконструкции собственными тканями является кожно-мышечный лоскут широчайшей мышцы спины (LDM-лоскут), описанный Me Graw J. B. в 1977 г. Основным недостатком этой методики, даже после реконструкции был небольшой объем ткани, который мог быть перемещен в область сформированной молочной железы. Это вызывало необходимость использования эндопротеза для коррекции объема.

Развитие микрососудистой хирургии позволило усовершенствовать имеющиеся методы пластики молочных желез. В 1978 году Serafin D. сделал сообщение об использовании пахового лоскута, затем он использовал контрлатеральный лоскут широчайшей мышцы спины. В 1989 году Paletta сделал пересадку лоскута из большой ягодичной мышцы. Недостатком метода была высокая трудоемкость и длительность операции. Впервые в 1979 году Holmstrom H. описал кожно-мышечный лоскут на нижних эпигастральных сосудах. Преимущества этого свободного лоскута заключаются в уменьшении объема забираемой мышцы, лучшем кровоснабжении через широкие нижние эпигастральные сосуды.



В 1953 г. Brown после серии удачных опытов на животных впервые произвел реконструкцию молочной железы с восполнением утраченного объема силиконовым каучуком. Далее последовал ряд сообщений о подобных операциях (Pangman W.P. 1955 г., Wallace 1963 г., Demargian 1963 г.). Со временем от подобного материала хирурги вынуждены были отказаться, так как в порах материала гибла соединительная ткань, врастающая в полимер, и интенсивно шел процесс отложения солей кальция. Начиная с 1960 г., в пражской клинике пластической хирургии был апробирован, а затем внедрен в качестве тканевого имплантата молочной железы новый синтетический материал гидрон ("Hydron"), содержащий до 50% воды. В дальнейшем пользовались гидрогелевыми протезами однородной губчатой структуры из гидроокиси этилитакрилата, содержащих 70% воды и 30% сухого вещества (А.А.Адамян, А.А.Акимов, О.С.Воронкова и др., 1990 г.). В 1986 г. Fara M. опубликовал результаты отдаленных клинических исследований больных, которым были имплантированы эндопротезы, изготовленные из этого материала. Косметический результат был хорошим. К недостаткам этого метода можно отнести их большую плотность, по сравнению с силиконовыми эндопротезами. При недостатке влаги вокруг протеза наступало его отверждение.

В 1967 г. Cronin T.D. и Carlin M. предложили для реконструкции молочной железы синтетический материал дакрон для предупреждения соскальзывания эндопротеза. Но этот материал при имплантации часто вызывал болезненность, температурные реакции, молочная железа со временем отвердевала, становилась тяжелой. Поэтому от применения дакрона впоследствии тоже отказались.

Одним из перспективных направлений в реконструкции молочной железы после мастэктомии явилось использование различного рода эндопротезов. Амопластические материалы должны соответствовать определенным требованиям: легко стерилизоваться, не оказывать онкогенного действия, быть химически нейтральными, не меняться под воздействием температуры тела и деформироваться из-за внешних воздействий (прорастание соединительной ткани, давление соединительнотканной капсулы). Материал должен быть физически близок к свойствам жировой ткани, особенно в отношении консистенции и эластичности, иметь очень легкий вес и легко поддаваться любым хирургическим манипуляциям.

Использованию эндопротезов и экспандеров на практике, во-многом, способствовали работы Patey и Dyson в 1948 г. (Patey D.H., Dyson W.H., 1948 г.), а затем Madden (Madden J.L. et al., 1956г.) в 60-е гг., которые доказали онкологическую безопасность сохранения боль-

шой и малой грудных мышц во время радикальной мастэктомии. Это обстоятельство значительно расширило диапазон вариантов реконструктивных операций с использованием экспандеров и эндопротезов и позволило добиться улучшения эстетических результатов.

Значительным шагом в развитии пластической хирургии и онкологии явилось создание американской фирмой "Dow Corning" первых имплантатов из силикона. В 1962 г. Conwey M. инъецировал силиконовый гель в ретромаммарное пространство, а в 1963 г. Cronin T.D. и Gerow F.(Cronin T.D., Gerow F., 1963 г.) первыми сделали сообщение о протезе из силиконового геля, который имел тот же удельный вес, что и ткань железы. Материал отвечал всем требованиям, предъявляемым к эндопротезам, так как не оказывал отрицательного действия на окружающие ткани, может повторно стерилизоваться и выдерживает лучевую нагрузку 100 Грей, не изменяет своих физико-химических свойств, и не канцерогенен, что важно для онкологов. В протезах фирмы "Dow Corning" чаще всего использовались силоксановые эластомеры, силоксановые олигомеры, а также ткани из нитей лавсана (полиэфиртерефталата). Наполнителем для заполнения этих протезов применялись двухкомпонентные смеси полиорганосилоксанов. Силиконовый эндопротез представляет собой замкнутую, бесшовную капсулу из силиконовой резины, заполненную двухкомпонентной смесью полиорганосилоксанов гелевой консистенции. Важнейшим компонентом эндопротеза является его оболочка, так как она длительное время находится в контакте с внутренними тканями организма. Требования, предъявляемые к идеальной оболочке эндопротеза следующие: она не должна оказывать онкогенный и тератогенный эффект на окружающие ткани и изменять внутренний гомеостаз организма. Оболочка должна быть абсолютно непроницаемой для внутреннего содержимого эндопротеза, биоинертна, нетоксична, гипоаллергенна и апиригенна, с течением времени оболочка не должна менять физические свойства.

Впервые силиконовый эндопротез был использован в реконструкции молочной железы, по докладом Gthruie и Snyderman, в 1969 г. И хотя начальные результаты были недостаточно убедительными, большое количество сообщений подтвердили значительную роль силиконовых протезов в реконструкции молочной железы. Затем, в 1977 году Birnbaum L. и Olsen J.A. расширили методику этой операции, модифицировав обычный силиконовый протез для воссоздания формы не только самой железы, но и большой грудной мышцы. Авторам удалось растянуть относительно плотную кожу грудной клетки путем поэтапной пересадки имплантатов, увеличивающихся в

размерах, до достижения симметрии. В 1965 г. Arion N.G. первый предложил силиконовые баллонные эндопротезы, заполняемые воздухом или изотоническим раствором хлорида натрия после их помещения в сформированное ложе. Riess T. D. с соавторами в 1973 г. модифицировал баллонные (наливные) эндопротезы, в дальнейшем получившие название экспандеров, которые стали использоваться на первом этапе реконструктивно-пластических операций при дефиците мягких тканей и кожи для их достаточного растяжения.

В 1977 г. Cronin (Cronin T.D. et al., 1977 г.) использовал торако-эпигастральный лоскут совместно с эндопротезированием. Лоскут частично мобилизовался в течение четырех недель, а затем производилась его транспозиция с одномоментной или отсроченной имплантацией силиконового эндопротеза. В 1982 г. Radovan предложил использование силиконового экспандера для расширения кожи грудной стенки с последующей заменой экспандера на постоянный эндопротез (8). Эта относительно простая техника использовала местные ткани, не отличающиеся по цвету и текстуре от молочной железы, которые растягивались в процессе наполнения экспандера. Этот метод стал альтернативой использованию лоскутов в том случае, когда не хватало тканей для простой имплантации эндопротеза. Различные методики были в дальнейшем разработаны для придания реконструированной железе более натуральной проекции иптоза (3).

Силиконовым имплантом последнего поколения несомненно стал эндопротез с текстурированной поверхностью. Текстурированное покрытие представляет собой мембранную основу, на поверхности которой расположены мельчайшие септы, образующие шершавую поверхность эндопротеза. Основное преимущество текстурированного покрытия, по сравнению с гладкой поверхностью эндопротеза, заключается в значительном снижении уровня капсулярной контрактуры.

Использование одномоментной реконструкции молочной железы после радикальных операций по поводу рака с использованием силиконовых экспандеров и эндопротезов, по-прежнему, является перспективным направлением в онкологии и реконструктивно-пластической хирургии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году. М., 2002, 134 с.;
2. Сидоренко Л.Н. Молочная железа как уберечь себя от рака. СПб.: Олио-пресс, 1998, с.22-36;
3. Сидоров СВ. Эндопротезирование молочной железы у онкологических больных с использованием большой грудной мышцы. Автореф. дисс... канд. мед. наук, 1992, с.15;
4. Семиглазов В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность). - Практическая онкология: избранные лекции, СПб.: Центр Томм, 2004, с.63-72;
5. Ariel L, Cleary G. Breast cancer. Diagnosis and Treatment. - New York: McGraw-Hill book Co, 1987, p.577;
6. Breasted J. The Edwin Smith surgical papyrus-Chicago. - University of Chicago Press, 1930, v.1, p.363-463;
7. Burian F. The plastic surgery atlas. - Butterworths, London and Czechoslovak medical press, Prague, 1967;
8. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. - Plast. Reconstr. Surg., 1982, v.69, p.195-208.