

**СОДЕРЖАНИЕ**  
**журнала "БИОМЕДИЦИНА"**  
**№ 2, 2004 год**

**Обзоры**

*М.К.Мамедов, А.А.Кадырова*

**3** Задаксин - новые перспективы в лечении вирусных и онкологических заболеваний

*Х.И.Исмаилов, Ч.М.Ахмедова*

**11** К патогенезу ренальной остеодистрофии

**Оригинальные статьи**

*Ч.М.Касумов*

**17** Половые гормоны и их рецепторы в первичных опухолях костей

*Ш.Ш.Османов*

**21** Классический вариант анапластической крупноклеточной лимфомы, иммуноморфологическое исследование 48 случаев

*Э.А.Алиева*

**24** Иммунокорректирующее действие энтеросорбции в комплексе лечения при разлитом гнойном перитоните

*Т.Ш.Мамедова*

**27** Острые вирусные гепатиты: о некоторых механизмах патогенеза неврологических расстройств

*М.М.Бахшиев*

**31** Проблемы фармакотерапии сердечной недостаточности у больных с имплантированным пейсмейкером

*А.А.Кадырова, Н.О.Гудратов*

**35** Подходы к оценке противоопухолевой резистентности на фоне развития злокачественной опухоли у мышей и к ее стимуляции

**Краткие сообщения**

*Л.И.Абасова, А.Б.Бахшалиев*

**39** Цереброваскулярные нарушения у больных артериальной гипертензией

*Ч.Д.Джарулла-заде, Н.З.Юсифова*

**40** Сравнение результатов хирургической техники одномоментной операции глаукомы и катаракты с тонельным и стандартным разрезом

**История биомедицины**

**42** К 20-летию создания первого рекомбинантного интерферона человека

**Хроника**

**CONTENTS**  
**"BIOMEDICINE" journal**  
**№ 2, 2004**

**Reviews**

*M.Mamedov, A.Kadyrova*

**3** Zadaxin - new perspectives intreatment of viral and oncologic diseases

*H.Ismailov, Ch.Ahmedova*

**11** Concerning pathogenesis of renal osteodystrophy

**Original articles**

*Ch.Kasumov*

**17** Sex hormones and its receptors in primary bone tumors

*Sh.Osmanov*

**21** The common anaplastic large cell lymphoma, immunomorfological study in 48 cases

*E.Aliyeva*

**24** The immunocorrectional action of an enterosorbition in a complex of treatment at the general purulent peritonitis

*T.Mamedova*

**27** Acute viral hepatitis: concerning several mechanisms of neurologic disorders

*M.Bakhshiyev*

**31** Problems of pharmacotherapy of heart insufficiency at patients with implantated pace-makers

*A.Kadyrova, N.Gudratov*

**35** Approaches to estimation of antitumor resistance at mice with malignant tumor growth and to its stimulation

**Brief communications**

*L.Abasova, A.Bakxshaliyev*

**39** Cerebrovascular disorders at patients with arterial hypertension

*Ch.Jarulla-zadeh, N.Yusifova*

**40** Comparison of results between tunnel and standard cute surgical technique in one-step operations of glaucoma and cataract

**History of biomedicine**

**42** To 20-th anniversary of creation of first recombinant human interferon

**Chronicle**

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Задаксин - новые перспективы в лечении вирусных и онкологических заболеваний

М. К. Мамедов, А. А. Кадырова

Онкологический научный центр;  
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Необычайно быстрое развитие молекулярной биомедицины привело к широкому внедрению в клиническую практику все возрастающего числа лекарственных препаратов, полученных с помощью биологических и генно-инженерных технологий. В современные программы лечения ряда вирусных инфекций и онкологических заболеваний все чаще включают препараты интерферонов, колониестимулирующих факторов, цитокинов и моноклональных антител. Более того, лечение некоторых из этих заболеваний уже не считается полноценным без применения современных биотехнологических препаратов.

Анализ литературы, изданной за минувшие 5 лет, показывает, что одним из препаратов этой группы, интерес к которому со стороны инфекционистов и онкологов неуклонно возрастает, является тимозин-альфа-1 (Ta1) или тимальфазин. Он производится лишь одной биофармацевтической компанией SciClone (США) в виде инъекционной лекарственной формы под названием "задаксин" и уже успел завоевать репутацию терапевтического средства, весьма эффективного при ряде вирусных инфекций и злокачественных опухолей.

Между тем, несмотря на возрастающее внимание ученых к задаксину, этот препарат сегодня остается малоизвестным для широкого круга врачей, потому и не используется даже в тех ситуациях, когда он мог бы принести несомненную пользу целому ряду пациентов.

Составляя для клиницистов данный обзор, посвященный перспективам применения Ta1 при вирусных инфекциях и онкологических заболеваниях, мы включили в его первую часть важнейшие сведения о тех свойствах Ta1, благодаря которым задаксин уже нашел применение в клинической практике.

По составу и свойствам лекарственный препарат задаксин идентичен человеческому Ta1, производится на основе химического синтеза (из аминокислот) и представляет собой очищенный стерильный лиофилизат, который перед под-

кожным введением растворяется в 1 мл стерильной воды для инъекции. Период полужизни экзогенно введенного Ta1 составляет около 2 часов.

Частично очищенный Ta1 Аман Голдстайн впервые получил еще в 1975 г., а его введение ребенку с гипоплазией тимуса и нарушением продукции антител тогда обеспечило ощутимое улучшение иммунного статуса (50). Этот, а позднее и несколько других случаев успешного клинического применения Ta1 привлекли внимание исследователей, побудив их к изучению возможностей его использования для лечения врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояний. Соответственно, это стимулировало углубленное изучение как самого Ta1, так и его иммунофармакологических свойств (25).

Ta1 представляет собой состоящий из 28 аминокислот ацетилированный, но не гликозилированный пептид с молекулярной массой около 3 килодальтон. Помимо тимуса Ta1 обнаружен в селезенке, легких, почках, а также выявляется в крови в концентрации 0,1-1,0 нг/мл (показано снижение его уровня в крови у больных злокачественными опухолями и хроническим гепатитом В и повышение - у беременных).

Обладающий свойствами, характерными для цитокинов, очищенный Ta1 отличается очень высокой иммуномодулирующей активностью. Поскольку информацию о деталях реализации этой активности заинтересованный читатель может почерпнуть из ранее опубликованного обзора (4), мы обозначим лишь важнейшие, с клинической точки зрения, компоненты иммуномодулирующего действия Ta1.

Иммуномодулирующая активность Ta1 направлена, главным образом, на усиление функции Т-клеток. Он стимулирует созревание и превращение стволовых клеток-предшественников в Т-лимфоциты, увеличивает в крови количество Т-хелперов (CD4) и Т-лимфоцитов, ответственных за иммунологическую память (CD45RO), а также повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8). Ta1 повышает интенсивность синтеза антител в ответ на Т-клеточно-зависимые

антигены. Он стимулирует активность естественных киллерных клеток (ЕКК) не только у животных и здоровых лиц, но и у ВИЧ-инфицированных пациентов. Та1 действует на цитокины и их рецепторы: повышает продукцию цитокинов Th1-типа (интерлейкина-2, интерлейкина-3 и гамма-интерферона) и подавляет синтез цитокинов Th2-типа (интерлейкинов 4 и 10) иммунного ответа.

Кроме того, Та1 тормозит апоптоз тимоцитов и Т-лимфоцитов и усиливает экспрессию мембранных антигенов тканевой совместимости. При этом механизм повышения экспрессии этих антигенов под действием Та1 отличается от такового у альфа-интерферона (α-ИФН). Повышение экспрессии этих антигенов под действием Та1 обусловлено его усиливающим воздействием на активатор транскрипции NFκB, что объясняет плейотропные эффекты Та1, включая стимуляцию продукции цитокинов Th1-типа ответа, угнетение апоптоза и подавление репродукции вирусов. Поэтому увеличение внутриклеточного уровня NFκB следует рассматривать как одну из основ для реализации механизмов биологического действия Та1.

И, наконец, увеличивая внутриклеточный уровень глутатиона и, соответственно, уменьшая в клетке содержание свободных радикалов, Та1 подавляет оксидативный стресс в вирус-инфицированных клетках.

Отметим, что многие биологические эффекты Та1 как *in vitro*, так и *in vivo* усиливаются в присутствии других цитокинов и других иммуномодуляторов. В экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях показано, что терапевтическая эффективность Та1 увеличивалась в случаях, когда он использовался в комбинации с другими цитокинами, в частности - с ИФН.

Сегодня известно, что терапевтические эффекты Та1 при вирусных инфекциях и некоторых онкологических заболеваниях связаны с несколькими механизмами его многокомпонентной биологической активности.

Первый механизм непосредственно связан с иммуномодулирующей активностью Та1, благодаря которой его введение приводит к описанным выше эффектам, опосредованно влияющим на инфекционный и опухолевой процессы. В этом случае важное значение приобретает способность Та1 стимулировать продукцию цитокинов Th1-типа и подавлять продукцию цитокинов Th2-типа иммунного ответа. Стимуляция первого приводит к энергичной противовирусной реакции, способной обеспечить элиминацию вирусов и предотвратить хронизацию инфекций, в то время, как развитие второго позволяет вирусам "ускользнуть" от иммунологического надзора и ассоциируется с персистентными вирусными инфекциями. При этом важна и спо-

собность Та1 стимулировать активность ЕКК, так как известно, что при большинстве онкологических заболеваний и ряде вирусных инфекций (вирусные гепатиты В и С) эта активность снижается.

Второй механизм обусловлен прямой способностью Та1 подавлять репродукцию вирусов и пролиферацию опухолевых клеток. Считается, что реализация этой способности связана с тремя особенностями действия Та1. Во-первых, Та1, сам по себе, подавляет репродукцию вирусов, причем это действие, в отличие от такового у α-ИФН, реализуется на посттранскрипционном этапе. Во-вторых, Та1 увеличивает экспрессию антигенов системы гистосовместимости и повышает эффективность иммунологического распознавания вирусинфицированных и опухолевых клеток, что повышает эффективность функционирования иммунологического надзора. И, в-третьих, подавляя оксидативный стресс, развивающийся в вирусинфицированных и опухолевых клетках, Та1 восстанавливает в них содержание глутатиона и тем самым снижает интенсивность репродукции вирусов (38) и замедляет пролиферацию опухолевых клеток (16).

Теперь кратко остановимся на дополняющих характеристике этого препарата фармакологических эффектах, отмеченных в ходе его предклинического изучения.

Задаксин проявил отчетливую антиинвазивную активность в ряде экспериментов на иммуносупрессированных животных, инфицированных бактериальными (*List. monocytogenes*, *Ps. aeruginosa*, *Ser. marcescens*) и грибковым (*Candida albicans*) агентами. Во-первых, он снизил восприимчивость этих животных к инфекциям и, во-вторых, будучи использован для лечения заболевших животных, он обеспечил выраженный терапевтический эффект.

Выраженная антивирусная активность задаксина была документирована в экспериментах на различных животных, инфицированных разными вирусами, причем по своему действию задаксин не отличался от α-ИФН. Применение же его в комбинации с α-ИФН и другими противовирусными препаратами обеспечивало наиболее выраженный терапевтический эффект.

Противоопухолевые свойства задаксина были зарегистрированы при лечении мышей, которым перевивались штаммы различных опухолей. К этому надо добавить и то, что задаксин проявил и антиканцерогенную активность: под его влиянием тормозилась химическая индукция опухолей легких у мышей и рака легкого у крыс.

Изложенные выше данные позволяют придти к заключению о том, что важнейшей особенностью этого вещества, по-видимому, следует признать наличие у него выраженной способности стимулировать оба звена иммунологичес-

ки обусловленной резистентности: противоинфекционную и противоопухолевую резистентность (3, 4). Прямое подтверждение наличия у задаксина такой способности было документировано и в наших экспериментальных исследованиях, когда введение задаксина привело к повышению 50%-перевивочного числа опухолевых клеток (1) и к повышению LD<sub>50%</sub> условнопатогенного возбудителя бактериальной природы (27).

И, наконец, необходимо особо подчеркнуть одну из важнейших, клинически значимых особенностей задаксина, составляющих основу его существенного преимущества перед препаратами ИФН и других цитокинов - отсутствие реактогенности и полное отсутствие каких-либо побочных действий, весьма характерных для всех используемых в клинике модификаторов иммунного ответа.

В ходе токсикологических исследований, проведенных на животных (мышях, крысах и игрунковых обезьянах), задаксин не проявил токсичности в испытанных дозах, а максимально переносимая доза так и не была достигнута ни при однократном, ни при повторных введениях. При этом было доказано, что задаксин не обладает эмбриотоксическими, тератогенными и канцерогенными свойствами и не кумулируется в организме (4).

При клиническом испытании, проведенном еще 25 лет назад, и в последующих наблюдениях за десятками тысяч человек, получавших инъекции задаксина, не было отмечено каких-либо неблагоприятных симптомов побочного действия Та1, даже в случаях его применения у ослабленных лиц, включая пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени, с хронической почечной недостаточностью и лиц с врожденными и приобретенными иммунодефицитами. В наших клинических наблюдениях мы также не отметили каких-либо побочных эффектов задаксина у больных гепатитами В и С (7, 15) и больных злокачественными опухолями (14, 20).

Таким образом, наличие у задаксина иммунорегуляторной, антивирусной и противоопухолевой активности (вместе с доказанной безопасностью, практически полным отсутствием каких-либо побочных действий и превосходной переносимостью) обеспечило этому препарату перспективы стать весьма востребованным лекарственным средством для лечения вирусных инфекций и онкологических заболеваний, выгодно отличающимся от аналогов способностью не влиять на качество жизни пациентов и практически полным отсутствием противопоказаний.

Накопленный к настоящему времени клинический материал уже позволяет рассматривать задаксин как востребованное противовирусное средство для лечения больных вирусными

гепатитами В и С, ВИЧ-инфицированных лиц с депрессией показателей иммунного статуса, а также весьма эффективным средством для лечения больных гепатоцеллюлярным раком печени, меланомой и немелкоклеточным раком легкого. Именно применению задаксина для лечения этих заболеваний мы отвели вторую часть настоящего обзора.

Прежде всего рассмотрим вопросы, касающиеся применения Та1 при лечении больных хроническими вирусными гепатитами В и С, число которых в мире исчисляется десятками миллионов (10). Приняв во внимание значительное число уже осуществленных клинических наблюдений с использованием Та1, ниже мы приведем важнейшие обобщения этих наблюдений, не останавливаясь на каждом из них в отдельности.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В (ХГВ) был первым вирусным заболеванием, при лечении которого начал применяться Та1.

Как известно, до недавнего времени в соответствии с официальной позицией евроамериканских обществ гепатологов единственным безальтернативным методом этиотропной терапии ХГВ считалось применение препаратов  $\alpha$ -ИФН. Однако эффективность этих препаратов, используемых в режиме монотерапии, сравнительно невысока: частота развития стойкого эффекта, как правило, не превышает 40%, а в случае лечения НВе-антигеннегативных вариантов ХГВ достигает в среднем не более 20%. Эскалация доз  $\alpha$ -ИФН, позволяя не намного повысить эффективность терапии, приводит к возрастанию частоты и выраженности ряда тягостных для больных проявлений побочного действия  $\alpha$ -ИФН (6).

Применение препаратов  $\alpha$ -ИФН в сочетании с аналогами нуклеозидов, в частности - с ламивудином, повышает результативность лечения в среднем до 50%, но не исключает побочных эффектов  $\alpha$ -ИФН. Кроме того, частота устойчивых ремиссий при этом не достигает желаемого уровня, особенно - при НВеАг-негативных ХГВ. Увеличение дозы ламивудина при комбинированной терапии, равно как длительное лечение только ламивудином, приводит к повышению частоты мутаций гена ДНК-полимеразы вируса (до 20% за год) и, соответственно, повышению частоты рецидивов заболевания, в том числе, более агрессивных и устойчивых к терапии (5).

Интерес к Та1 как к потенциальному средству для лечения ХГВ возник в связи со сходством его фармакологической активности с таковой у  $\alpha$ -ИФН, тем более, что были получены экспериментальные данные о его эффективности при гепатите, вызванном у сурков гепаднавирусом (24).

Уже первые клинические исследования подтвердили достаточно высокую терапевтическую эффективность Та1 у больных ХГВ, даже при

применении его в режиме монотерапии. При этом в ряде рандомизированных наблюдений было показано, что по эффективности Та1, по меньшей мере, не уступает препаратам  $\alpha$ -ИФН, а в отношении больных HBeAg-негативным ХГВ - даже заметно превосходит их. Так, в исследовании, проведенном в Мемориальном госпитале Чан-Гун (Тайвань), были документированы устойчивые ремиссии при длительном введении Та1: в 27% случаев после 6-месячного и в 41% случаев - после 12-месячного лечения. Аналогичные данные были получены и другими исследователями (2, 11). Позднее японские исследователи показали, что с увеличением разовой дозы Та1 возрастает и терапевтический эффект лечения: введение Та1 в дозе 1,6 мг дважды в неделю обеспечило частоту ремиссий у 21% больных, тогда как введение в том же режиме 3,2 мг препарата привело к развитию эффекта у 46% пациентов (33).

Еще более перспективным оказалось использование Та1 в комбинации с  $\alpha$ -ИФН. В ряде наблюдений, проведенных в США, Италии и Китае, было показано, что применение такой комбинации отличалось рядом существенных преимуществ. Во-первых, общая частота устойчивых ремиссий, подтвержденных не только результатами вирусологических и биохимических, но и гистологических исследований печени (и в том числе, среди больных HBeAg-негативным ХГВ), в этом случае выше, чем при применении только  $\alpha$ -ИФН. При этом увеличение продолжительности лечения обеспечивает повышение его эффективности. Во-вторых, при использовании комбинированной терапии частота устойчивых ремиссий среди больных, ранее не "ответивших" на терапию  $\alpha$ -ИФН (non-responder patients), будучи достоверно выше, чем при повторной монотерапии  $\alpha$ -ИФН, оказалась очень высокой и достигала 70%. И в-третьих, побочные эффекты, отмечаемые у больных, получавших комбинированное лечение, ни по частоте, ни по выраженности не отличались от таковых при проведении монотерапии препаратом  $\alpha$ -ИФН (2, 8).

В нескольких исследованиях, в которых изучалась возможность комбинирования Та1 с аналогами нуклеозидов: ламивудином и фамцикловиrom, была продемонстрирована достаточно высокая эффективность таких комбинаций (30, 31, 49). Это указывает на возможность использования программы лечения ХГВ "Та1 + аналог нуклеозида" вместо программы " $\alpha$ -ИФН + аналог нуклеозида" прежде всего у лиц, имеющих противопоказания к применению  $\alpha$ -ИФН.

С учетом этих и ряда других данных, итальянский исследователь Гвидо Рази (G.Rasi), уже более 10 лет изучающий различные аспекты клинического применения Та1, в 2002 г. сформулировал основные принципы использования Та1

при лечении больных ХГВ. Согласно его мнению, несмотря на то, что Та1 по эффективности (в случае применения в режиме монотерапии) не уступает препаратам  $\alpha$ -ИФН, оптимальным следует считать его использование в комбинации либо с  $\alpha$ -ИФН (для изначального повышения результативности лечения больных, потенциально устойчивых к  $\alpha$ -ИФН), либо с аналогами нуклеозидов (для предотвращения токсических эффектов  $\alpha$ -ИФН, что исключительно важно для пациентов, имеющих противопоказания к назначению  $\alpha$ -ИФН) (8).

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С (ХГС) являет собой трудную "мишень" для терапевтических воздействий - даже использование пегилированных препаратов  $\alpha$ -ИФН не позволяет считать, что проблема лечения ХГС полностью решена.

Основным средством этиотропной терапии ХГС остаются препараты  $\alpha$ -ИФН, которые в соответствии с консенсусными решениями EASL и AASL в настоящее время применяются в комбинации с рибавирином. Такая терапия на момент ее окончания (от 5 до 15% больных прерывают ее из-за развития серьезных побочных действий  $\alpha$ -ИФН рибавирина) обеспечивает получение эффекта примерно у половины пациентов. Однако стабильный эффект, сохраняющийся на протяжении года, как правило, отмечается не более, чем у 25% пациентов. Кроме того, у значительной части пациентов ХГС обусловлен вирусами, относящимися к генотипу 1b и отличающимися высокой резистентностью к лечению, или до начала терапии выявляются другие предикторы ее низкой эффективности. И наконец, если учесть, что часть больных ХГС, нуждающихся в лечении, имеет противопоказания к применению препаратов  $\alpha$ -ИФН и/или рибавирина, очевидно, что возможности использования такой терапии относительно ограничены, а ее результаты все еще не могут быть признаны вполне удовлетворительными (6).

Эти соображения и послужили мотивом для попыток применения для лечения ХГС других препаратов, в том числе и Та1. Однако уже в первом наблюдении, осуществленном в 1996 г., было показано, что применение Та1 в режиме монотерапии при лечении ХГС недостаточно эффективно (40). Последующие исследования были посвящены в основном выяснению эффективности его применения в комбинации с препаратами  $\alpha$ -ИФН.

Для демонстрации эффективности Та1 в комбинации с  $\alpha$ -ИФН приведем результаты мета-анализа 3 клинических наблюдений, проведенных в конце 90-х гг. прошлого века в Италии и США. Математическая обработка данных показала, что в группе больных, получивших комбинированную терапию, частота ремиссий достигала 45%, а их продолжительность составила 1 год у 22% больных. В контрольной группе больных, получавших только  $\alpha$ -ИФН, эти показатели

составляли 22% и 9%, соответственно (46). Это позволило полагать, что сочетанное применение Та1 и  $\alpha$ -ИФН по эффективности превосходит монотерапию препаратами  $\alpha$ -ИФН.

Этот вывод был полностью подтвержден в другом рандомизированном (двойном слепом и плацебо-контролируемом) исследовании, проведенном в Центре Уолтера Рида армии США, результаты которого показали, что применение указанной комбинации препаратов обеспечило развитие терапевтического эффекта у 42%, тогда как при монотерапии  $\alpha$ -ИФН этот показатель составил лишь 19%. При этом продолжительность достигнутой ремиссии в первом случае была достоверно больше, чем во втором (47).

Проанализировав базу данных по данному вопросу, включающую результаты отмеченных выше и некоторых других исследований, G.Rasi и ряд других исследователей пришли к заключению о том, что комбинированная терапия по программе "Та1 +  $\alpha$ -ИФН" более эффективна, чем монотерапия препаратами ИФН. При этом не сопровождаясь изменением профиля токсичности терапии (по сравнению с монотерапией), она обеспечивает более быстрое и статистически значимое снижение титра вирусной РНК, активности печеночных ферментов и более отчетливые гистологические изменения в печени. Частота рецидивов после проведения терапии в течение года ощутимо ниже, чем после шестимесячного курса. Более того, она оказалась более эффективной при лечении "трудных" больных, в частности пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1b, и больных, ранее не "ответивших" на монотерапию препаратами  $\alpha$ -ИФН. Эффективность такой терапии в определенной степени зависела от дозы Та1, повышение которой не сопровождалось усилением токсических проявлений побочного действия (8).

Обоснованность этих заключений не оставила сомнений после того, как в рандомизированном исследовании, проведенном в 2001-2002 гг. в гепатологическом центре университета Сент-Луис и Национальном институте здоровья в Бетезде, была показана целесообразность применения Та1 в комбинации с пегилированным  $\alpha$ -ИФН (Pegasys) для лечения рецидивов ХГС, вызванных вирусами с генотипом 1a и 1b. Оказалось, что такая комбинированная терапия обеспечила развитие дозозависимого эффекта почти у 20% пациентов, имевших высокий уровень "вирусной нагрузки" и ранее "не ответивших" на предшествующий курс терапии. Эти данные послужили толчком к проведению еще не завершенного исследования по оценке эффективности такой терапии у пациентов с ХГС, резистентным к комбинированной терапии, проведенной по программе " $\alpha$ -ИФН + рибавирин" (17).

Возможность эффективного лечения больных ХГС с помощью программы "Та1 +  $\alpha$ -ИФН" существенно расширила контингент потенциальных пациентов, поскольку такая терапия может проводиться лицам, имеющим прямые противопоказания к назначению рибавирина (наличие гемоглобинопатии, в частности - талассемии и др.). Отметим, что, используя такую терапию у нескольких больных, мы получили вполне удовлетворительные результаты (7, 15, 36). С другой стороны, пациентам, которым рибавирин не противопоказан, она может проводиться с добавлением рибавирина. И хотя целесообразность такого подхода пока не подтверждена в рандомизированных исследованиях, можно ожидать, что он окажется более эффективным, чем лечение по программе " $\alpha$ -ИФН + рибавирин".

Изложенное выше позволяет рассматривать Та1 в качестве весьма ценного элемента комбинированной терапии при лечении ХГВ и ХГС и средства монотерапии при лечении ХГВ (2).

В заключение, рассматривая вопросы применения Та1 для лечения ХГВ и ХГС, уместно коснуться тех вероятных механизмов, посредством которых данный препарат способен повысить эффективность противовирусной терапии, и прежде всего, у тех больных, у которых стандартная терапия препаратами  $\alpha$ -ИФН оказалась не эффективной.

Как известно, в основе хронизации вирусных гепатитов лежит некая несостоятельность иммунной системы, препятствующая элиминации вирусов, что приводит к их длительной персистенции в печени. И хотя единая теоретическая концепция, раскрывающая причины персистенции этих вирусов, пока не создана, одной из возможных причин считается дисбаланс продукции цитокинов, синтезируемых Th1 и Th2 лимфоцитами (9). Такой дисбаланс при ХГВ и ХГС (по мере прогрессирования заболевания) выражается в развитии у больных относительно функционального "перевеса" в сторону Th2-клеток и их цитокинов, т.е. в сторону преобладания гуморального звена иммунной системы (29). В этом контексте важное значение обретает способность Та1 переключать иммунный ответ с Th2-клеток на Th1-клетки и тем самым "перестраивать" иммунную систему в сторону преобладания клеточного звена (11, 12, 28).  $\alpha$ -ИФН такой способностью не обладает, и его введение лишь стимулирует продукцию интерлейкина-2 (цитокина Th1 лимфоцитов). Поэтому добавление Та1 не только усиливает стимулированную интерфероном продукцию интерлейкина-2, но и подавляет синтез интерлейкина-4, являющегося цитокином Th2-клеток, что повышает результативность противовирусной реакции иммунной системы. К такому же эффекту приводит и реализация упоминавшейся выше способности Та1 увеличивать внутриклеточный уровень глутатиона, что приводит к тормо-

жению репродукции вирусов (38).

Высокая иммуномодулирующая активность Та1 побудила исследователей испытать его эффективность при лечении ВИЧ-инфицированных больных и пациентов с развернутой клинической картиной СПИД.

Более 10 лет назад итальянские исследователи в ходе наблюдения за 7 пациентами с симптомами СПИД-ассоциированного комплекса впервые показали, что применение для лечения ВИЧ-инфекции тройной комбинации Та1 с а-ИФН и азидотимидином, по сравнению с монотерапией азидотимидином или комбинированной терапией азидотимидином и препаратом а-ИФН, способно обеспечить более выраженное и более стабильное повышение в периферической крови содержания CD4+лимфоцитов и цитотоксической активности ЕКК в отношении адекватных клеток-мишеней (23). Позднее аналогичные результаты были получены в ходе наблюдения за 92 ВИЧ-инфицированными пациентами. В этом случае применение Та1 обеспечило не только улучшение клеточного "ответа" на лечение, но и статистически устойчивое снижение уровня вирусемии в виде снижения концентрации в крови РНК ВИЧ и концентрации в крови ВИЧ-специфического белка (антигена) р24 (22). Эти данные демонстрируют неоспоримые преимущества тройной комбинированной терапии ВИЧ-инфекции, тем более, что суммации побочных действий азидотимидина и а-ИФН в этом случае не наблюдалось.

Наметилась еще одна область применения Та1 - в качестве адьювантного средства, повышающего иммуногенность вакцин и интенсивность формирования протективного иммунитета.

Как известно, по мере старения интенсивность продукции антител и, соответственно, результативность вакцинации постепенно снижаются. Низкие среднегеометрические титры антител после вакцинации отмечаются и у иммунокомпрометированных лиц. Аналогичная картина наблюдается и у больных с хронической почечной недостаточностью. Это явление связывают со снижением функциональной активности Т-клеточного звена иммунной системы (13, 26).

Указанные соображения послужили поводом к изучению возможности применения Та1 в качестве средства, способного повысить эффективность вакцинации. Существование такой возможности косвенно подтверждалось и результатами экспериментов, в которых было показано, что введение Та1 старым мышам и мышам, иммуносупрессированным кокаином, повышало у них интенсивность продукции антител в ответ на введение столбнячного анатоксина и эритроцитов барана и устойчивость этих животных к экспериментальной инфекции (18, 19, 41).

Это предположение получило полное клини-

ческое подтверждение в ходе ряда рандомизированных исследований, проведенных в США среди пожилых лиц, вакцинированных против гриппа (45), и среди находящихся на гемодиализе больных с хронической почечной недостаточностью, вакцинированных против гепатита В (44).

Итак, на основании полученных до сих пор данных можно утверждать, что Та1, будучи введен лицам со сниженной иммунологической реактивностью вместе с соответствующими вакцинами, способен обеспечить развитие высокого уровня гуморального иммунного ответа и тем самым повысить эффективность вакцинации.

Не менее интересны данные, демонстрирующие результаты применения задаксина в онкологической клинике. В этой связи необходимо отметить, что его применение при лечении больных обеспечило получение впечатляющих результатов в отношении некоторых злокачественных опухолей, и в первую очередь, меланомы, гепатоцеллюлярного и немелкоклеточного рака легкого.

Кратко остановимся на результатах достаточно ограниченного числа осуществленных до настоящего времени клинических наблюдений, в которых для лечения этих заболеваний использовался Та1.

МЕЛАНОМА имеет репутацию одной из самых устойчивых к противоопухолевой химиотерапии злокачественной опухоли. Лишь применение препаратов а-ИФН позволило повысить частоту стойких ремиссий до 30% (35).

Возможность применения Та1 для лечения меланомы была исследована еще в начале 90-х гг. прошлого столетия в 2 клинических наблюдениях, проведенных в Италии. В первом из них Та1 использовался для лечения 26 больных меланомой кожи после завершения химиотерапии дакарбазином в комбинации с препаратом а-ИФН. В этом случае было документировано развитие у 50% пациентов ремиссии со средней продолжительностью 13,5 месяцев (21). Во втором наблюдении Та1 вводили 42 больным меланомой после завершения химиотерапии дакарбазином в комбинации с препаратом интерлейкина-2. При этом ремиссии были отмечены в 36% случаев, а их средняя продолжительность достигла 5,5 месяцев. В контрольных группах частота ремиссий была ниже: у больных, которых лечили комбинацией дакарбазина с а-ИФН, она достигла 27%, а у больных, которые получали комбинированное лечение дакарбазином и интерлейкином-2 - 22% (34).

Позднее было проведено наблюдение, в котором 20 больных неоперабельной меланомой получили комбинированную терапию дакарбазином и интерлейкином-2, а затем инъекции Та1 (всего 9 циклов). После завершения терапии частота ремиссий достигла 50% (25% частичных и 25% полных ремиссий), а средняя продол-

жительность безрецидивного периода составила 5,5 месяцев. При этом 35% больных прожили более года, а у 15% пациентов спустя 3 года признаков заболевания не обнаруживалось (39).

**ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (ГРП).** Как известно, ГРП поддается хирургическому лечению лишь на ранних стадиях и лишь в случаях, когда этому не препятствует анатомически особая локализация опухоли. Результаты же системной противоопухолевой терапии ГРП остаются крайне неудовлетворительными и только метод комбинации регионарной химиотерапии с транскатетрной хемоблокадацией печеночной артерии (ХАП) дает обнадеживающие результаты.

Целесообразность использования Ta1 при этом заболевании показана лишь в нескольких наблюдениях, из которых мы коснемся только двух.

Одно из них было проведено в Италии на 12 пациентах, получавших инъекции Ta1 в дозе 0,9 мг/кв.м, дважды в неделю на протяжении 6 месяцев и регионарную химиотерапию доксорубицином с ХАП. В ходе наблюдения за этими больными и лабораторного мониторинга (определение уровня в крови альфа-фетопротейна и некоторых показателей иммунологического статуса) выяснилось, что вычисленный методом Каплана-Мейера показатель 7-месячной выживаемости этих больных после завершения лечения (82%) в 2 раза превосходил таковой в группе больных, ранее подвергшихся только регионарной химиотерапии с ХАП. Кроме того, в этот срок в группе пациентов, получивших Ta1, было отмечено статистически значимое превалирование цитотоксической активности CD8+Т-лимфоцитов и CD16/56 лимфоцитов (ЕКК) по сравнению с контрольной группой (48).

Другое наблюдение было осуществлено в Китае и охватывало 32 пациента с ГРП, которые наряду с ХАП получали инъекции Ta1 в дозе 1,6 мг дважды в неделю. В этой группе пациентов показатель годовой выживаемости (78%) статистически устойчиво превосходил аналогичный показатель в контрольной группе из 26 больных ГРП, получивших только ХАП (46%). При этом в первой группе уровень альфа-фетопротейна был ниже, а число Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8 лимфоцитов и цитотоксическая активность ЕКК выше, чем в контрольной группе (32).

**НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО (НРЛ),** составляющий более 2/3 всех случаев рака легкого вообще, отличается низкой чувствительностью к лучевой и лекарственной цитостатической терапии.

Первое, рандомизированное двойным "слепым" методом, наблюдение, посвященное изучению возможности применения Ta1 для лечения больных раком легкого, было осуществлено еще в 1984 г. группой исследователей из Университета Дж.Вашингтона. 42 пациента с нерезекта-

бельным НРЛ после лучевой терапии получили инъекции Ta1: сначала по 0,9 мг/кв.м ежедневно в течение 14 дней, а затем в этой же дозе дважды в неделю в течение года или до появления рецидивов. Авторы наблюдения отмечали, что введение Ta1 быстро восстановило число Т-лимфоцитов в крови, снизившееся после лучевой терапии. Последующее наблюдение показало, что введение Ta1 обеспечило статистически устойчивое увеличение средней продолжительности не только безрецидивного периода, но и медианы выживаемости, по сравнению с группой больных, которые не получали Ta1 (43).

Итальянские исследователи, лечившие 60 больных НРЛ комбинацией Ta1 с тремя другими препаратами (α-ИФН, цисплатин и этопозид), отметили в 44% случаев ремиссию и медиану выживаемости 12,6 месяцев (Lopez, 1993). Еще в одном рандомизированном наблюдении, также проведенном в Италии, была сравнена эффективность осуществленного после завершения химиотерапии ифосфамидом комбинированного введения Ta1 (в дозе 1 мг) с низкими дозами α-ИФН (3 млн МЕ) у 12 больных НРЛ и эффективность химиотерапии ифосфамидом у 10 больных. Оказалось, что у больных, получивших Ta1, частота ремиссий достигала 33%, а длительность безрецидивного периода составила 18 недель, в то время как в группе больных, получивших только химиотерапию, эти показатели оказались равными 10% и 9 неделям, соответственно. В то же время было отмечено, что в группе больных, получивших только химиотерапию, после проведения двух ее курсов было значительно снижено общее число Т-лимфоцитов и соотношение CD4/CD8 лимфоцитов, тогда как у больных, которых лечили Ta1 и α-ИФН, эти показатели не отличались от исходных (42).

Касаясь же перспектив применения Ta1 в онкологической клинике, необходимо особо отметить, что, судя по всему, терапевтические возможности его использования в этой области далеко не исчерпаны. В этой связи надо отметить две стороны этого вопроса.

Во-первых, исходя из наличия у Ta1 противоопухолевой активности и выраженной способности стимулировать противоопухолевую резистентность, следует ожидать, что со временем, по мере его дальнейшего клинического изучения спектр показаний к его назначению при онкологических заболеваниях будет расширяться. К примеру, еще предстоит изучить возможность применения Ta1 при гипернефроидном раке, поскольку уже имеются отдельные сообщения о его эффективности при этой опухоли (37). Однако дальнейшее "продвижение" Ta1 в клиническую практику как противоопухолевого средства и обретение им статуса самостоятельного компонента программ комплексного лечения онко-



логических больных потребует немало времени, и только будущее покажет, насколько широко он будет внедрен в клиническую онкологию.

Во-вторых, Та1 уже проявил себя как весьма эффективное средство, пригодное для поддерживающей терапии больных злокачественными опухолями и выгодно отличающееся от препаратов ИФН и других цитокинов отсутствием каких-либо побочных эффектов. Во всяком случае, его способность ослаблять выраженность ассоциированной с опухолевым процессом иммуносупрессии и коррегировать миелодепрессивные эффекты лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии, а также отчетливое стимулирующее влияние Та1 на иммунологически обусловленную противобактериальную резистентность и, соответственно, способность снижать вероятность развития у больных интеркуррентных инфекций (3), уже документирована в целом ряде исследований. Руководствуясь именно изложенными выше соображениями, мы использовали Та1 в этом качестве для поддерживающего лечения пациентки, перенесшей палиативную операцию по поводу рака поджелудочной железы (13), и двух больных ходжкинской лимфомой (20). В этих наблюдениях было показано, что введение Та1 вполне способно обеспечивать указанные выше эффекты и соответствующий уровень качества жизни пациентов.

Таким образом, мы в самой общей форме охарактеризовали основные вопросы клинического применения Та1 при вирусных и онкологических заболеваниях. И хотя очень много интересных данных не получили освещения на страницах данного обзора, мы надеемся, что он выполнит свою основную задачу.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гудратов Н.О., Ахмедова И.Н., Кадырова А.А. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, N.1, с.73-76; 2. Ивашкин В.Т., Галимова С.Ф., Маевская М.В., Буеверов А.О. - Российск. Ж. гастроэнтерол., 2004, N.5, с.58; 3. Кадырова А.А. - Биомедицина, 2003, N.4, p.3-10; 4. Кребе Р. - Биомедицина, 2003, N.2, 9-13; 5. Маевская М.В. - Росс. Ж. гастроэнтерол., 2003, N.2, с.21-26; 6. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном. Ташкент: Юлдыз, 1999; 7. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Ахмедбейли Х.Ф. - Vita Med.J., 2002, N.3-4, с.40-41; 8. Раши Г. - Российск. Ж. гастроэнтерол., 2003, N.5, с.58-65; 9. Хронический вирусный гепатит. Под ред.В.В.Серова, З.Г.Апросиной. М.: Медицина, 2002; 10. Чесноков Е.В., Кашуба Э.А. Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии. Тюмень: ТГМА, 2002, 286 с.; 11. Andreone P., Cursaro S., Gramenzi A. - J. Viral. Hepatol., 2001, N.8, p.194-201; 12. Baumann C., Badamichian M., Goldstein A. - Int. J. Immunopharmacol., 2000, N.22, p.1057-1066; 13. Bramwell S., Tsakiris D., Briggs J. et al. - Lancet, 1985, N.1, p.1412-1415; 14. Dadasheva A., Gadiyev S., Mamedov M. - Azerb.J.oncology, 2003, N.2, p.122; 15. Dadasheva

A., Mamedov M., Akmedbeili K.- In: Abstr. Liver diseases: advanced in treatment and prevention. Freiburg, 2003, p.52; 16. Diamond A., Hu Y., Mansur D. - Biofactors, 2001, v.1, p.205-210; 17. Di Bisceglie A., 2003 - In: Abstr. Satellite Symp. EASL. Geneva, 2003, p.22; 18. Ershler W., Moore A., Hacker M. et al. - Immunopharmacology, 1984, v.8, p.69-77; 19. Ershler W., Hebert J., Blow A. et al. - Int. J. Immunopharmacology, 1985, v.7, p.465-471; 20. Farajev O., Mamedov M., Kadyrova A. et al.- Azerb. J.oncology, 2004, N.1, p.138-139; 21. Favalli C. - In: 3-rd Int.Symp.Combination Therapies. Houston, 1993, p.97; 22. Garaci E., Milanese G., Vella S. et al. - Antiviral Therapy, 1998, v.3, p.103-111; 23. Garaci E., Rocchi G., Perroni L. et al. - In: Abstr. 2-nd Int. Symp. Combination Therapies; 1992; Sicily, Italy. 24. Gerin J., Korba B., Cote P. - In: Innovations in Antiviral Development and the Detection of Virus Infection. Ed. T.Block. Philadelphia: Jefferson Med., 1992, p.121-123; 25. Goldstein A. et al. - Proc. Natl. Acad. Sci.USA., 1977, v.74, p.725; 26. Gravenstein S., Ershler W., Drumaskin S. et al. - Gerontologist, 1986, v.26, p.150; 27. Kadyrova A., Ganidova N. - Azerb. J. oncology, 2004, N.1, p.161; 28. Knutsen A., Freeman J., Mueller K. et al. - Int. Immunopharmacol., 1999, N.21, p.15-21; 29. Kozziel M. - Sem. Liv. Dis., 1999, v.19, p.157-169; 30. Lau G., Yuen S., Kwok A. et al. - Gastroenterology, 1999, v.116, p.339; 31. Leung Y., So T. - Hepatology, 1998, v.28, p.216; 32. Li Z. - Int. Oncology Conf. Shanghai, 2001, p.128; 33. Liaw W. - J.Gastroenterol., Hepatol, 2002, v.17, p.406-408; 34. Lopez M., Carpano S., Cavaliere R. et al.- Ann. Oncol., 1994, v.5, p.741-746; 35. Lopez M., Di Lauro L., Vici P. et al. - In: 3-rd Int. Symp. Combination Therapies., Houston, 1993, p.57; 36. Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Akmedbeili K.- In: Abstr. VI Euroasian Congr. gastroenterologist. Baku, 2003, p.54; 37. Morton D., Economou J. - In: Cancer Treatment. Ed. C.Haskell. 3-rd ed. Philadelphia: Saunders Company, 1990, p.102-119; 38. Palamara A. et al. - In: Abstr.6th Int. Expert Forum Immunother. and Gene Therapy; 1998; Florence, 1998, p.10; 39. Rasi G., Terzoli E., Illo F. et al. - Melanoma Res., 2000,v.10, p.189-192; 40. Rasi G., Mutchnick M., Di Virgilio D. et al. - Viral Hepatitis, 1996, v.3, p.191-196; 41. Ravagnan G., Falchetti R., Di Francesco P. et al. - In: Abstr.2-nd Int. Symp.Combination Therapies. Sicily, Italy, 1992; 42. Salvati F., Rasi G., Portalone L. et al.- Anticancer Res.,1996, v.16, p.1001-1004; 43. Schulof R., Lloyd M., Cleary P. et al. - J. Biol. Response Modifiers, 1985, v.5, p.147-158; 44. Shen S., Josselson J., McRoy C. et al.- Hepatology, 1987, v.7, p.1120; 45. Shen S., Corteza Q., Josselson J. et al. - In: Biomedical Advances in Aging. Ed. A.Goldstein. NY: Plenum Press, 1990, p.523-530; 46. Sherman K, Sherman S. - In: Therapies for Viral Hepatitis. Eds. R.Schinazi et al. London: Int. Med. Press, 1998, p.379-383; 47. Sherman K., Sjoqren M., Creager R.- Hepatology, 1998, v.27, p.1128-1135; 48. Stefanini F., Foschi F., Castelli E. et al.- Hepotogastroenterology, 1998, v.45, p.209-215; 49. Suoglu D, Elkabes B, Sokucu S, Saner G. - Gut, 2001, v.49S, abs.1639; 50. Wara D., Goldstein A. - New Engl.J. Med., 1975, v.292, p.70.

**SUMMARY**

**Zadaxin - new perspectives intreatment of viral and oncologic diseases M.Mamedov, A.Kadyrova**

*The authors analyzed literature devoted clinical application zadaxin (tymosin-alpha 1) in therapy of viral hepatitis B and C, infection caused by human immunodeficiency virus and several malignant tumors. Besides data demonstrated the ability of zadaxin to increse immunogenity of vaccines at immunocompromized and old persons.*

Поступила 14.04.2004

## К патогенезу ренальной остеодистрофии

Х. И. Исмаилов, Ч. М. Ахмедова  
Медицинский центр "MedService", г. Баку

Почки играют важную роль в поддержании гомеостаза кальция (Ca) и фосфора (P). Потребление Ca с пищей составляет в среднем 1000 мг/сут. из которых в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) абсорбируется 200-400 мг. Поскольку элиминация Ca из организма осуществляется главным образом с мочой, у взрослого человека без дефицита Ca не менее 200 мг элемента должно экскретироваться почками.

В сыворотке Ca представлен тремя фракциями: 40% от общего количества связано с белком, 10% - с цитратом, бикарбонатом и фосфатом, а 50% приходится на свободную фракцию, обладающую наибольшей биологической активностью. 95-97,5% профильтрованного количества реабсорбируется преимущественно в проксимальных канальцах (70%) и восходящем колоне петли Генле (20%).

Ежедневно 60% из 800-1500 мг потребляемого фосфора абсорбируется в кишечнике и такое же количество должно экскретироваться почками. Только небольшая часть фосфора сыворотки связана с белком, и практически он почти полностью фильтруется в клубочках и на 80% реабсорбируется в проксимальных канальцах. 10% всасывается в дистальных канальцах и только 10% профильтрованного количества экскретируется с мочой. (1). Реабсорбция фосфата носит насыщаемый характер, пока не исчерпывается мощность транспортной системы, но уменьшается при повышении его уровня в сыворотке. Первое соответствует максимальной реабсорбции фосфата (TmP). Излишек профильтрованного фосфата экскретируется с мочой, а при значениях ниже порогового выделение фосфата снижается. Отношение TmP/КФ используется в качестве показателя активности тубулярной реабсорбции фосфата (20).

Основными депо фосфата в организме, как и кальция, является скелет и только 10% находится в мягких тканях (1).

В норме основными регуляторами фосфорно-кальциевого обмена являются паратгормон (ПТГ), кальцитонин (КТ) и витамин D.

Влияя на почки, скелет и всасывание Ca в кишечнике, ПТГ обеспечивает постоянство концентрации ионизированного Ca во внеклеточной жидкости (ВКЖ) (29).

В противоположность ПТГ кальцитонин снижает концентрацию Ca в сыворотке и ВКЖ, предотвращая гиперкальциемию, уменьшает количество и активность остеокластов костной ткани

и ингибирует остеоцидный остеолит, индуцируемый ПТГ.

Активный метаболит витамина D<sub>3</sub>, синтезируемый в проксимальных извитых канальцах почек (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), увеличивает абсорбцию Ca в кишечнике и его мобилизацию из костной ткани, т.е. предупреждает гипокальциемию, при достаточной выраженности которой наблюдается тетания, и обеспечивает минерализацию скелета.

При хронической почечной недостаточности (ХПН) нарушаются все звенья регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Уже на ранних стадиях ХПН уменьшается фильтрационный заряд фосфата, однако благодаря увеличению продукции ПТГ снижается TmP, и отчетливая гиперфосфатемия развивается только при падении клубочковой фильтрации менее 20-25 мл/мин, когда высокий уровень ПТГ в сыворотке не способен обеспечить достаточное выведение фосфата (17).

Гиперфосфатемия реципрокно снижает в крови концентрацию ионизированного Ca, и совместный эффект гиперфосфатемии и гипокальциемии стимулирует секрецию ПТГ. Гиперсекреция ПТГ при уремии реализуется двумя путями: усилением продукции гормона отдельными клетками, подвергшимися гипертрофии, и увеличением на 20-50% числа секретирующих клеток (гиперплазия).

В каждой отдельной клетке парашитовидной железы (ПЖЖ) 3 фактора ответственны за гиперсекрецию ПТГ: низкий уровень кальцитриола, который стимулирует транскрипцию препро-ПТГ, низкий уровень Ca и высокое содержание фосфата в сыворотке. Оба последних фактора индуцируют экспрессию генов ПТГ. Снижение кальцитриола уменьшает также число специфических кальцитриоловых рецепторов, активация которых предупреждает гиперплазию ПЖЖ.

Центральным звеном гомеостатической регуляции Ca являются ПЖЖ, продуцирующие ПТГ, но и Ca регулирует функцию ПЖЖ, воздействуя через Ca-чувствительные рецепторы, принадлежащие семейству G-протеинсвязанных рецепторов, по распространенному принципу обратной связи: гиперкальциемия подавляет синтез ПТГ, а гипокальциемия, наоборот, способствует секреции гормона (2). Гиперплазированные клетки ПЖЖ менее чувствительны к ингибирующему влиянию Ca на секрецию ПТГ, вследствие чего для полумаксимальной ингибиции секреции ПТГ у больных уремией требуется более высокий

Таблица 1.

Степень ВГПТ	Концентрация ИПТГ
Начальные проявления	65-200 пг/мл
Умеренный	200-600 пг/мл
Выраженный	600-1200 пг/мл
Тяжелый	>1200 пг/мл

Norris K. Nephrol. exchange, 1996, v.6, p.5-11

уровень Са в сыворотке, чем у здоровых, что демонстрирует важность Са-чувствительных рецепторов в контроле клеточной пролиферации ПЩЖ (29).

В свою очередь, дефицит кальцитриола развивается не только из-за недостаточной его продукции клетками проксимальных канальцев сморщенных почек, но и вследствие снижения под влиянием гиперфосфатемии активности 1-гидроксилазы, конверсирующей 25(OH)D<sub>3</sub> в 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (23).

Под влиянием секретируемого в избытке ПТГ в костях образуются полости резорбции, выполненные неорганизованным остеондом, количество которого увеличивается по мере снижения клубочковой фильтрации (КФ) до 40 мл/мин и менее. Увеличение числа осетокластов наблюдается даже при незначительном снижении КФ (<70 мл/мин) на фоне весьма умеренного повышения ПТГ сыворотки, хотя в целом поверхность остеокластической резорбции тесно коррелирует с уровнем ПТГ в сыворотке. ПТГ, как и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, активируют остеокласты, резорбирующие кость поверхностно (пятнистая резорбция) или в глубине костной ткани (лакунарная резорбция). Резорбтивные полости заполняются остеобластами, однако синтезируемый ими коллаген располагается не параллельно поверхности трабекул, а повторяет очертание полости (эндостальный фиброз). Нарушается ламеллярная структура матрикса кости, что в конечном итоге приводит к образованию неупорядоченной кости (woven bone) и неупорядоченного остеоида (woven osteoid) (4).

Последний может избыточно минерализоваться и в отсутствие метаболитов витамина D<sub>3</sub>,

что объясняет парадоксальный факт обнаружения у больных с выраженной ренальной остеодистрофией нормального содержания общего кальция тела (25).

Степень гиперплазии ПЩЖ не только обуславливает методы (хирургические, лекарственные) коррекции у больных уреимией вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), но и предопределяет механизмы туморогенеза, который является прямым показанием к хирургическому вмешательству (25).

Клинический опыт свидетельствует, что при увеличении диаметра ПЩЖ более 0,5 см возможности лекарственного подавления активности ПЩЖ ограничены.

Умеренный и выраженный ВГПТ являются метаболически активным вариантом (I тип) ренальной остеодистрофии (РОД). Катаболический вариант РОД (II тип) представлен остеомалацией и адинамическим заболеванием скелета. Смешанная форма РОД (III тип) является сочетанием гиперпаратиреоза и остеомалации.

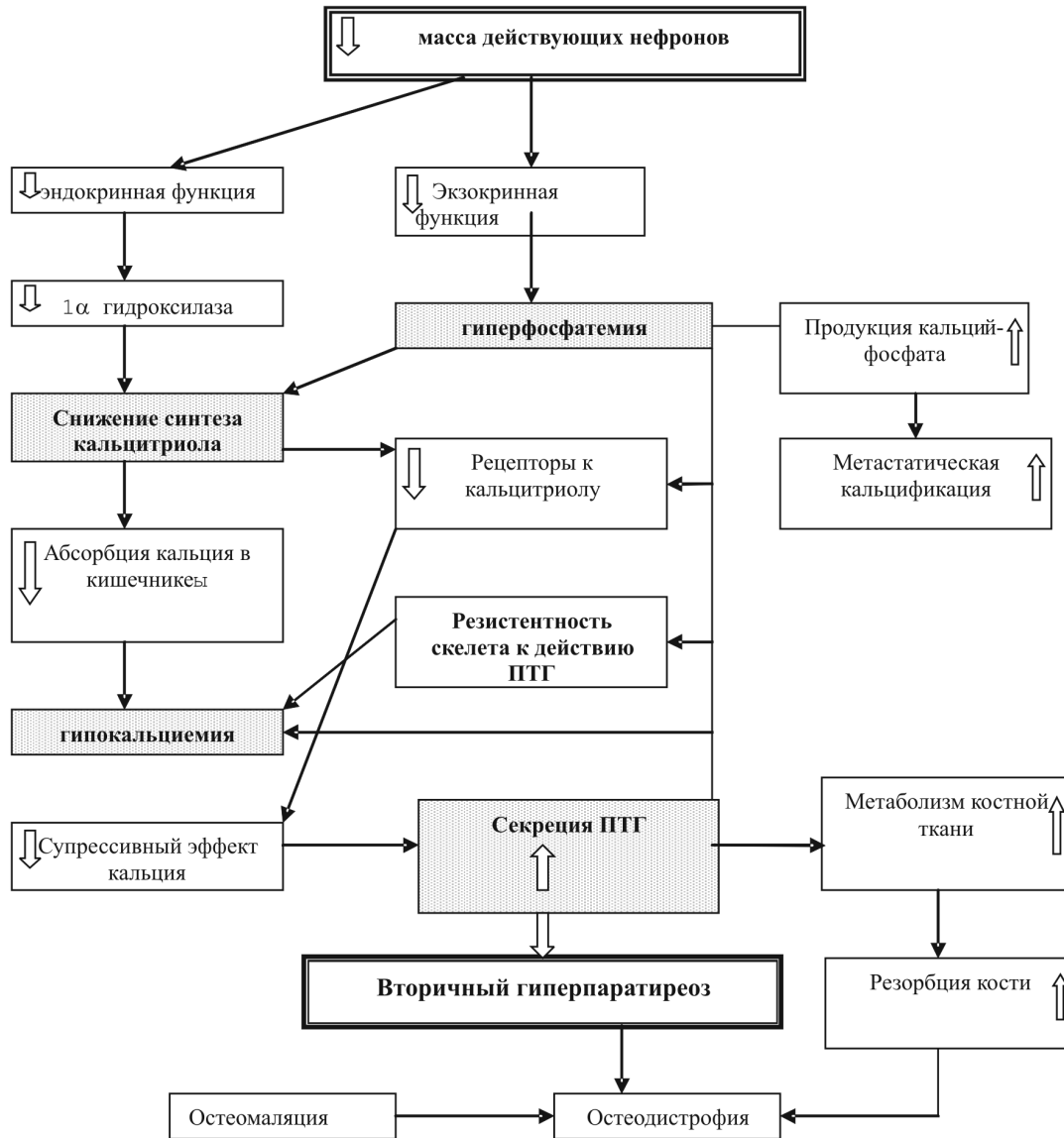
Максимальной выраженности ВГПТ достигает у больных, длительно находящихся на гемодиализе (ГД), в то время, как первые признаки остеомалации появляются уже на ранних стадиях ХПН и достигают клинической выраженности при прогрессивном ее течении. Основным проявлением остеомалации служит задержка минерализации остеоида.

Во время гемодиализа дополнительное неблагоприятное влияние на скелет оказывает аккумуляция в организме больных алюминия. Последний попадает в организм при приеме содержащих алюминий препаратов, назначаемых больным для контроля гиперфосфатемии, некоторых парентерально применяемых растворов. Также использование для приготовления диализирующего раствора неочищенной от алюминия воды является основной причиной алюминиевой интоксикации у больных на ГД. Усиливают всасывание алюминия соединения цитрата путем повышения растворимости Al и парацеллюлярного пути абсорбции (6).

Таблица 2. Дифференциальная диагностика различных форм уреимической остеодистрофии

ПРИЗНАКИ	Уреимическая остеодистрофия		
	Гиперпаратиреоз	Апластическая ОД	Алюминиевая ОД
ПТГ крови	резко повышен	нормален	повышен, нормален
ЩФ крови	повышена	нормальна	нормальна
ОСТЕОКАЛЬЦИН КРОВИ	повышен	нормален	нормален
Алюминий крови	нормален	нормален	повышен
ДФА(дефероксамин) тест	отрицательный	отрицательный	положительный
БИОПСИЯ:	фиброзный остеид	остеомалация	остеомалация
резорбция	усилена	снижена	снижена
обмен	ускорен	замедлен	не изменен
площадь минерализации	увеличена	резко снижена	снижена
синтез остеоида	ускорен	резко снижен	снижен
депозиты Al	не выявляются	не выявляются	выражены

А.Ю.Николаев, Ю.С.Милованов "Лечение почечной недостаточности" "Эндокринные осложнения на ГД", с.271



**Рис. Патогенез вторичного гиперпаратиреоза и ренальной остеодистрофии при хронической почечной недостаточности**

Гистологически у больных с поражением скелета вследствие интоксикации АТ отложения последнего обнаруживаются вдоль уменьшенного в размерах фронта минерализации остеоида, препятствуя отложению солей кальция в остеоид. Костная ткань выглядит неактивной, что свидетельствует о резком замедлении процессов ремоделирования (22).

Основными клиническими симптомами РОД являются боль в костях и мышечная слабость. При преобладании остеомалации недостаточное обызвествление большой массы остеоида ведет к размягчению костей, развитию деформаций и патологических переломов. У лиц молодого возраста при остеомалации замедляется рост, развиваются кифоз, кифосколиоз, деформация костей таза и конечностей. У взрослых деформации костей встречаются реже, но более выражен болевой синдром.

При рентгенологическом исследовании у детей и подростков отмечается расширение метаэпифизарной зоны провизорной кальцификации, наиболее заметное в области интенсивного роста. Типичными для остеомалации являются зоны Лоозера - симметричные участки просветления кости, локализующиеся в местах максимальной механической нагрузки - в лонных и седалищных костях и т.д.

Наиболее ранним рентгенологическим признаком ренального гиперпаратиреоза считают субпериостальные эрозии, развивающиеся на лучевой стороне средней фаланги II и III пальцев правой руки.

При остеосклерозе первоначально отмечается утолщение отдельных трабекул, но в дальнейшем границы отдельных трабекул сливаются, образуя рентгенологически плотную однородную поверхность. В позвоночнике уплотненные

участки верхней и нижней поверхностей каждого позвонка, чередующиеся с разреженными участками в телах позвонков, создают своеобразную картину "полосатого" позвоночного столба.

При вторичном гиперпаратиреозе чаще, чем при остеомалации, наблюдаются отложения фосфорно-кислых солей Са в мягких тканях, в различных органах, стенках сосудов. Предрасполагают к выпадению солей увеличение содержания фосфора, когда произведение концентраций Са х Р в сыворотке крови превышает 70, а также гипермагниемия, алкалоз, развивающиеся во время ГД, локальное повреждение тканей (14).

В периферических сосудах кальцификаты обнаруживаются преимущественно в медиальной оболочке в отличие от атеросклеротических изменений, локализующихся в интимае. Отложение фосфорно-кальциевых солей в коже вызывают сильнейший зуд, который исчезает только после паратиреоидэктомии. Депозиты солей Са в конъюнктиве и роговице на фоне сопутствующего воспаления обуславливают появление "красных глаз". Отложение солей Са около суставов может вызывать ограничение их подвижности. Чаще всего кальциевые депозиты обнаруживаются вокруг суставов фаланг, предплечья, в области лопаток, локте. Помимо фосфорно-кислых солей Са, в околоуставных тканях могут откладываться кристаллы мочевой кислоты (вторичная подагра) и пирофосфата Са (псевдоподагра), что сочетается с хондрокальцинозом.

Надежным диагностическим критерием ВГПТ является повышение в сыворотке концентрации ПТГ, интактной его молекулы (иПТГ), в то время как определение СООН-терминального фрагмента не имеет большого значения, поскольку его клиренс у больных с нарушенной функцией почек снижается. Об усилении метаболизма костной ткани свидетельствует повышение в сыворотке активности щелочной фосфатазы (ЩФ). При оценке уровня общей ЩФ необходимо учитывать патологию других органов (печень, кишечник), которые также являются местом ее образования. В последнее время появилась возможность определять содержание в плазме костного изоэнзима ЩФ, вырабатываемого только в костной ткани. На сегодняшний день костный изоэнзим ЩФ является лучшим маркером костеобразования у пациентов с ХПН или после пересадки почки.

Биопсия кости является "золотым стандартом" при определении типа почечной остеодистрофии. При гиперпаратиреозе образование и разрушение кости ускорены. Как следствие, увеличено число остеобластов и остеокластов. Другая характерная черта - усиленный фиброз костного мозга, увеличение количества неминерализованного остеоида (16).

Предупреждение и лечение различных

форм поражения скелета при уремии остается далеко не решенной проблемой.

Уже на ранних стадиях ХПН (СКФ от 65 до 55 мл/мин), несмотря на нормальное содержание общего Са и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в крови, уровень ионизированного Са снижен, что стимулирует секрецию ПТГ, усугубляемую гиперфосфатемией. Поэтому контроль гиперфосфатемии в этих условиях не только тормозит секрецию ПТГ, но реципрокно увеличивает Са сыворотки за счет улучшения его всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Помимо ограничения поступления фосфата с пищей (надо отметить, что диета является важным условием в коррекции гиперфосфатемии), больным, как правило, назначают различные препараты, связывающие фосфаты в кишечнике, препятствуя их абсорбции. К таким веществам относятся: соли алюминия, соли кальция (алгинат, ацетат, карбонат, цитрат), карбонат и гидроокись магния, а также Севеламер (Rena-Gel) - новый препарат для связывания фосфата, который не содержит кальция и алюминия. Представляет собой катионный полимер, связывающий фосфор в кишечнике за счет ионного обмена и гидрогенного связывания (26, 5). Гленн Чертов и его рабочая группа в рандомизированных исследованиях отмечают, что Севеламер уменьшает прогрессию кальциноза коронарных артерий и аорты у больных на программном ГД.

Понятно, что применение солей А1 из-за возможного их накопления в организме больных нежелательно. Са цитрат способен усиливать абсорбцию А1 в ЖКТ, прием солей магния нередко осложняется диареей и гипермагниемией, угнетающей минерализацию остеоида. Таким образом, для коррекции гиперфосфатемии чаще всего используются карбонат и ацетат Са (10).

В 1 г ацетата Са содержится 0,25 г элементарного Са, а в 1 г карбоната Са - 0,4 г ионизированного Са, однако в силу лучшей растворимости ацетата содержание фосфата сыворотки на одинаковую величину вызывают 1,5 г ацетата и 3,5 г карбоната Са, что позволяет потреблять заметно меньше Са ацетата без ущерба для окончательного результата. Это в свою очередь существенно уменьшает частоту гиперкальциемии, которая встречается у 61,5% больных на фоне приема Са карбоната и только у 15,1% пациентов, получающих Са ацетат (9).

Больным, находящимся на ГД, обычно рекомендуют повышенное потребление белка (1,35-1,5 г/кг/сут). Даже если в кишечнике всасывается только 50-55% потребляемого с продуктами фосфата, то ежедневно необходимо элиминировать 450-600 мг этого элемента. В ходе ГД обычно выводится 800 мг фосфата, что за неделю составляет 2,5 г. Увеличение времени диализа

за дает достоверное, но ограниченное преимущество. Обычно уровень фосфата быстро снижается во время диализа, и концентрационный градиент падает, задерживая удаление фосфата. Практически невозможно снизить потребление фосфора менее, чем 800 мг/сут или 5,6 г/нед. С учетом этих цифр вполне понятной становится необходимость использования фосфор-связывающих веществ. Фосфор-связывающие препараты способны абсорбировать не более 50% потребленного фосфора. Таким образом, ни одна из заместительных процедур фактически не обеспечивает должной элиминации фосфата. При стандартной белковой нагрузке и содержании Са в диализирующем растворе от 1,625 до 1,7 ммол/л фосфор-связывающие препараты показаны всем больным, находящимся на 3-разовом диализе или коротком 6-разовом диализе, в средней дозе 9-10 г/сут.

Если назначением препаратов Са и контролем гиперфосфатемии не удастся достичь нормализации фосфорно-кальциевого обмена, уместно добавление к терапии 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Во избежание перегрузки кальцием рекомендовано применение низкокальциевого диализата (1,25 ммол/л). Такая сочетанная терапия, по данным P.Fornier и соавт. (1986), улучшает состояние скелета.

У больных на ГД с умеренно выраженным ВГПТ используют более высокие дозы 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> - кальцитриола (0,5-1 мкг/сут.), подавляющие секрецию ПТГ, повышающие абсорбцию Са в кишечнике, восстанавливающие мышечную силу. Лечение обычно длится не менее 4-6 месяцев.

Вместо монотонного ежедневного приема препарата практикуют его пероральные пульсы (4 мкг дважды в неделю). Такой подход обеспечивает равноценную с ежедневным приемом супрессии продукции ПТГ. Внутривенное введение препарата (0,5-4 мкг 3 раза в нед) не влияет на всасывание Са в кишечнике, уменьшая тем самым эпизоды гиперкальциемии, а создаваемый высокий уровень препарата в крови вызывает более выраженное подавление (на 70%) секреции ПТГ (3, 8, 12, 16, 27).

Попытка лечения больных даже с тяжелыми формами ВГПТ должна проводиться максимально возможными дозами кальцитриола с тщательным контролем содержания в сыворотке Са, Р и, особенно, произведения Са x Р, которое не должно превышать 70 из-за опасности усиления метастатической кальцификации (7).

В настоящее время разработаны аналоги кальцитриола, сохраняющие способность к угнетению секреции ПТГ, в то же время обладающие менее выраженным гиперкальциемическим воздействием, поскольку слабо повышают всасывание Са в кишечнике (21, 25, 4).

Витамин D назначается больным с концент-

рацией в плазме 25(OH)D<sub>3</sub> более 20 пмоль/л, но менее 50 пмоль/л. Снижение концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> менее 50 пмоль/л выявляется у 60% больных с ХПН, и у больных с его концентрацией в крови около 20 пмоль/л возникает остеомаляция (2). 19-nor-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (perikalsitol, Zemplar) - в настоящее время этот препарат доступен в США во внутривенной форме. Обаячная доза в 3-4 раза превосходит дозы кальцитриола (3:1).

Другой аналог прекурсор витамина D<sub>2</sub> (dokserkalsiferol, Hektoral) - также эффективно подавляет секрецию ПТГ у ГД больных (19).

Кальцимитетики - препараты, напрямую воздействующие на кальциевые рецепторы клеток ПЩЖ и ингибирующие секрецию ПТГ, в настоящее время проходят апробацию. К таким препаратам относятся: R-568, NPSR-467, цинакальцет и др. (29).

При неэффективности внутривенной терапии кальцитриолом весьма вероятно выраженное увеличение паращитовидных желез, когда секреция ПТГ остается неподдаваемой, приходится прибегать к паратиреоидэктомии. Абсолютными показаниями к паратиреоидэктомии являются неуспех терапии, кожные некрозы из-за кальцификации мелких сосудов кожи, нестерпимый кожный зуд. Для подавления гиперсекреции ПТГ иногда бывает достаточным введение под УЗ-контролем этанола или других склерозирующих веществ в ткань железы (15, 11).

В настоящее время обычно прибегают к тотальной паратиреоидэктомии, подсаживая удаленную железу или ее часть на предплечье или в m.sternocleidomastoideus, однако частота рецидивов ВГПТ и в этом случае остается достаточно высокой (13, 18, 24).

Резюмируя вышеизложенное, надо отметить, что ВГПТ является причиной повышенной смертности у больных с ХПН. ПТГ, являясь уремическим токсином, вызывает ряд осложнений, включая почечную остео дистрофию, изменения в структуре и функциях сердца, приводит к высокой летальности от сердечно-сосудистой патологии. ВГПТ также может явиться причиной ЭПО-резистентной анемии и изменений иммунного статуса. Традиционные методы лечения, включая диету с низким содержанием фосфора, введение витамина D и его аналогов, а также тотальную паратиреоидэктомию, не дают желаемого эффекта в подавлении секреции ПТГ и нормализации С x Р (30). Однако, мониторинг фосфатемии у больных даже с незначительным снижением СКФ нормализует фосфорно-кальциевый обмен и предупреждает развитие вторичного гиперпаратиреоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен и почки. - Нефрология-руководство для врачей под редакцией Тареевой И.Е., 1992; 2. Волгина Г.В. - Нефрология и диализ, 2004, №2, с.116-124;

3. Andress D., Norris K., Coburn G. - N.Engl.J.Med., 1988, v.303, p.153-156; 4. Andress D., Norris K., Coburn G. et al. - N.Engl.J.Med., 1989, v.321, p.274-279; 5. Bleyer A.J. et al. - Am J Kidney Dis, 1999, v.33, p.694-701; 6. Barato G., D'Haese P., Pires C. et al. - Nephrol. Dial. Transpl., 1996, v.46, p.1124-1132; 7. Canella G., Bonucci E., Rolla D. et al. - Kidney int., 1988, v.34, p.368-375; 8. Dusso A., Lorez-Hilker S., Rapp N., Statopolsky E. - Kidney int., 1988, v.34, p.368-375; 9. Emmert M., Sirmon M.D., Kirkpatrick W.G. et al. - Am J Kidney Dis, 1991, v.17, p.544-550; 10. Fornier P., Moriniere Ph., Sebert G. et al. - Kidney int., 1986, v.29, p.114-119; 11. Fumihiko Koiwa, Takeshi Hasegawa, Ichiro Kojima, Terukumi ideura. - Nephrol.Dialys.Transplant., 2003, v.18, p.53-57; 12. Gallieni M., Broncaccio D., Padovese P. et al. - Kidney int., 1992, v.42, p.1191-1198; 13. Hamrl H., Steinmuller T., Stabell U. et al. - Miner. Elektrolyte Metal, 1991, v.17, p.250-260; 14. Janigan D.T. et al. - Am J Kidney Dis., 2000, v.35, p.588-97; 15. Kakuta T. et al. - Am J Kidney Dis., 1999 v.33, p.1091-1099; 16. Koskimies O., Ala-Houhala M. - Clin. Nephrol., 1996, v.46, p.71-72; 17. Lach F., Jordi B. - The kidney. Philadelphia, 2000, 2103 p.; 18. Lien D., Hirschowitz Sh., Skinner K., Zuckerbraun L. - Acta Cytol., 1998, v.42, p.1195-1198; 19. Martin K.S., Gonzales E.A., Gellus M. et al. - J Am soc Nephrol., 1998, p.1427-1432; 20. Miyamoto K., Tatsumi S., Segewa H. et al. - Nephrol. Dial. Transpl., 1999, v.14, p.73-75; 21. Norris K. - Nephrol.exchange, 1996, v.14, p.73-75; 22. Parry R., Plowman D.,

Delves H. et al. - Nephrol.Dial.Transpl., 1998, v.60, p.349-353; 23. Riegel W., Horl W., Heinland A. - Klin. Wsch., 1986, v.64, p.1291; 24. Rothmund M., Wagner P., Scharf C. - World. Surq, 1991, v.15, p.745-750; 25. Schafer K., Umlaut E., Herrath D. - Am.J.Kidney Dis., 1992, v.9, p.460-464; 26. Statopolsky E.A., Burke S.K., Dillon M.A. - Kidney int., 1999, v.55, p.299-307; 27. Slatopolsky E., Weerts C., Thielan G. et al. - J Clin.invest., 1984, v.74, p.2136-2143; 28. Tominaga Y. - Nephrol. Dial. Transplant., 1999, v.14, p.63-65; 29. Tilman B. - Nephrol. Dialys. Transp., 2004, v.19, p.20-25; 30. Walter H. - Nephrol. Dial. Transplant., v.19, p.3-6.

#### **SUMMARY**

#### ***Concerning pathogenesis of renal osteodystrophy H.Ismailov, Ch.Ahmedova***

*The review contained basic information demonstrated main metabolic mechanisms of renal osteodystrophy pathogenesis and its diagnostics. Besides the authors discussed possibility of usage several drugs for therapy of renal osteodystrophy and its complications.*

Поступила 05.05.2004

---

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## Половые гормоны и их рецепторы в первичных опухолях костей

Ч. М. Касумов

Онкологический научный центр, г. Баку

Внедрение в клиническую практику новых методов оценки функционального состояния эндокринной системы больных позволило расширить наши представления о механизмах действия стероидных гормонов и изменить взгляды на проблему гормоночувствительности опухолей. Многолетние исследования показали, что оценка гормоночувствительности ряда опухолей (молочной железы, матки, простаты), являющихся мишенями для половых гормонов, по результатам количественного определения рецепторов половых гормонов (ПГ) оказалась достаточно плодотворной.

Как известно, первичные злокачественные опухоли (ЗО) костей объединяют группу различных морфологических вариантов сарком, основными из которых являются остеогенная саркома (ОС), хондросаркома и опухоль Юинга (ОЮ) (25), отличающиеся низкой эффективностью комбинированных методов терапии (20, 23, 24).

За минувшие десятилетия получены неопровержимые доказательства непосредственного участия ПГ в развитии костной системы, хотя многие детали воздействия ПГ на костную ткань все еще остаются неясными. Одним из таких не до конца решенных вопросов является роль ПГ в патогенезе опухолей человека.

Учитывая это обстоятельство, мы предприняли настоящее исследование, посвященное сравнительному изучению гормонального статуса, частоты обнаружения и уровней рецепторов ПГ в опухолях больных разного возраста и пола с различными морфологическими вариантами опухолей костей, с учетом уровней половых и белковых гормонов, а также выяснению роли исследуемых показателей в оценке чувствительности опухоли к химиотерапии, в клиническом течении и прогнозе заболевания.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В ходе выполнения исследования были обследованы находившиеся в Онкологическом научном центре им.Н.Н.Блохина РАМН в период 1983-1995 гг. 570 больных с клинкорентгенологическим и морфологически подтвержденным диагнозом, из которых у 484 имелись

злокачественные опухоли (ЗО), у 79 - доброкачественные опухоли (ДО) костей и у 7 - опухолеподобные поражения костей. Контрольная группа включала 85 лиц мужского и 65 лиц женского пола в возрасте от 10 до 66 лет.

Гормоны (тестостерон, эстрадиол, соматотропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и лактотропный гормоны) в сыворотке крови больных определяли до лечения и в динамике в течении 1-2 лет наблюдения за пациентами. Концентрации всех гормонов и глобулина связывающий половые стероиды (ГСПС) в сыворотке крови больных определяли радиоиммунологическим методом, используя коммерческие наборы реактивов фирм "Sorin" (Франция), "Amersham" (Англия), "Farnos Diagnostica" (Финляндия) и "Byk-Mallinckrodt" (Германия).

Для расчета свободных фракций андрогенов и эстрогенов в сыворотке крови использовали предложенное W.Bartsch (1980) уравнение, а их уровень выражали в форме индексов свободных андрогенов (ИСА) и эстрогенов (ИСЭ) в сыворотке крови, определенных по методу M.Wheeler (1985) и G.Carter et al. (1983).

Содержание цитоплазматических рецепторов андрогенов (РА) и эстрогенов (РЭ) определяли по связывающей способности цитоплазматических белков-рецепторов по отношению к (3H) ДГТ или (3H) R1881 и (3H) Э2 в цитозольной фракции опухолей модифицированным методом, основанным на осаждении РА и РЭ сульфатом протамина (1).

Математический анализ результатов исследований осуществлялся традиционным методом вариационной статистики для малых выборок с помощью компьютерной программы.

При клинической оценке выраженности вторичных половых признаков у подростков женского пола использована методика, включавшая обследование молочных желез, стадии оволосения, менструальной функции, и каждому признаку присваивался свой коэффициент в базах при оценке половой сферы (13).

Клиническую оценку оволосения по мужскому типу осуществляли методом определения распространенности и выраженности оволосения по 3 степеням (22) и методом D.Ferriman, J.Galway (1961), когда избыточное оволосение количественно оценивалось в 4-х бальной системе на 11 "гормонозависимых" областях тела. Биологический



*Возраст подростков мужского пола клинически оценивали по методике с использованием степени выраженности оволосения специфических областей тела (21), а оценку степени задержки полового развития подростков проводили по известной методике (18). Фактическую и надлежащую массу тела клинически оценивали с учетом возраста, роста и типа телосложения обследуемых больных и контрольных групп (19).*

*Применяемые методы лечения использовались с учетом ее гистологического строения, характера роста опухоли, локализации, распространенности опухолевого процесса, общего состояния больного. Основным методом лечения больных ДО костей являлось хирургическое вмешательство.*

*Для лечения больных ЗО костей применяли чистую хирургическую метод при паростальной ОС, фиброгистиоцитарных опухолях, хондросаркоме I-III степени анаплазии.*

*Лекарственную терапию в пред- и послеоперационном периодах в комбинации с радикальным хирургическим вмешательством или лучевой терапией (ЛТ) применяли у больных ОС, дедифференцированной хондросаркомой. Больным с ОЮ проводилась ЛТ на всю пораженную опухолью кость в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ) и последующими ежемесячными курсами адъювантной ПХТ, разработанными или усовершенствованными сотрудниками клиники общей онкологии ОНЦ РАМН.*

*С учетом общего состояния больного и степени распространенности опухолевого процесса химио- или химиолучевое лечение в предоперационном периоде получали только больные типичной ОС, локализованной в длинных трубчатых костях нижних конечностей. Одна из апробированных схем предоперационного химио-лучевого лечения состояла из внутриаптериального введения адриамицина в течение 3 суток из расчета 30 мг/м<sup>2</sup>, и по окончании инфузии проводилась ЛТ на всю кость, пораженную опухолью, (СД 20 Гр) в течение 12-14 дней. В конце 3-й недели от начала лечения больным проводилось хирургическое удаление опухоли: либо ампутация конечности, либо сегментарная резекция дистального отдела бедренной или проксимального отдела большеберцовой костей с эндопротезированием коленного сустава. При другой схеме проводилась внутриаптериальная инфузия препаратов платины (платидиам, цисплатин, платин); в зависимости от переносимости препаратов проводилось от 1 до 3 курсов, после чего опухоль удалялась. Больные получали различное число курсов препаратов платины и, соответственно, различные суммарные дозы препаратов - от 130 до 750 мг.*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Из 484 больных в 51,2% случаев была обнаружена типичная ОС, которая выявлялась более, чем в 2 раза чаще у мужчин, по сравнению с женщинами. Отличительной особенностью группы больных ОЮ было то, что 86,5% из них составили подростки (12, 14).

Среди 484 пациентов со ЗО костей 75,2% были в возрасте до 30 лет. В группе пациентов с ДО костей у 73,4% имелась гигантоклеточная опухоль, которая чаще обнаруживалась у жен-

щин в возрасте 2-го и 3-го десятилетий жизни (60,3%) (3).

Обнаруженная нами дифференциация заболеваний костной системы позволяет предположить наличие связи между этой патологией и функциональным состоянием системы гипоталамус-гипофиз-гонады (4, 15, 16, 17, 25). Во-первых, онтогенез связей гипоталамус-гипофиз-гонады связан с возрастными особенностями биосинтеза, секреции и изменений в крови как ПГ, так и гормонов гипофиза (16, 17). Во-вторых, чувствительность комплекса гипоталамус-гипофиз к воздействию ПГ в системе гипофиз-гонады характеризуется по "женскому" и по "мужскому" типу. Последнее в первую очередь обуславливает цикличность в секреции гонадотропных гормонов и половые циклы у женщин (5, 6, 7).

Как показали исследования, если с помощью лабораторных методов мы смогли выявить гиперандрогенемия примерно в 70,0% наблюдений среди лиц женского пола, больных ОС, то клинический анализ репродуктивной функции и объективные методы исследования подтвердили синдром гиперандрогенемии только примерно у половины из них.

В организме подростков и женщин, больных ОС, имеются нарушения гиперандрогенного характера у 54,5% обследованных: олигоменорея (5,9%); олигоменорея и гирсутизм 1-2 степени (5,9%); гипертрихоз (14,7%); гирсутизм 1 степени (10,3%); гирсутизм 2 степени (14,7%); привычные выкидыши и бесплодие (3,0%) (5, 6).

У лиц мужского пола, больных ОС, в 82,0% наблюдений нами было отмечено повышение фракции свободного тестостерона (Т), независимо от возраста больных и стадии полового развития. Следует также указать на обнаруженный нами факт значительного повышения свободного Т в сыворотке крови у больных ОС в период выявления метастазов в легких как у больных на фоне проводимой терапии, так и после определенного срока ее окончания, а также при одновременном выявлении первичного очага и метастазов в легких. Причем это увеличение не зависело от пола, возраста, фазы менструального цикла, вида проводимой химиотерапии. В этот период времени значительно снижалась концентрация ГСПС и повышалась фракция Т, связанного с альбумином, возрастал ИСА (8, 9, 10).

Изучение взаимосвязей между содержанием в крови ПГ и гормонов гипофиза, в первую очередь гонадотропных, дает возможность определить, имеются ли нарушения в системе обратных связей между гипоталамо-гипофизарным комплексом и гонадами у больных подростков. Анализ данных по концентрации в крови гонадотропных гормонов позволил нам выявить повышение концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови норморослых больных ОС по сравнению с контрольной группой. У норморос-

ных больных корреляция между уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и массой тела ( $r=0,8$ ;  $p>0,95$ ), а для здоровых подростков такой зависимости не найдено. Среди здоровых подростков обнаружена отрицательная корреляция между линейной длиной тела и концентрацией ЛГ в сыворотке крови ( $r=-0,75$ ;  $P>0,95$ ) в отличие от больных подростков (4, 7).

Нами обнаружено, что концентрация соматотропного гормона (СТГ) была достоверно выше в группе норморослых больных ОС по сравнению со здоровыми детьми, что согласуется с данными литературы о возможной повышенной секреции гипофизом СТГ у детей с опухолевыми заболеваниями костей (4, 5, 7, 25).

Наиболее выраженные различия в эндокринных показателях крови обнаружены нами в группе больных ОЮ в стадии генерализации опухолевого процесса. При генерализованной форме ОЮ обнаружено достоверное увеличение практически всех показателей, за исключением общего эстрадиола (Э2 - тенденция к повышению) и ГСПС, концентрация которого снизилась в крови этих больных. Наибольшее увеличение фракции свободного Т отмечено в группе больных с генерализованным опухолевым процессом (12, 14).

Исследование РА и РЭ проведено в 202 образцах ОС у больных в возрасте от 13 до 59 лет. 91 больному никакого лечения до определения в опухоли рецепторов ПГ не проводилось, 111 больных до определения в опухоли РА и РЭ получали предоперационную терапию по общепринятым схемам в отделении общей онкологии ОНЦ РАМН.

Нами на многочисленных примерах показано специфическое связывание дигидротестостерона (ДГТ) и Э2 в ЗО и ДО костей скелета, что является основным фактором доказательства рецепции этих гормонов. Более того, именно тот факт, что РА и РЭ были обнаружены нами не во всех опухолях и с определенной закономерностью, является, на наш взгляд, доказательством наличия механизмов зависимости опухоли кости от ПГ и указывают на сложность этих механизмов (2, 3, 9, 14, 15). На группе больных ОС представлялось возможным проследить, как влияют различные методы лечения на частоту выявления и уровни РА и РЭ в цитозольной фракции этих новообразований. Так, в 79,2% больных ОС обнаружены либо РА, либо РЭ, либо оба вида рецепторов, однако, частота выявления РА и РЭ не зависела от пола больных: рецепторы обнаруживались в опухолях у половины больных лиц мужского и женского пола. Отсутствие половой дифференцировки в частоте выявления рецепторов может указывать на следующее. Во-первых, не во всех опухолях РА и РЭ функционально активны. Во-вторых, поскольку гиперандрогения показана

нами для обоого пола больных, то, следовательно, именно этим может быть обусловлено отсутствие половой дифференцировки в количественной характеристике рецепторов в опухоли (25).

Необходимо отметить, что чаще в ОС больных пубертатного возраста определялись только РА, особенно среди подростков мужского пола (2, 17). Поскольку в пубертатном периоде у мальчиков происходит увеличение синтеза Т клетками Лейдига в тестикулах, а андрогены обладают способностью индуцировать биосинтез белков (анаболический эффект андрогенов), в том числе и собственных рецепторов в цитоплазме здоровых и опухолевых клеток, следовательно и частота их выявления в ОС может быть выше, хотя уровень "свободных" РА - ниже из-за высокой концентрации эндогенного ДГТ.

ОС больных, содержавшие РА в 66,7% метастазировали в легкие в первые 12 мес от начала лечения независимо от вида ПХТ, проводимой в послеоперационном периоде. Опухоли которые не содержали РА, в 1-й год метастазировали в легкие в 28,6% наблюдений. Для РЭ обнаружена обратная зависимость: наличие в типичных ОС РЭ являлось благоприятным прогностическим фактором. Эти опухоли в 74,3% наблюдений не метастазировали в первые 12 месяцев. И наоборот, больные, ОС которых не содержали РЭ, имели метастазы в 66,7% в первый год наблюдения. Наиболее неблагоприятным фактором в прогнозе ОС является наличие в опухоли только одного вида рецептора - РА. Более того, одновременное наличие РА и РЭ не улучшало прогноза заболевания. В то же время опухоли, которые содержали только РЭ, в 85,0% наблюдений не имели метастазов в легких в первый год наблюдения (8, 10).

У больных ОС, которым проводилась внутриа- артериальная инфузия адриамицина в сочетании с лучевой терапией, частота выявления РА была выше, чем РЭ. При этом с увеличением степени выраженности лечебного патоморфоза (III-IV степень) в опухоли реже определялись рецепторы ПГ. Этот факт, вероятно, может быть связан с гибелью большого количества саркоматозных клеток, содержащих рецепторы. Среди опухолей с 3-4 степенью лечебного патоморфоза были ОС, которые не содержали оба вида рецепторов в 30,3% по сравнению с 1-2 степенью (12,4%), а в опухолях 3-4 степени патоморфоза чаще встречались опухоли, содержащие только РЭ.

Из 65 больных ОС, получавших до операции адриамицин и ЛТ в послеоперационном периоде, с учетом степени выраженности лечебного патоморфоза опухоли 44,6% больным химиотерапия адриамицином была продолжена; 47,7% больным терапия изменена на ПХТ по схеме CAP.

Необходимо отметить, что 62,2% больных ОС, у которых метастазы в легких обнаружены в

первые два года от начала лечения, имели 1-2 степень лечебного патоморфоза опухоли.

Нам впервые удалось выявить специфические связывание андрогенов и эстрогенов в 3О и ДО костей скелета. Новообразования костной ткани примерно в 80% случаев сохраняют функциональную способность первичного звена механизма действия половых стероидов-рецепцию андрогенов и эстрогенов в цитозольной фракции опухолей. Это указывает на эндокринную зависимость новообразований костной системы (2, 3, 14, 15).

Результаты по определению РЭ и РА показали, что в опухолях костей человека присутствуют цитоплазматические рецепторы ПГ. Это позволяет, по нашему мнению, сделать несколько выводов. Во-первых, не обнаружено принципиальных отличий в содержании РА и РЭ в цитозоле опухолей костей у мужчин и женщин, независимо от типа опухоли. Во-вторых, ряд опухолей у мужчин имели некоторые возрастные особенности: как по содержанию рецепторов (уровни специфического связывания), так и по отсутствию в них РА в процентном отношении к общему числу опухолей в каждой возрастной группе больных мужчин. У больных ОС лиц мужского и женского пола в возрасте до 20 лет рецепторы андрогенов в опухоли встречаются два раза чаще, чем у больных старшего возраста, однако содержание рецепторов андрогенов в опухолях больных возраста до 20 лет ниже, чем рецепторов эстрогенов. Третий, наиболее важный, по нашему мнению, вывод - наличие в опухоли РА или РЭ может в ряде случаев являться прогностическим фактором в течении заболевания. Наличие в первичной ОС рецепторов андрогенов является неблагоприятным прогностическим фактором, который указывает на более короткий безметастатический период течения болезни (9, 10, 24).

Как было указано выше, гиперандрогенемия в организме больных остеогенной саркомой является важным фактором, обнаруженным нами. Она же обуславливает также наличие в опухоли РА. В связи с этим можно обсуждать проблему использования препаратов, влияющих на обмен (биосинтез, метаболизм) ПГ и, в первую очередь, андрогенов у этой категории больных при лечении (9, 11).

В то же время не следует исключать из исследования РЭ в таких опухолях, поскольку имеется определенная связь между содержанием РЭ в ОС у женщин и течением заболевания. Однако, в этих случаях, вероятно, оправданно использование препаратов, влияющих на биосинтез эстрогенов, например, ингибиторов ароматазы.

В настоящее время можно рекомендовать препараты, блокирующие синтез андрогенов на уровне эндокринных органов (тестикулы, яичники и кора надпочечников); использование агонистов ЛГ-РГ, влияющих на биосинтез и секрецию ЛГ в гипофизе, а также, возможно, влияющих на действие ЛГ на клетки гонад; использование синтетических антиандрогенов, которые конкурируют за связь РА с эндогенным стероидом в тканях-мишенях, в том числе и в опухолях.

нистов ЛГ-РГ, влияющих на биосинтез и секрецию ЛГ в гипофизе, а также, возможно, влияющих на действие ЛГ на клетки гонад; использование синтетических антиандрогенов, которые конкурируют за связь РА с эндогенным стероидом в тканях-мишенях, в том числе и в опухолях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярь В.Г., Миросердов Ю.В., Кушлинский Н.Е. - *Вопр. мед. химии*, 1984, N.1, с.122-126;
2. Касумов Ч.М. - *Азерб. Ж. онкологии*, 1996, N.1-2., с.19-21;
3. Касумов Ч.М. - *Азерб. Ж. онкологии*, 1996, N.1-2., с.55-57;
4. Касумов Ч.М., Кушлинский Н.Е. - *Азерб. мед. Ж.*, 1996, N.7-8, с.125-128;
5. Касумов Ч.М. - *Здоровье (Баку)*, 1996, N.10, с.4-7;
6. Касумов Ч.М. - *Здоровье (Баку)*, 1996, N.9, с.12-13;
7. Касумов Ч.М., Алиев Д.А., Кушлинский Н.Е. - *Азерб. мед. Ж.*, 1997, N.1, с.56-59;
8. Касумов Ч.М. - *Азерб. мед. Ж.*, 1997, N.2, с.52-55;
9. Касумов Ч.М. - *Vita Med.J.*, 2002, N.3-4, с.17-20;
10. Касумов Ч.М., Алиев Д.А., Кушлинский Н.Е. - В кн.: *Тезисы докл. 1-го Конгресса онкологов Закавказских Государств*. Тбилиси, 1998, с.96;
11. Касумов Ч.М., Алиев Д.А., Кушлинский Н.Е. - В кн.: *Тезисы докл. 2-го съезда онкологов стран СНГ*. Киев, с.795;
12. Касумов Ч.М. - В кн.: *Мат-лы 2-го Конгресса онкологов Закавказских Государств*. Баку, 2001, с.93;
13. Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А. *Гинекология детей и подростков*. М.: Медицина, 1988, с.295;
14. Костылева О.И., Кушлинский Н.Е., Касумов Ч.М. и др. - *Вестник ОНЦ РАМН*, 1997, N.2, с.28-31;
15. Кушлинский Н.Е., Касумов Ч.М. - В кн.: *Мат-лы 2-го Конгресса онкологов Закавказских Государств*. Баку, 2001, с.108;
16. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Касумов Ч.М. и др. - *Клиническая лабораторная диагностика*, 1997, N.5, с.35;
17. Кушлинский Н.Е., Дегтярь В.Г., Соловьев Ю.Н., Касумов Ч.М. - В кн.: *Тезисы докл. конференции "Эндокринные механизмы регуляции функций в норме и патологии"*. Новосибирск, 1997, с.87;
18. Скородок Л.М., Савченко О.Н. *Нарушения полового развития у мальчиков*. М.: Медицина, 1984, с.237;
19. Татонь Я. *Ожирение, патофизиология, диагностика, лечение*. Варшава: Польское медицинское издательство, 1981, с.363;
20. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амрасланов А.Т. и др. - *Тер.архив*, 1988, N.9, с.132-136;
21. Хохлов Н.Д. *Комплексная оценка биологического возраста подростков мужского пола*. Метод. рекомендации, 1983;
22. Baron J. *Hirsutyzm.-Endocrinol. polska*, 1973, v.24, p.413-427;
23. Dahlin D., Unni K. *Bone tumors: general aspects and data on 8542 cases*; 4-th ed. Springfield ILL., Thomas Ch.C, 1986.
24. Taylor W., Ivins J., Unni K. et al. - *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1989, v.81, p.21-30;
25. Trapaznikov N., Kushlinsky N., Kasumov C. - *Int. Islamic Med. J.*, 1996, N.3-4, p.41-46.

## SUMMARY

### *Sex hormones and its receptors in primary bone tumors* Ch.Kasumov

*The author analyzed the quantitation results of sex steroid hormones in the blood and its receptors in bone tissues in different malignant tumors.*

*It was no principal difference in concentration of androgen receptor (AR) and estrogen receptor (ER) in cytosole of tumor cells at males and females independetly of tumor types. Several tumors at males had some specifities in receptor levels. Osteogenic sarcoma at males and females in age till 20 had AR in two time more often in comparing with elder patients. Existing AR and ER in tumor in some cases may be prognostic factor. Presence at tumor AR is infavorable factor connected with shorter metastases free period of disease.*

Поступила 11.05.2003

# Классический вариант анапластической крупноклеточной лимфомы, иммуно-морфологическое исследование 48 случаев

Ш. Ш. Османов

Российский Онкологический Научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, г. Москва

Первичная системная анапластическая крупноклеточная лимфома составляет около 5% опухолей лимфоидной природы и наблюдается во всех возрастных группах, чаще у молодых людей и детей (4). Наряду с периферической лимфоаденопатией, не редка экстранодальная локализация опухоли (кожа, мягкие ткани). Как следует из названия, характерным для этой лимфомы являются крупные анаплазированные клетки. Однако, благодаря выраженному полиморфизму клеточных элементов, наличию реактивного клеточного компонента морфологический субстрат анапластической крупноклеточной лимфомы крайне гетерогенен. В последнее десятилетие появились сообщения о разнообразных морфологических проявлениях этой лимфомы: классический вариант (6), саркоматоидный (3), ходжкиноподобный (5), лимфогистиоцитарный (7, 8) и другие. В то же время, четкие морфологические критерии такой градации отсутствуют.

Диагностика анапластической крупноклеточной лимфомы осложняется тем, что при частичном поражении лимфоузлов опухолевые клетки локализуются в синусах, что вызывает необходимость дифференциальной диагностики с метастазами, прежде всего крупноклеточного рака и меланомы (2, 1).

Наличие в той или иной степени выраженного реактивного компонента наряду с возможным присутствием многоядерных опухолевых клеток, в частности, напоминающих клетки Рид-Штернберга, требует разграничения анапластической крупноклеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина. Перспективным в этом плане представляется иммуногистохимическое исследование протеина p80, возникающего в результате хромосомной аберрации t(2,5), (p23, q35). Имеются сообщения о высоком уровне экспрессии этого белка в клетках при анапластической крупноклеточной лимфоме и отсутствие экспрессии в опухолевых элементах при лимфоме Ходжкина (6).

Детальная морфофункциональная характеристика анапластической крупноклеточной лимфомы и дифференциальная диагностика с лимфомой Ходжкина, гистиоцитарной саркомой, метастазами крупноклеточных опухолей актуальна в связи с различным клиническим течением, разной лечебной тактикой и прогнозом опухоле-

вых заболеваний. Точный морфологический диагноз имеет большое значение для клинициста, определяющего лечебную тактику.

Целью настоящего исследования является разработка на основе светового и иммуногистохимического метода исследований морфофункциональных критериев диагностики классического варианта анапластической крупноклеточной лимфомы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Работа выполнена на текущем биопсийном, операционном и архивном материале РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период с 1990 по 2002 годы. В данную работу было включено 48 наблюдений классического варианта анапластической крупноклеточной лимфомы.

Классический вариант АКЛ был диагностирован на материале 39 лимфатических узлов, 3 случаев кожи, 3 фрагментов мягких тканей, в 3 случаях исследовали внутренние органы: желудок, яичко и щитовидную железу.

Материал обрабатывали с применением гистологического и иммуногистохимического методов.

## Гистологическое исследование.

На светооптическом уровне определяли характер роста (диффузный, нодулярный, дискретный, синусный), цитологические признаки (размер и форма опухолевых клеток) и реактивный компонент (гистиоциты, плазмоциты, мелкие лимфоциты). Фигуры митозов подсчитывали в 10 случайных полях зрения микроскопа при увеличении 400 (п.з.м.) в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Митотическую активность оценивали с указанием медианы, среднего значения и стандартного отклонения.

Для фенотипирования материала было проведено иммуногистохимическое исследование по стандартному методу. В иммуногистохимическом исследовании использовали широкую панель первичных антител. Для определения T-антигенной структуры - CD3, CD4, CD7, CD8 серия ICO (Медбиоспектр, Россия), CD45RO (Novocastra, Великобритания), для B-антигенной структуры - CD19, CD20 ("Сорбент", Россия), CD79a (Novocastra, Великобритания). Для дифференциальной диагностики были использованы общий лейкоцитарный антиген-CD45 (DAKO, USA), CD30 (Novocastra, Великобритания), p80 (Anaplastic Lymphoma Kinase: NCL-ALK, Novocastra, Великобритания).

Все данные заносились в разработанный нами кодификатор и проводился статистический анализ. Для сравнительной оценки различных групп использовали параметрические (T-тест, критерии Стюдента) и непараметрические (медианный

Таблица. Классический вариант АКЛ. Распределение больных по возрасту и полу

Возраст, годы	Мужчины	Женщины	Абс. в%
1-10	8	1	9 (18,8)
11-20	13	7	20 (41,7)
21-30	3	2	5 (10,4)
31-40	2	7	9 (18,6)
41-50	4	-	4 (8,3)
51-60	-	-	-
61-70	-	1	1 (2,1)
Всего	30 (62,5)	18 (37,5)	48 (100)

тест, Манна-Уитни, Крускала-Уолмиса) тесты. Достоверным считали различия при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Этот вариант составил самую большую группу - 48 (69%) больных. Возраст больных варьировал от 1,5 мес. до 70 лет (Таблица). Медиана и средний возраст больных, входящих в состав классического варианта АКЛ, составил 17,5 и  $21,8 \pm 14,6$  лет, соответственно. При этом варианте преобладали лица мужского пола (30 человек), количество лица женского пола было 18 (соотношение 1,6:1). 21 больной (43,8%) были в детском возрасте.

При этом варианте субстрат опухоли преимущественно состоял из крупных опухолевых клеток, величина которых в несколько раз превышала размер малого лимфоцита (приблизительно в 5 и более раз).

В 30 наблюдениях (76,9%) строение лимфатических узлов полностью было стёрто за счет инфильтрата из опухолевых клеток. Только в 9 случаях (23,1%) поражение лимфатических узлов носило частичный характер, отдельные фолликулы и паракортикальная зона была сохранена.

Рост опухолевых клеток в 30 случаях (76,9%) был диффузным с формированием широких полей. Из них в 16 наблюдениях (53,3%) опухолевые клетки также определялись в синусах лимфатических узлов.

В 6 наблюдениях (15,4%) опухолевые клетки преимущественно располагались дискретно. Из них в 2 случаях наблюдали частичное сохранение строения лимфатических узлов. Также была обнаружена инфильтрация опухолевыми клетками лимфатических фолликулов.

Изолированный внутрисинусный рост наблюдали в 3 случаях (7,7%). Опухолевые клетки находились в краевых, промежуточных и мозговых синусах. Синусы были расширены за счет опухолевого инфильтрата. При этом рисунок строения лимфатических узлов сохранялся. Расширенные синусы сдавливали строму лимфатического узла.

В 3 наблюдениях опухоль поражала кожу и лимфатические узлы (первично-системная АКЛ). Из них в 2 случаях наблюдался эпидермотропизм опухолевых клеток, в 3 - эпидермис был инфильтрирован реактивными клетками. При поражении мягких тканей опухолевые клетки также располагались диффузно. В трех случаях опухолевые разрастания наблюдались в следующих органах: в

яичке, щитовидной железе и желудке. Опухолевые клетки располагались диффузно, сдавливая железистые структуры, вызывая их атрофию.

Опухолевые клетки классического варианта АКЛ в 29 наблюдениях (60,4%) были в 5-6 раз крупнее малого лимфоцита.

В 17 случаях (35,4%) размеры опухолевых клеток варьировали: наблюдались крупные, средние, а также мелкие клетки. Количество крупных клеток преобладало. Почти во всех наблюдениях в незначительном количестве встречались гигантские клетки с широким ободком цитоплазмы. Эти клетки имели одно или несколько крупных, уродливых ядер с выраженными ядрышками. Размер гигантских клеток в несколько раз превышал размеры крупных опухолевых клеток.

Ядра опухолевых клеток в основном были крупные, располагались, как правило, в центре. В некоторых клетках вблизи ядра имелось просветление, которое соответствовало месту расположения аппарата Гольджи.

Во всех наблюдениях отмечался выраженный полиморфизм ядер. Последние были подковообразными, бобовидными, многолопастными, почкообразными, изрезанными и т.д. Опухолевый инфильтрат в 42 наблюдениях (87,5%) преимущественно был представлен одноядерными опухолевыми клетками. Среди них в небольшом количестве встречались многоядерные опухолевые клетки.

Ядерная мембрана в основном была утолщена и четко очерчена. Хроматин ядер был конденсированным и часто располагался преимущественно у ядерной мембраны, благодаря чему ядра выглядели светлыми. Ядра в основном содержали одно или несколько небольших ядрышек.

Ободок цитоплазмы опухолевых клеток был широким. При окраске гематоксилином и эозином цитоплазма опухолевых клеток в 14 наблюдениях (29,2%) была амфотильной, в 12 случаях (25,0%) цитоплазма выглядела оптически пустой. В 14 наблюдениях (29,3%) цитоплазма опухолевых клеток интенсивно окрашивалась эозином. Только в 8 случаях (16,7%) цитоплазма имела базофильную окраску.

Митотическая активность имела широкий диапазон, от 10 до 128 фигур деления, среднее количество составило  $49,1 \pm 32,1$ , медиана - 44,5 деления на 10 п.з.м. Эти цифры были выше в группе больных до 20 лет.

Реактивный компонент классического вари-

анта АКЛ чаще всего состоял из мелких лимфоидных, гистиоцитарных (макрофагальных), плазматических клеток. Редко встречались эозинофилы, нейтрофилы.

#### Иммунофенотипирование.

В 37 случаях классического варианта АКЛ было проведено ИГХ исследование. Из них в 25 случаях (67,7%) на мембране опухолевых клеток экспрессировался ОАА (CD45). В 17 случаях (46,0%) на мембране опухолевых клеток присутствовали Т-клеточные антигены (CD3, CD4, CD8, CD45RO). Во всех случаях В-клеточные антигены (CD20, CD19, CD79a) отсутствовали на опухолевых клетках.

Таким образом, в 20 наблюдениях (54,0%) опухолевые клетки не могли быть отнесены ни к Т-клеточному, ни к В-клеточному фенотипу. Мы рассматривали их как клетки с нулевым фенотипом. Во всех 37 случаях (100%) в опухолевых клетках была выявлена цитоплазматическая экспрессия CD30 (Ki-1). Во всех случаях классического варианта АКЛ (48 наблюдений) ставили ИГХ реакцию с антителами к р80. В 28 наблюдениях (58,3%) ИГХ реакция была положительная. В 20 случаях (41,7%) опухолевые клетки не экспрессировали антиген р80.

Итак, при анализе результатов ИГХ реакции на антиген р80, в случаях классического варианта АКЛ были выявлены две группы: р80-позитивная и р80-негативная. При сравнительном анализе этих двух групп оказалось, что они отличаются по ряду признаков. Так в р80-позитивной группе (28 наблюдений) строма опухоли в основном (82,2%) была нежная, без признаков склероза. В 3 наблюдениях (10,7%) отмечался слабо выраженный склероз - тонкие колагеновые волокна располагались среди опухолевых клеток. Только в 2 случаях (7,1%) наблюдали грубый фиброз в строме опухоли.

Напротив, в р80-негативной группе (20 случаев) в 10 наблюдениях (50%) в строме опухоли имелись очаги грубого фиброза вокруг сосудов и опухолевых клеток. В 3 случаях (15%) из 20 наблюдений р80-негативной группы разрастания колагеновых волокон были выражены слабо, а в 7 (35%) - не отмечены. В р80-позитивной группе в 22 случаях (78,6%) ядра опухолевых клеток имели небольшие ядрышки, в 6 наблюдениях (21%) в ядрах опухолевых клеток были отмечены крупные ядрышки.

В р80-негативной группе (20 наблюдений) ядра опухолевых клеток в 11 случаях (55%) имели одно или несколько крупных ядрышек. В 9 наблюдениях (45%) ядрышки были мелкими.

В р80-позитивной группе митотическая активность была высокая и варьировала в широком диапазоне, от 35 до 128 фигур деления. Медиана и среднее количество фигур митотического деления составили 59,0 и  $68,7 \pm 26,5$ , соответственно. Диапазон митотической активности в р80-негативной группе колебался от 10 до 66 фигур деления. Медиана и среднее количество митозов составили 16,0

и  $21,6 \pm 14,5$  деления, соответственно.

Экспрессия антигена р80 была более характерна для больных классического варианта АКЛ детского и молодого возраста. Медиана возраста больных составила 15,0. У этих же больных наблюдали высокую митотическую активность в опухоли. Медиана возраста больных при р80-негативных наблюдениях классического варианта АКЛ составила 25,5 лет.

Заключение: Несмотря на широкий диапазон возраста (от 1,5 месяцев до 70 лет), медиана возраста больных АКЛ была невысокая 17,5 лет. В этой группе 21 больной (43,8%) был в детском возрасте.

Установлено, что для классического варианта АКЛ характерны крупные опухолевые клетки с полиморфными ядрами.

Выявлено, что использование иммуногистохимического маркера р80 в дифференциальной диагностике АКЛ значительно повышает достоверность диагноза.

Установлены иммуноморфологические различия между р80-позитивной и р80-негативной группами классического варианта АКЛ. В р80-позитивной группе достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) медиана возраста больных, достоверно выше среднее количество фигур митозов ( $p < 0,001$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Павловская А.И., Пробатова Н.А., Смирнова Е.А., с соавт. Морфологическая проявления крупноклеточной анаплазированной Ki-1 (CD30)-позитивной лимфомы у детей. - Архив патологии, 2000, N.5, с.34-39;
2. Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н., Флейшман Е.Ф. Основные принципы и диагностические критерии "Пересмотра Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей". - Архив патологии, 1997, N.4, с.65-77;
3. Chan JK, Buchanan R., Fletcher C. Sarcomatoid variant of anaplastic large cell lymphoma. - Am J Surg Pathol., 1990, v.14, p.983;
4. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. et al. Conference Report: The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House. - J Clin Oncol, 1997, v.17, p.3835-3849;
5. Kinney M.C., Collins R.D., Greer J.P. et al. Small-cell-predominant variant of primary Ki-1 (CD30)+ T-cell lymphoma. - Am J Surg Pathol., 1993, v.17, p.859-68;
6. Nakamura S., Takagi N., Kojima M. et al. Clinicopathologic study of large cell anaplastic lymphoma (Ki-1-positive large cell lymphoma) among Japanese. - Cancer, 1991, v.68, p.118;
7. Pileri S., Falini B., Delsol G. et al. Lymphohistiocytic T-cell lymphoma (anaplastic large cell lymphoma CD30+/Ki-1+ with a high content of reactive histiocytes). - Histopathology, 1990, v.16, p.383-91;
8. Pileri S.A., Pulford K., Mori S. et al. Frequent Expression of the NPM-ALK Chimeric Fusion Protein in Anaplastic Large-Cell Lymphoma, Lymphohistiocytic Type. - Am. J. Pathol, 1997, v.150, p.1207-1211.

#### SUMMARY

**The common anaplastic large cell lymphoma, immunomorphological study in 48 cases**  
**Sh. Osmanov**

*We evaluated 48 cases of common large cell anaplastic lymphoma using morphological and immunological methods. Cells of this lymphoma are large and polymorphic. In 58,3% cases lymphoma cells are p80-positive, which is typical for translocation of NPM-ALK gene.*

Поступила 13.05.2003

# Иммунокорректирующее действие энтеросорбции в комплексе лечения при разлитом гнойном перитоните

Э. А. Алиева

НИИ Клинической Медицины им. акад. М.А.Топчибашева, г. Баку

В начале развития, течения и исхода гнойного процесса важная роль отводится иммунобиологической реактивности организма, изучению которой в последнее время уделяется все большее внимание.

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения разлитого гнойного перитонита в значительной степени определяются наличием у этих больных тяжелой токсемии, выраженной иммунодепрессией и развитием полиорганной недостаточности.

Исход инфекционного процесса при перитоните, в принципе, зависит от соотношения и состояния двух основных факторов: дозы и вирулентности микробного фактора и способности микроорганизма противостоять ему, определяемое состоянием его иммунобиологической реактивности (4).

Поэтому лечение разлитого гнойного перитонита все еще остается одной из актуальных проблем клинической хирургии.

В настоящее время широко изучают механизмы нарушения иммунного гомеостаза при перитоните (5).

По мере прогрессирования патологического процесса нарастает видовой и количественный состав патогенных микроорганизмов не только в брюшной полости, но и в просвете кишечника.

При этом на кишечную стенку оказывают воздействие эндогенные и экзогенные токсины микробных тел и продукты катаболизма, которые приводят к нарастанию интоксикационного синдрома, губительно действующее на иммунную систему

Исходя из этого цель нашего исследования заключалась в изучении эффективного иммунокорректирующего действия нового угольно-минерального адсорбента УМ-5, применяемой для энтеродетоксикации в комплексе лечения при разлитом гнойном перитоните.

Адсорбент УМ-5 отечественный, приготовлен в НИИ нефте-химических процессов Академии Наук Азербайджана (Патентное изобретение №2000, 02 от 12.2000 г.).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Эксперимент выполнен нами на 40 беспородных собаках весом 10-18 кг. Результаты иммунологических исследований основной группы (33-и собак) с дачей адсорбента

сравнивали с контрольной группой (7-и собак без дачи адсорбента).

Экспериментальный перитонит был создан путем аппендэктомии по методу Усикова Ф.Ф. Наркотизацию собак проводили путем внутривенного введения 5%-25 мг/кг тиопентала натрия. Лапаротомию осуществляли разрезом 10-12 см по средней линии живота.

Состояние иммунного статуса оценивали по результатам исследования клеточного и гуморального иммунитета, а также неспецифической резистентности организма.

Количественное определение Т-лимфоцитов, иммунорегуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов, теофиллин резистентные Т-хелперы, теофиллинчувствительные Т-супрессоры, розеткообразные нейтрофилы с эритроцитами барана и показатели фагоцитоза нейтрофилов с дрожжевыми клетками - по методу И.Д.Понякиной и соавт. (9). Активные розеткообразующие Т-лимфоциты выявляли методом G.Semenrato et al (11).

Уровень В-лимфоцитов (М-РОК) в реакции розеткообразования с эритроцитами мыши по методу Д.К.Новикова (1979) (7).

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли по методу А.Н.Алферов, Н.А.Гриневич (3) .

Уровень иммуноглобулинов трех основных классов IgG, IgA, IgM по методу G.Mancini et al (1965) (10).

В послеоперационном периоде в течении 2-х суток дачу адсорбента проводили путем введения растворенного в воде угольно-минерального адсорбента УМ-5 из расчета 10 г на 300 мл жидкости в количестве до 1,5-2 литров внутрь (желудок, через назогастральный зонд, который был оставлен во время операции).

Через 2-ое суток животные сами выпивали за сутки до 2-3 литров раствора с угольно-минеральным адсорбентом.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Учитывая первостепенную роль иммунной защиты в течении и исходе гнойных процессов мы проводили иммунологический мониторинг на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е сутки после создания перитонита в обеих группах.

Результаты исследований клеточного иммунитета при перитоните выявили снижение уровня Т-лимфоцитов до  $52,4 \pm 0,9\%$   $p < 0,05$  (при норме  $55,3 \pm 0,8\%$ ), Т-хелперов до  $30,0 \pm 0,7\%$   $p < 0,05$  (при норме  $32,9 \pm 0,8\%$ ), статистически недостоверное изменение уровня Т-супрессоров, что привело к изменению состояния Тх/Тс до  $1,4 \pm 0,1$  (при норме  $1,6 \pm 0,1$ ) по сравнению со здоровыми жи-



**Таблица. Интегральная оценка иммунного статуса суммой индексных показателей у экспериментальных собак обеих групп до создания перитонита и на 14-е сутки послеоперационного периода**

Показатели	Группы обследуемых животных		
	Здоровые животные п-40	Основная группа п-32	Контрольная группа п-5
T/B	2,8(1,6-5)	2,4 (1,4-5)	3,5 (3,2-3,9)
T/Tx	1,7 (1,3-3,1)	1,8 (1,3-2,4)	2,0 (1,9-2,1)
T/Tc	26 (1,5-4,8)	2,4 (1,7-4)	1,96 (1,8-2,1)
Tx/Tc	1,62 (0,5-3,8)	1,36 (0,7-3,0)	0,96 (0,8-1,1)
IgM/B	0,09 (0,02-0,91)	0,08 (0,05-0,2)	0,05 (0,02-0,1)
IgG/B	0,53 (0,2-1,2)	0,48 (0,22-1,1)	0,8 (0,7-0,9)
IgA/B	0,09 (0,04-0,15)	0,07 (0,04-0,12)	0,12 (0,1-0,15)
IgG/IgA	5,98 (2,2-16,8)	6,96 (3,2-13,1)	6,1 (5,3-6,9)
IgA/IgM	1,6 (0,3-4)	0,94 (0,5-1,3)	3,0 (1,2-5,6)
IgG/IgM	9,6 (4-36,3)	6,14 (3,3-11,5)	17,7 (7,8-30)
En/Дн	0,97 (0,4-2,1)	0,83 (0,4-1,6)	1,2 (1,1-1,4)
Сумма индексных показателей	27,6	23,1	37,4

вотными определялось также снижение Т-активной популяции лимфоцитов до  $31,4 \pm 0,9\%$  (при норме  $32,5 \pm 0,9\%$ ). Также происходило статистически недостоверное снижение Е-розеткообразующих нейтрофилов, что в определенной степени является следствием снижения в крови, числа нейтрофилов несущих Fa рецепторов на плазматической мембране. Фагоцитарная активность нейтрофилов снижалась в первые 24 часа после создания перитонита на 8,4% ( $p < 0,005$ ). Уровень В-лимфоцитов у обеих групп снижался до  $19,4 \pm 0,7\%$  (при норме  $20,8 \pm 0,7\%$ ).

Свойствами антител и способностью избирательно связывать антиген обладают иммуноглобулин сыворотки крови. Исследования содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови у собак при создании перитонита показало выраженные изменения количественного их состава, обусловленного статистически недостоверным снижением IgG и IgA до  $10,3 \pm 0,4$  г/л (при норме  $10,4 \pm 0,21$ ),  $1,8 \pm 0,8$  г/л (при норме  $1,9 \pm 0,1$  г/л) и увеличением IgM до  $1,4 \pm 0,05$  г/л (при норме  $1,3 \pm 0,1$  г/л). Большое количество для синтезируемого лимфатическими фолликулами кишечника имеет секреторную форму и сдерживает по принципу антиген-антитело реализацию грамотрицательной микрофлоры тонкой кишки и брюшной полости при перитоните. В наших исследованиях уровень IgM повышался после создания перитонита, но повышался статистически недостоверно и такой недостаточный синтез IgM у животных вызывал неадекватную иммунологическую реактивность и развитие перитонита через 24 часа после его создания.

У экспериментальных животных при перитоните реактивность реализовалась по принципу создания комплексов антиген-антитело и выражалась повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на 7,3%.

Таким образом, у экспериментальных жи-

вотных через 24 часа после создания перитонита, выявлялись изменения в уровнях иммунологических показателей в крови, которые отражали снижение защитных реакций организма на гнойно-воспалительный процесс.

В динамике исследования иммунологического статуса экспериментальных собак на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е сутки показали, что после дачи адсорбента УМ-5 для энтеродетоксикации, санации и дренирования брюшной полости новым методом предложенным нами (1, 2), максимально уменьшается видовой и количественный состав микроорганизмов в просвете тонкого кишечника и в брюшной полости, уже в 1-е сутки снижается Т-лимфоциты до  $48,9 \pm 1,3$  ( $p < 0,001$ ) при исходном  $55,3 \pm 0,8$  и Т-хелперов до  $17,3 \pm 1,3\%$  ( $p < 0,001$  при норме  $32,9 \pm 0,8\%$ ) и повышался уровень Т-супрессоров в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), а индекс иммунокоррекции снижался до  $0,6 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ) (при норме  $1,6 \pm 0,1$ ). Оценка Т-системы иммунитета свидетельствует о том, что на 1-е сутки после создания перитонита у животных наблюдается значительная депрессия основных показателей клеточного иммунитета (Т-лимфоцитов и Т-хелперов). Она может быть связана, как со снижением их количества, так и с уменьшением функций субпопуляции Т-лимфоцитов, в связи со специфическим проявлениями перитонита - эндотоксикозом.

Показатель неспецифической резистентности организма розеткообразующие нейтрофилы и их фагоцитоз показали большую устойчивость к микробной интоксикации. Уровни данных показателей изменились статистически недостоверно, но по данным ряда авторов (Данилов К.Ю. 1991, Оспанов 2000) (8) и нашим собственным, токсическое изменение в нейтрофилах проявляются не только на мембранном уровне (En-POk) и функциональной активности (Дп-фаг), но проявляются морфологическими изменения-



ми, как в цитоплазме, так и в ядре, т.е. дегрануляцией, вакуолизацией цитоплазмы и гиперсегментацией ядра.

Показатели гуморальных факторов иммунитета были также снижены на 1-е сутки: В-лимфоциты до  $11,8 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,001$ ), то есть снижен на 1,8 раз от нормы. Также отмечалось снижение уровня IgG и IgA и повышение IgM и ЦИК.

Таким образом, в первичный иммунный ответ у экспериментальных животных на бактериальную инфекцию вовлечены клеточные и гуморальные иммунные реакции и неспецифическое звено иммунитета. Уже в 1-е сутки где создается условие для лучшего дренирования тканей и активного удаления и элиминации из брюшной полости и из тонкой кишки эндотоксинов и микроорганизмов, формируется как местные факторы иммунитета в виде секреторных Ig, возникающие в лимфоузлах и фолликулах кишечника, так и центральное в виде сывороточных иммуноглобулинов.

На 3-е сутки у основной группы в отличие от 1-ой сутки отмечается повышение Т-лимфоцитов, Т-хелперов и уменьшение Т-супрессоров. Повышение Тх/Тс и Т-активных лимфоцитов. Снижение Ен-РОК и Дп-фаг. Отмечается умеренное повышение IgG и IgM и незначительное уменьшение уровня IgA.

Усиленное антителообразование IgG и IgM можно расценивать, как компенсаторную реакцию, направленную на нейтрализацию токсинов, а с другой стороны, усиление антителообразования в условиях тяжелейшего эндотоксикоза обуславливает формирование патологических иммунных комплексов, своевременное удаление которых является функцией фагоцитарных клеток. Из-за недостаточности фагоцитарной функции уровень ЦИК на 3-е сутки оставался повышенным в среднем до  $96,1 \pm 3,4$  опт. ед. ( $p < 0,001$ ) при норме  $74,8 \pm 2,3$  опт. ед., но по сравнению с 1-ой суткой ( $108,3 \pm 2,9$  опт. ед.) отмечается его снижение.

На 7-е сутки у основной группы отмечалось повышение Т-лимфоцитов, Т-хелперов и снижение Т-супрессоров. Повышение Тх/Тс и уровень Т-активных популяций лимфоцитов. Отмечалось снижение уровня Ен-РОК и Дп-фаг, напряженность гуморального иммунитета, что сопровождалось повышением уровней В-лимфоцитов, IgG и IgM, а изменение IgA были статистически недостоверны.

Усиление антителообразования основных бактерио-нейтрализующих антител IgM и IgG сопровождается формированием ЦИК, уровень которого снижался с  $96,1 \pm 3,4$  опт.ед. до  $81,2 \pm 4,3$  ( $p < 0,01$ ) при норме  $74,8 \pm 2,3$  опт.ед., но оставался на недостаточном уровне, снижалось всего в 1,2 раза относительно уровней на 3-е сутки. На 7-е сутки явление перитонита были купированы. Клиническое состояние собак, биохимические

гематологические, иммунологические и другие анализы подтверждали улучшение состояния.

Анализ иммунологических исследований у 7-и собак контрольной группы, как и у основной группы показал, что на 1-е сутки был выражен иммунодефицит, характеризующийся депрессией количества Т-лимфоцитов ( $47,0 \pm 1,9\%$  против  $55,5 \pm 0,8\%$ ;  $p < 0,001$ ), в том числе Т-активных лимфоцитов и склонность к уменьшению количества В-лимфоцитов ( $17,6 \pm 2,2\%$  против  $19,4 \pm 0,7\%$ ). Изучение иммунорегуляторных, хелперных и супрессорных субпопуляций Т-лимфоцитов выявило некоторую тенденцию к повышению числа Т-супрессорных клеток и статистически достоверное снижение Т-хелперов. Отмечалось также напряжение в В-звене иммунитета. Повышение уровня IgG до  $12 \pm 1,1$  г/л ( $p < 0,001$ ) при норме  $10,4 \pm 0,21$  говорит о выраженном нарушении гуморального иммунитета, т.к. некоторое повышение уровня IgA и IgM отражало наличие гнойных процессов и подчеркивало их острый характер.

В отличие от основной группы на 3-е сутки у контрольной группы в этот период отмечался выраженный дефицит как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, с нарушением функции полинуклеарных клеток нейтрофилов, что привело к летальному исходу 2-х собак на 7-е, 13-е сутки. На 7-14-е сутки достигла наиболее выраженной степени депрессии иммунитета.

Число Т-лимфоцитов и Т-активных лимфоцитов в период до 7-и суток медленно снижался, а к 14-м суткам оно стремительно падает до самых низких значений  $35,2 \pm 2,24$  и  $20,6 \pm 5,1\%$   $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно при норме  $55,3 \pm 0,8\%$  и  $32,5 \pm 0,9\%$ . Уровень Ен-РОК был снижен статистически недостоверно 1-е, 3-е сутки и на 7-14-е сутки уровень Ен-РОК повышался, причем при проведении теста отмечался высокий процент нейтрофилов образующих полные розетки, что говорит о сильном антигенном раздражении. Фагоцитарная активность нейтрофилов в отношении дрожжевых клеток была ниже нормы до  $33,0 \pm 5,0\%$  при норме  $35,6 \pm 1,2\%$ . К этим срокам не смотря на усиленную комплексную интенсивную терапию включая антибиотикотерапию бактериальная загрязненность остается высоким, что утверждает, бактериологическое исследование экссудата из брюшной полости и химус тонкой кишки. Признаки глубокой депрессии характерны и для гуморального иммунитета.

При статистическом сопоставлении иммунологических данных у собак основной и контрольной группы в динамике лечения следует отметить, что улучшение иммунного статуса у основной группы начинается уже с 3-ей сутки.

А также из 12 показателей иммунитета 10 показателей основной группы статистически значимо отличаются от контрольной группы, то есть отмечается улучшение этих показателей.

Также мы оценили состояние различных популяций лимфоидных клеток с помощью интегральной оценки иммунного статуса суммой индексных показателей, на 14-е сутки который отражен в таблице.

Как видно из таблицы 2 использования угольно-минерального адсорбента УМ-5 для энтеродетоксикации и новый метод санации брюшной полости в основной группе на 14-е сутки обуславливает снижение суммы индексов до (23,1) относительно здоровых животных (27,6), в то время как у животных в контрольной группе сумма индексов остается высокой (37,4).

Таким образом, применение угольно-минерального адсорбента УМ-5 для энтеродетоксикации и новый метод санации и дренирования брюшной полости при перитоните максимально удаляет из брюшной полости и из просвета тонкой кишки патогенных микроорганизмов и их токсинов, тем самым активизирует иммунную систему, то есть обладает иммунокорректирующей действием.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Э.А. Применение угольно-минерального адсорбента УМ-5 для энтеродетоксикации при экспериментальном перитоните. Сагмалыг, N.8, 2001, с.11-14; 2. Алиева Э.А. Применение полиэтиленового мешка для санации брюшной полости при экспериментальном разлитом гнойном перитоните. - Достижения мед.науки и прак. здравоох. Азербайджана, 2001, с.18-20; 3. Алферов А.Н., Гринвич Ю.А. определение комплексов в крови онкологических больных. - Лабор. дело, 1981, N.8, с.493-495; 4. Ахундов И.Т. Лимфатические методы лечения хирургического эндотоксикоза вследствие перитонита. - Монография: "Елм", 1998, с.147-149; 5. Брискин Б.С., Савченко З.И. Оценка иммун-

ного гомеостаза у больных с гнойной инфекцией брюшной полости и возможные пути коррекции. - актуальные вопросы абдоминальной хирургии. Тез. докл. VII Всеросс. съезд хирургов. Л., 1989, с.16-17; 6. Данилов К.Ю., Буянов В.М., Сорокин И.В. Лимфотропная антибиотикотерапия острого перитонита. - Сов. медицина, N.1, 1991, с.61-63; 7. Новиков Д.К., Новикова И.А. Клеточные методы иммунодиагностики. Минск, 1979, с.50-56; 8. Оспанов К.Б., Шайзадина Ф.М. Иммунологический мониторинг и иммунокоррекция у больных с хирургической инфекцией. - Материалы III съезда иммунологов и аллергологов СНГ, Сочи, 2000, с.180-181; 9. Понякина И.Д., Лебедев К.А., Стефани Д.В. Ускоренный метод постановки реакции розеткообразования. - Лабор. дело, 1983, N.9, с.48-51; 10. Mancini G., Vaerman S.P., Carbonera A.O., Hermans A.E. A single radial - diffusion method for the immunological quantitation of protein. Procides of the biological fluids. Ed.N.Peters. - JNY. Elsevier, 1965, p.370-379; 11. Semenrato G., Basco G., Fagiolo V. Aktife and late rosette-forming cells; immunological and cytochemical characterization. - Cell immunol., 1981, v.64, N.2, p.227-234.

#### SUMMARY

**The immunocorrectional action of an enterosorbition in a complex of treatment at the general purulent peritonitis**  
**E.Aliyeva**

*Is carried out an immunologic monitoring during treatment at experimental animals with general purulent peritonitis with a new adsorbent CM-5.*

*The results of research have shown, that application new adsorbent CM-5 for enterodetoxification and the new method of a sanation of an abdominal cavity offered by us, as much as possible deletes from of an abdominal cavity and from a gleam thin intestine of pathogen microorganisms and their toxins, thus activates immune system. That is, has immunocorrectional action.*

Поступила 19.05.2003

## Острые вирусные гепатиты: о некоторых механизмах патогенеза неврологических расстройств

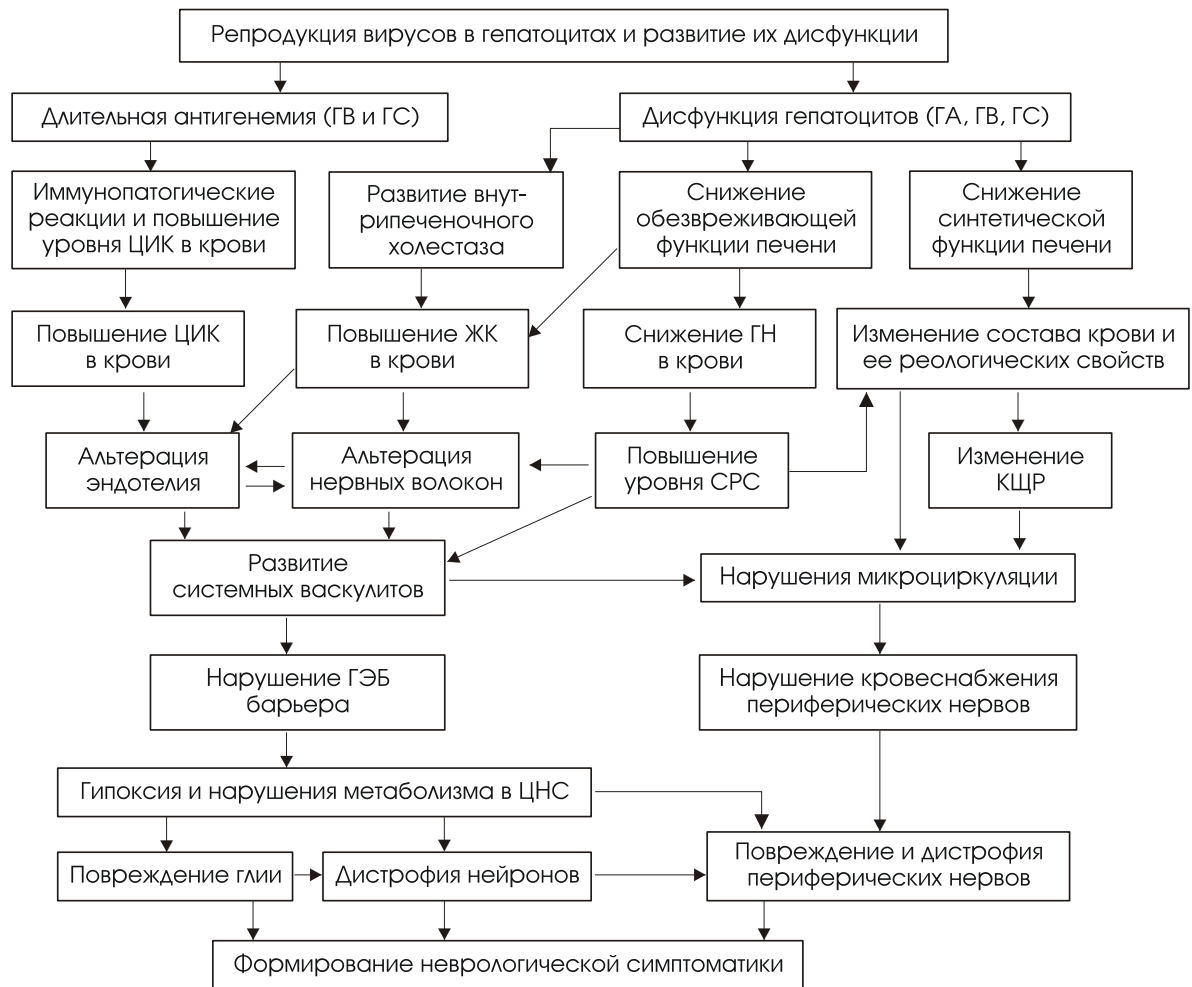
**Т. Ш. Мамедова**

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Широкое внедрение в практическое здравоохранение методов специфической диагностики вирусных гепатитов А (ГА), В (ГВ) и С (ГС) открыло перспективы для изучения особенностей поражения нервной системы при каждом из них и создало реальные предпосылки для получения информации, которая могла бы значительно расширить наши представления не только об особенностях развития неврологических расстройств при различных вирусных гепатитах, но и об ведущих механизмах их патогенеза.

Мы осуществили комплексное клинико-неврологическое, электрофизиологическое и

лабораторное обследование 136 больных (из них, 77 - мужского пола и 59 - женского пола), находившихся в инфекционном отделении Городской клинической больницы N.1 с клиническим диагнозом "острый вирусный гепатит". Среди них было 42 больных ГА (протекавшим в легкой форме у 25 больных и в средне-тяжелой форме - у 17 больных), 73 больных ГВ (протекавшим в легкой форме у 26 больных, в средне-тяжелой форме - у 38 больных и в тяжелой форме - у 9 больных) и 21 больной ГС (протекавшим в легкой форме у 9 больных и в среднетяжелой форме - у 12 больных).



**Рис. Возможные пути реализации нейротоксического действия снижения уровня в крови глутатиона (ГН) и повышение уровней в ней желчных кислот (ЖК) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).**  
 Аббревиатуры: СРС - свободнорадикальные соединения; КЩР - кислотно-щелочное равновесие; ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

Анализ полученных результатов позволил уточнить спектр психоэмоциональных расстройств и определить частоту выявления и характер нарушений в функционировании соматической и вегетативной нервной систем (7, 9), а также особенности выявленных с помощью электроэнцефалографии изменений мультинейронной активности головного мозга и идентифицировать наиболее часто выявляемые реоэнцефалографические признаки изменений церебральной гемодинамики и сосудистого тонуса головного мозга (6).

И, наконец, для оценки роли метаболических и иммунологических нарушений в патогенезе неврологических расстройств мы сопоставили результаты биохимического и иммунологического исследования крови 2 групп больных ГА, ГВ и ГС: у пациентов первой группы отмечалась отчетливая неврологическая симптоматика, а у пациентов второй группы такая симптоматика отсутствовала или была минимальной. Такое сравнение выявило три, важных на наш взгляд, закономерности.

Во-первых, у больных с легкими формами ГА и ГВ с наличием и отсутствием неврологической симптоматики не выявилось статистически значимое различие средних уровней глутатиона (ГН) в крови, в то время как у больных со средне-тяжелой формой такая разница существовала ( $p < 0,05$ ). Учитывая основную биологическую роль ГН, мы полагали, что при ГА и ГВ (и, вероятно, при ГС) одним из факторов, оказывающих нейротоксическое действие могут быть неокисленные продукты метаболизма и свободнорадикальные соединения (СРС), накапливающиеся в крови из-за снижения функций, связанной с ГН, мультиэнзимной системы антиоксидантной защиты организма (12).

Во-вторых, у больных с неврологической симптоматикой (кроме больных легкой формой ГА) выраженность биохимических признаков, отражающих развитие внутрипеченочного холестаза (повышение в крови активности гаммаглутамилтранспептидазы и концентрации желчных кислот) была выше, чем у больных, не имевших

неврологическую симптоматику ( $p < 0,05$ ). Поэтому мы предположили, что развитие холестаза у больных острыми вирусными гепатитами играло определенную роль в патогенезе неврологических расстройств (16). Это косвенно подтверждалось и тем, что регулярный прием противохолестатического препарата "урсофальк" обеспечило более быстрое ослабление выраженности, а в отдельных случаях, и исчезновение ряда неврологических признаков (10).

В-третьих, у больных ГА имевших и не имевших неврологическую симптоматику ощутимая разница между уровнями циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови отсутствовала, тогда как такая разница выявилась у больных ГС ( $p < 0,05$ ) и у больных ГВ ( $p < 0,01$ ). Значит, повышение уровня ЦИК, регулярно отмечаемое при ГВ и ГС и отражающее развитие, при этих инфекциях иммунопатологических процессов у этих больных, несомненно, играло определенную роль в развитии и дисфункции нервной системы (8).

Таким образом, наличие симптоматики поражения нервной системы при ГА зависело, в основном, от тяжести течения заболевания и было каким-то образом связано от снижения уровня в крови ГН и повышения в ней содержания желчных кислот (ЖК), то при ГВ оно было связано еще и с повышением уровня ЦИК. В связи с этим возникали закономерные вопросы о характере и механизмах нейротоксического действия этих веществ или индуцируемых ими изменений функционального состояния элементов нервной системы. Для объяснения их роли мы разработали приводимую ниже рабочую схему, отражающую, вероятные, с нашей точки зрения, механизмы, посредством которых эти факторы способны оказывать на нервную систему негативное воздействие.

Давая пояснения к этой схеме, прежде всего следует рассмотреть вопрос о возможности непосредственного (контактного) воздействия указанных выше веществ на структурно-функциональные элементы нервной системы.

СРС возникают в организме и, в том числе, в процессе усиливающегося при патологии печени перекисного окисления липидов и накапливаются в условиях снижения активности, связанной с ГН системы антирадикальной защиты. Вместе с тем, преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и другие гистогематические барьеры способны только те СРС, которые отличаются низкой молекулярной массой. Не отрицая полностью такую возможность для низкомолекулярных СРС, отметим, что преодоление ими этих барьеров и выход в экстраваскулярное пространство головного мозга и периневральное пространство периферических нервов, тем не менее, затруднено. Более реа-

листичным нам представляется их токсическое воздействие на эндотелиоциты мозговых и периневральных капилляров и развитие в итоге, токсической микроангиопатии.

Желчные кислоты, раздражающие действие которых на окончания периферических нервов хорошо известно. Однако, в отличие от некоторых других метаболитов, (аммиак, низкомолекулярные жирные кислоты и др.), способных проникать через гематоэнцефалический барьер и оболочки волокон периферических нервов и оказывать непосредственное негативное влияние на деятельность нейронов в силу своей сложной химической структуры, они лишены такой возможности. В то же время, известно, что эти вещества в высоких концентрациях оказывают цитотоксическое действие на иммунциты и некоторые другие клетки. С учетом этих обстоятельств остается полагать, что нейротоксическое действие этих веществ складывается из двух компонентов: первый связан с их раздражающим действием на суперфициальные волокна периферических нервов и их окончаний, а в основе второго, вероятно, также лежит альтерация эндотелиоцитов мозговых капилляров.

Интенсивное образование ЦИК связано, с одной стороны, с длительным пребыванием в организме белков вирусов ГВ и ГС на фоне выработки антител к ним, а с другой стороны, с развитием аутоиммунных реакций к измененным мембранам гепатоцитов и других инфицированных клеток (патогенетическое значение возможности инфицирования этими вирусами глиальных клеток пока не ясно) (5). Однако, отличающиеся высокой молекулярной массой, ЦИК также не способны преодолеть гистогематические барьеры, а их действие на элементы нервной системы может носить только опосредованный характер. Согласно современным представлениям, их цитотоксическое действие связано с тем, что адсорбируясь на клетках-мишенях, они инициируют гиперпродукцию целого ряда вазоактивных веществ, в итоге, вызывающих изменение проницаемости клеточных мембран и локальные дисциркуляторно-метаболические нарушения (1). Ясно, что эти нарушения, в итоге, также находят выражение в виде изменений проницаемости стенок микрокапилляров и развития микроангиопатий и, в последующем, васкулитов.

Изложенное выше демонстрирует, что нейротоксическое действие всех 3 отмеченных факторов носит, в основном, опосредованный характер, а общим для них звеном реализации такого действия является развитие микроангиопатий и васкулитов токсического или аутоиммунного генеза, весьма характерных для ГВ (3, 11).

Поэтому, в заключение, мы коснемся хорошо изученного механизма, посредством которого развитие васкулита может оказывать небла-

гоприятное влияние на функционирование ЦНС и периферических нервов. В основе этого механизма лежат нарушения микроциркуляции, под которой понимают весь комплекс процессов афферентно-эфферентного транспорта кровью и ее жидкими компонентами субстратов дыхания, а также веществ пластического и энергетического обмена (2).

Касаясь расстройств микроциркуляции у больных вирусными гепатитами, нельзя не отметить роль в их патогенезе таких факторов, как связанных с нарушением белоксинтетической функции печени, диспротеинемии и изменений коагулологических и реологических свойств крови. На этом фоне, изменившиеся свойства стенок капилляров способствуют развитию сладж-феномена (адгезия и конгломерация форменных элементов крови) и усугубляют нарушение микровакуляризации. Это, в свою очередь, приводит к развитию "синдрома капилляротрофической недостаточности" (4).

Важнейшими последствиями этих процессов являются, прежде всего, гипоксия в виде снижения парциального давления кислорода в нервной ткани, а также и дефицит энергетических субстратов, необходимых для нормального функционирования головного мозга и периферических нервов. По всей вероятности, именно эти процессы, наряду с другими факторами нейротоксического действия, обуславливают развитие энцефалопатий и периферических нейропатий.

Таким образом, приведенные выше рассуждения демонстрируют тот факт, что нейротоксическое действие отмеченных трех факторов реализуется опосредованным путем и, в итоге, может быть сведено к развитию микроангиопатий, васкулитов и последующему нарушению микроциркуляции, приводящей к дыхательно-трофической недостаточности в нервной ткани. Разумеется, описанная модель, отражающая лишь одно из звеньев патогенеза неврологических расстройств при ГА, ГВ и ГС, пока носит

гипотетический характер и нуждается в более глубоком и обстоятельном изучении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долгих В.Г. Основы иммунопатологии. Н.Новгород:Изд. НГМА, 2003, 226 с.;
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Микроциркуляторное русло. - В кн.: Основы общей патологии. С.-Пб.: Элби, 1999, с.197-201;
3. Кан В.К. Системный васкулит как исход НВ-вирусной инфекции. - Сов. медицина, 1990, N.12, с.114-116;
4. Литвицкий П.Ф. Расстройства микроциркуляции. - В кн.: Патофизиология. Под ред. П.Ф.Литвицкого. М.: Медицина, 1995, с.119;
5. Мамедов М.К., Гиябейли С.Р., Гусейнов С.Н. Вирусные гепатиты. Под ред. М.И.Михайлова. Минск: Неман, 2000, 100 с.;
6. Мамедова Т.Ш. Электрофизиологические особенности неврологических нарушений у больных острыми вирусными гепатитами. - Здоровье, 2004, N.4, с.64-66;
7. Мамедова Т.Ш. Острые вирусные гепатиты: результаты изучения неврологических аспектов. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, N.1, с.159-161;
8. Мамедова Т.Ш. Некоторые патогенетические факторы развития неврологических нарушений у больных острыми вирусными гепатитами А, В и С - Биомедицина, 2004, N.1, с.27-30;
9. Мамедова Т.Ш., Магалов Ш.И. Клинические особенности неврологических нарушений у больных острыми вирусными гепатитами. - Биомедицина, 2003, N.4, с.15-18;
10. Мамедова Т.Ш., Худавердиева Н.М. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных вирусным гепатитом В, имевших неврологическую симптоматику. - Здоровье, 2003, N.10, с.25-26;
11. Томилка Г.С., Бачалдин И.Л. Состояние микроциркуляции у больных вирусными гепатитами. - В кн.: Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. М., 1999, с.227;
12. Mamedova T., Gudratov N. Some indices of the xenobiotics detoxication system function at viral hepatitis patients with neurological manifestation. - Azerb. J. oncology, 1999, v.5, p.96.

## SUMMARY

**Acute viral hepatitis: concerning several mechanisms of neurologic disorders pathogenesis**  
**T.Mamedova**

*The author has compared results of biochemical and immunologic examination of acute hepatitis A and B patients with and without signs of neurological disorders and demonstrated that its connected with decreasing of glutathion level, increasing cholic acids level and circulated immune complexes level in the blood. The neurotoxic action of all those factors the author explained with the same mechanism based on toxic or autoimmune vasculitis development.*

Поступила 21.05.2004

# Проблемы фармакотерапии сердечной недостаточности у больных с имплантированным пейсмейкером

**М. М. Бахшиев**

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Проблема развития и лечения сердечной недостаточности (СН) является одной из самых актуальных проблем клинической кардиологии. Несмотря на определенные успехи в изучении патогенеза и разработки новых направлений в лечении ее, проблема адекватной медикаментозной терапии СН остается далекой от своего разрешения. Особенно удручающим является отсутствие адекватной патогенетической терапии у пациентов с имплантированным искусственным водителем ритма (ИВР) с полной атриовентрикулярной блокадой на фоне фиксированного ритма.

## **Возможности применения различных препаратов в лечении сердечной недостаточности у больных ИБС с постоянным ИВР**

Развитие или нарастание явлений хронической СН является неблагоприятным признаком и обуславливает высокую летальность у больных с постоянным ИВР (16, 17).

Грозным проявлением А-V блокады, часто приводящим больных к смерти, являются наступающие внезапно тяжелые расстройства гемодинамики - приступы Морганьи-Адамса-Стокса. Второй причиной гибели больных служит прогрессирующая недостаточность кровообращения и возникающие на этой почве тяжелые нарушения ритма сердца.

Весьма актуальным поэтому является совершенствование методов лечения стенокардии, аритмии и недостаточности кровообращения, сохраняющихся на фоне электрокардиостимуляции (ЭКС). Работы в этом направлении постоянно поддерживаются кардиологическими и кардиохирургическими обществами многих крупных стран, их актуальность подчеркивается в решениях кардиологических конгрессов и конференций (3, 19).

Зарубежная медицинская пресса уделяет значительное место этой важной проблеме. По последним данным, в США только за 1 год наблюдения насчитывается более 2 млн больных с СН, из них 50% умирает в течение первых 5 лет после выявления симптомов СН, выживаемость больных с 3 и 4 стадиями составляет через 1 год 52%, через 2 года - 32%. По мере прогрессирования явлений СН сердечные гликозиды и диуретики становятся неэффективными и даже могут усугубить состояние больных. Вазодилататоры (ВД) снижают нагрузку на ЛЖ, не нарушая

энергетику миокарда. Основные гемодинамические эффекты: у венозных вазодилататоров - уменьшение преднагрузки на ЛЖ, у артериальных ВД - уменьшение посленагрузки на ЛЖ, у смешанных ВД - оба эффекта. Имеются данные о значительном улучшении прогноза больных с СН при терапии ВД, что свидетельствует о целесообразности их применения уже на ранних стадиях недостаточности кровообращения (НК).

В целом, по последним литературным данным для лечения хронической СН современная кардиологическая практика предлагает 5 групп препаратов - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретики и антагонисты альдостерона, бетаблокаторы (ББ), сердечные гликозиды (СГ), нитраты.

Но до сегодняшнего дня не существует унифицированного алгоритма лечения больных с СН в целом, так и пациентов, находящихся на фиксированном ритме с ИВР, в частности. Поэтому считаем уместным представить краткий обзор современных методов лечения больных с хронической СН на фоне постоянного ИВР (14).

При проведении электрокардиостимуляции многие авторы считают необходимым по возможности уменьшить явления НК по ряду причин.

Некоторые авторы отмечают временное ухудшение сократительной способности миокарда под влиянием электрического импульса (1). Во-вторых, хотя поддерживающая антиаритмическая терапия и не требует больших доз, все же возможно неблагоприятное влияние антиаритмических препаратов на сократительную способность миокарда. Другие авторы предлагают максимально улучшить состояние кровообращения к моменту восстановления синусового ритма электрическим импульсом, либо навязывания искусственного. Кроме этого, по их мнению больные нуждаются также в обязательном назначении диуретиков (9). Согласно современным воззрениям на тактику медикаментозного лечения больных с ХСН, необходимо учитывать этиологию и патогенез ее, функциональный класс больного, а также обусловленные ХСН изменения, особенно, нейроэндокринной системы (НЭС). Препараты СГ остаются незаменимыми при ХСН, сопровождающейся тахикардией. Не решен вопрос о

сроках применения при ХСН вазодилататоров и ИАПФ в целях блокирования обусловленных ХСН нейроэндокринных расстройств. При ХСН со сниженной сократительной функцией ЛЖ препаратами 1 ряда являются диуретики, но для обеспечения длительного положительного действия необходимо сочетать их с СГ или ИАПФ. СГ способствуют улучшению функции ЛЖ и переносимости физической нагрузки. Показаниями к применению СГ при ХСН относятся наличие 3 тона, значительная кардиомегалия, снижение показателей сократимости и тяжелый функциональный класс СН. При ХСН 2-3 функциональных классов ИАПФ улучшают состояние больного, его толерантность к физической нагрузке, уменьшают расстройства НЭС и не вызывают желудочковой аритмии. При ХСН 2-3 функциональных классов показаны диуретики, СГ и ИАПФ.

При хронической СН следует дифференцировать систолическую и диастолическую СН (ССН и ДСН). При ДСН, вызванной ИБС, назначают нитраты, антагонисты Са, ББ. При лечении ХСН применяют также диуретики, ИАПФ, гидралазин, ксамотерол. Длительный прием диуретиков предупреждает задержку натрия (2). С помощью ББ, нитратов и ацетилсалициловой кислоты можно задержать прогрессирование ИБС; ИАПФ позволяет снизить летальность и частоту развития ХСН после инфаркта миокарда. Но, необходимо отметить, что наряду с благоприятными эффектами положительные инотропные средства способны усилить ишемию миокарда, вызвать аритмии и повысить летальность, что является их побочным действием (12).

Комплексные рентгенологические, эхокардиографические и реографические исследования сердца, системной гемодинамики и малого круга кровообращения до и после имплантации ЭКС в динамике позволяют выработать показатели, которые дают возможность прогнозировать послеоперационное течение и обосновать "кардиотоническую терапию" у больных с постоянной КС, а также осуществить отбор больных для имплантации ИВР. Так, по данным нескольких авторов, при коэффициенте сокращения менее 0,07, сердечного индекса менее 2,0 л мин/м<sup>2</sup>, размере левого предсердия более 30 мм и снижении толерантности к физической нагрузке до 50 кгм/мин необходима дополнительная фармакотерапия у больных с имплантированным ЭКС.

Цель лечения больных с выраженной СН - стабилизация или улучшение функциональных возможностей, уменьшение признаков СН и улучшение самочувствия в течение всего оставшегося периода жизни. Между показателями качества жизни и гемодинамическими показателями (включая фракцию выброса), а также выполняемой физической нагрузкой нет корреляции. При длительном лечении больных с СН улучшаются атрибуты качества жизни: самочувствие, физические и другие функциональные возможнос-

ти, появляются ощущения спокойствия, комфорта и оптимизм. Вместе с тем, больные с дисфункцией желудочков без признаков СН даже кратковременно не отмечают улучшения этих показателей при длительном лечении, цель которого предупреждение смерти и увеличение продолжительности жизни. У больных с СН терапия имеет большое значение для улучшения качества жизни, чем для предупреждения смерти, так как прогноз у них остается неблагоприятным. У больных с дисфункцией миокарда без признаков СН такая профилактическая терапия предпочтительна, так как при этом увеличивается выживаемость, хотя и не наблюдается улучшения качества жизни.

В последнее десятилетие в лечении ХСН произошел заметный положительный сдвиг за счет внедрения в клиническую практику ИАПФ. Основными механизмами, посредством которых эти ингибиторы при ХСН оказывают благоприятное действие на гемодинамику, являются уменьшение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем, потенцирование действия кининов и простагландинов, а также прямое влияние на функцию эндотелия. При выраженной ХСН эти препараты уменьшают клиническую симптоматику, увеличивают толерантность к физическим нагрузкам, повышают качество и, возможно, продолжительность жизни больных. Эти препараты могут способствовать регрессии гипертрофии миокарда и улучшать диастолическую функцию сердца. Эффективность их при ХСН не зависит от активности ренина плазмы.

Ряд авторов оценивал гемодинамические и метаболические эффекты эналаприла в дозе 5 мг 2 раза в день в течении 12 недель у 14 больных с застойной СН. Авторы еще тогда отмечали, что препарат не влиял на ЧСС, но несколько увеличивал фракцию выброса и уменьшал кардиоторакальный индекс. При применении как эналаприла, так и плацебо достоверно увеличивалась продолжительность выполнения физической нагрузки на тредмиле. Лечение эналаприлом приводило к значительному повышению ренина в плазме по сравнению с исходным уровнем.

Другой представитель группы ИАПФ каптоприл уменьшал потребность больных с застойной СН в диуретиках без снижения его эффекта (11). Показана была также его положительная роль в отношении выживаемости на 16% больных с хронической СН (10).

После этого, уже в веке доказательной медицины и по требованиям ее, было проведено несколько крупных рандомизированных исследований на многих десятках тысяч пациентов с клиническим применением ИАПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, где четко была доказана высокая эффективность этих препаратов как в лечении, так и в профилактике СН.

Помимо, этого на последнем Европейском

конгрессе кардиологов в Вене в сентябре 2003 года были доложены результаты многолетнего исследования EUROPA, где также было показано благоприятное действие ИАПФ (периндоприла) у пациентов с ИБС без СН. Было четко доказано снижение риска развития фатального и нефатального инфаркта миокарда на 24%, остановки сердца, а также сердечно-сосудистой смертности на 20% по сравнению с плацебо. Одновременно с этим, было также доказано снижение частоты развития СН у этих пациентов на 39%. Причем, эти данные касаются пациентов независимо от их статуса - с артериальной гипертензией или без нее, у пациентов с сахарным диабетом, независимо от возраста и получающих оптимальное лечение другими препаратами. Поэтому по результатам исследования EUROPA были выработаны практические рекомендации по лечению гипертензивных и коронарных больных периндоприлом независимо от наличия у них явлений СН.

#### **Применение блокаторов кальциевых каналов в лечении сердечной недостаточности**

Исследования, выполненные на молекулярном и клеточном уровне показали, что в основе повреждения миокарда, вследствие кислородной недостаточности, лежат нарушения в системе ионного транспорта и, прежде всего, - в транспорте ионов Са. Коррекция этих нарушений, в связи с применением физиологически активных веществ, является основным терапевтическим приемом при лечении ишемии и других патологий сердца.

Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил, дилтиазем, никардипин) успешно применяются в кардиологической практике при лечении ишемических и гипоксических нарушений миокарда, в частности, при ХСН, но в последние годы мнения ученых в мире о целесообразности их применения в лечении ХСН представляются в литературе очень противоречивыми (5, 13, 14, 18, 4). Дошло до того, что в начале и середине 90-х годов прошлого столетия на группу препаратов дигидропиридинового ряда антагонистов Са был навешен ярлык "препаратов-убийц", якобы увеличивающими смертность в популяции. Спустя буквально несколько лет после этого, конечно же, этот ярлык был снят и препараты вновь были возвращены к активному применению.

Современные требования к лекарственным агентам, способным оказать лечебное действие в отношении ХСН изложены в следующем виде: 1.положительное инотропное действие, т.е. усиление сократительной активности сердца; 2.снижение избыточной пред- и посленагрузки для снижения рабочей нагрузки на сердце; 3.подавление ренин-ангиотензинной активности; 4.уменьшение размеров сердца для снижения потребности его в кислороде, создания условий для адекватного наполнения желудочков и

обеспечения времени, необходимого для диастолической функции для осуществления адекватной коронарной перфузии сердца.

После длительных споров за и против, в последних опубликованных рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АСС, АНА) по лечению СН (2002) из группы антагонистов кальция для лечения явлений СН рекомендуется использовать блокатор кальциевых каналов 3-го поколения амлодипин.

Важным в механизме действия АК является то, что они уменьшают посленагрузку и увеличивают сердечный выброс. АК расширяют коронарные артерии, устраняют ишемию миокарда и за счет этого также могут улучшать его сократимость. Верапамил и дилтиазем, кроме того, оказывают прямое кардиодепрессивное действие (ПКДД) и поэтому могут ухудшать функцию ЛЖ, особенно у больных с СН. Нифедипин, в дозах, используемых в клинике, не оказывает ПКДД и может назначаться больным с СН. Нифедипин увеличивает коронарный кровоток, препятствует спазму коронарной артерии и за счет этого улучшает систолическую и диастолическую функцию ЛЖ у больных с СН. Одновременно он увеличивает доставку кислорода к миокарду и снижает его потребность в кислороде. Необходимо отметить о доказанном в последние годы гипополипдемическом действии нифедипина. Назначение нифедипина больным с СН различной этиологии не влияло на ЧСС, уменьшало давление в правом предсердии, снижало общее периферическое и легочное сосудистое сопротивление, увеличивало сердечный индекс. Эти благоприятные сдвиги гемодинамики сохранялись в течение нескольких месяцев регулярного лечения нифедипином и сопровождалась улучшением клинического состояния больных. Сразу же после отмены нифедипина параметры гемодинамики возвращались к исходным значениям. Побочные действия нифедипина у больных с СН заключались в появлении выраженной гипотонии и очень редко - в развитии отека легких.

В литературе показано, что препараты нифедипина и других АК значительно улучшают переносимость нагрузки (на 20-30%) у больных со стенокардией. Отмечено при этом, что верапамил более эффективен, чем пропранолол.

Американские специалисты на опыте лечения больных с 3-4 функциональными классами СН, которые сублингвально принимали нифедипин показали положительное действие АК. Исходно у всех больных имелось увеличение конечного диастолического индекса (КДИ) ЛЖ до 102 мл/м<sup>2</sup>, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) до 17 мм рт.ст., системного сосудистого сопротивления (ССС) до 1547 дин\*с\*см<sup>-5</sup> и уменьшение сердечного индекса (СИ) до 2,8 л/мин/м<sup>2</sup>. В течение 1 часа после приема



нифедипина уменьшились ДЗЛА до 11 мм рт.ст., ССС до 1179 дин\*с\*см-5, КДИ до 91 мл/м<sup>2</sup> и увеличился СИ до 3,6 л/мин/м<sup>2</sup>. В дальнейшем за 2-6 часов ССС, КДИ и СИ постепенно возвращались к исходному уровню. Лишь ДЗЛА к концу 6 часа оставалось достоверно сниженным. Авторы считают, что такое изменение ДЗЛА нельзя отнести за счет разгрузки ЛЖ, т.к. остальные показатели к этому времени уже возвращались к исходному значению. Предполагают, что механизмом этого эффекта является непосредственное релаксирующее действие нифедипина на ЛЖ (15).

В литературе показано, что АК, как и следовало ожидать, действуя непосредственно на сердце, ослабляют сократительную функцию миокарда. Однако, поскольку они оказывают на гладкую мускулатуру сосудов расслабляющее действие (по типу вазодилататоров), их широко применяют для лечения сердечной недостаточности (5, 6, 8, 7). В связи с этим представляло интерес изучить действие коринфара на сократительную функцию сердца у больных ИБС с ИВР.

По данным ЭхоКГ у больных ИБС отмечалось увеличение скорости циркулярного укорочения ЛЖ, уменьшение показателя объем/давление, однако, фракция выброса, определенная методом секторального сканирования по двум методикам, по сравнению с контролем достоверно не изменялась.

Достоверных изменений ударной и минутной работы, средней скорости раннего диастолического прикрытия передней створки митрального клапана, фракции изгнания не было обнаружено. Отсутствие ее увеличения авторы объясняют сравнительно небольшой динамикой этого показателя и вместе с тем недостаточной чувствительностью использованных методов определения ее.

Наконец, показано, что у большинства больных ИБС добавление к лечению коринфара устраняет неблагоприятные гемодинамические и вентиляционные эффекты бета-адреноблокаторов. В заключение следует подчеркнуть, что ряд авторов наблюдали при лечении АК неблагоприятные последствия. К ним относятся: системная гипотензия, отек легких, правожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок, остановка синусового узла, синдром отмены или рибанд-феномен, брадикардия.

Помимо этого, доказана эффективность нифедипина в лечении первичной легочной гипертензии. В литературе отмечается, что нифедипин вызывает небольшое среди других АК количество побочных действий - от 15-20%, гипотония в 1-2% случаев, тахикардия - у 3%, тошнота, рвота - 4-5% наблюдений, периферические отеки - около 3% больных (20).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности. - Тер. Архив. 1995, N.9, с.3-7; 2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев Ю.Н. Динамика диастолического наполнения и диастолического резерва левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью при применении различных типов медикаментозного лечения: сравнительное доплероэхоКГ исследование. - Кардиология. 1996, N.9, с.38-50; 3. Белогубец В.И. Структура сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с желудочковыми аритмиями и ее особенности при антиаритмической терапии. - Кардиология. 1993, N.4, с.22-25; 4. Погосова Г.В., Жидко Н.И., Гудкова О.А. Нифедипин ГИТС: клиническая эффективность и влияние на качество жизни пожилых больных артериальной гипертензией. - Кардиология. 2004, N.2, с.22-26; 5. Татарченко И.П., Искендеров Б.Г. Эффекты обзидана и нифедипина (кордафена) у больных с искусственным водителем ритма, страдающих гипертонической болезнью. - Кардиология. 1996, N.12, с.49-53; 6. Татарченко И.П., Искендеров Б.Г., Туев В.В. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца у больных с имплантированным кардиостимулятором. - Кардиология. 1996, N.10, с.48-52; 7. Bakhshiyev M.M. Comparative effect of Nifedipin and Corvaton in a long duration and treatment of the patients with stable angina pectoris heart failure with pacemaker. - Coronary Artery Disease, Prevention to intervention. Editors Basil S. Levis, David A. Halon, Moshe Y. Flugelman, Paul Toulboul/Monduzzi Editore-Medimond Inc., International Proceedings Division. Lyon, France. 2000, p.807-811; 8. Bakhshiyev M.M., Seidov G.R., Hajiev Z.A. et al. Particular changes of hemodynamic at the patients with pacemaker against background of long-term treatment of heart failure by corvaton. - The J. of Heart Failure. 1997, v.4, p.168-169; 9. Kiyangi A., Field M.J., Pawsey Ch.C. Metazalone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. - Lancet. 1990, v.335, p.29-31; 10. Kleber F.X. Herzinsuffizienz und Lebenserwartung - die rolle der ACE-Hemmer. - Wien.med.Wschr. 1990, v.140, p.50-55; 11. Odemuyiwa O., Gilmartin J., Kenny D. Captopril and the diuretic requirements in moderate and severe chronic heart failure. - Europ. Heart J. 1989, v.10, p.586-590; 12. Pollak A. Pacemaker therapy in patients with atrial fibrillation. - Am.Heart J. 1993, v.125, p.824-830; 13. Pool P.E., Salel A.F. Sustained-release diltiazem in hypertension: Clinical safety and efficacy. - Practical cardiology. 1990, v.16, p.52-65; 14. Schuchert A. Loss of "pacemakers identity" following activation of the emergency VVI feature. PACE Pacing clin. Electrophysiol. - 1993, v.16, p.353-355; 15. Singh B.N., Josephson M.A. Clinical pharmacology, pharmacokinetics and hemodynamic effects of nicardipine. - Amer. Heart J. 1990, v.120, p.427-434; 16. Sumiyoshi M. Clinical significance of QRS duration during ventricular pacing. - PACE Pacing clin. Electrophysiol. 1992, v.15, p.1053-1064; 17. Tafan M.I. Systematic nocturnal atrial demand pacing results in high-output heart failure. - J.appl.physiol. 1992, v.72, p.803-1809; 18. Thijs L., Staessen J.A., Beleva S., et al. How well can blood pressure be controlled? Progress report on the Systolic Hypertension in Europe Follow-Up Study (Syst-Eur 2). - Curr Control Trials Cardiovasc Med. 2001, v.2, p.298-306; 19. Vilacosta I. Infected transvenous permanent pacemakers: role of transesophageal echocardiography. - Am. Heart J. 1993, v.25, p.904-906; 20. Vlay S.C., Olson L.C. Nifedipine and isosorbite dinitrate alone and in combination for patients with chronic stable angina. - Amer. Heart J. 1990, v.120, p.303-307.

## SUMMARY

### **Problems of pharmacotherapy of heart insufficiency at patients with implanted pace-makers** **M.Bakhshiyev**

*The paper contained information concerned strategy and clinical tactics of the different cardiotropic drugs application in treatment of heart insufficiency patients with implanted pace-makers. It was emphasized that correct usage all drugs demanded adequate information concerning etiology, pathogenesis of diseases and specificity of patients homeostasis condition.*

Поступила 28.05.2004

## Подходы к оценке противоопухолевой резистентности на фоне развития злокачественной опухоли у мышей и к ее стимуляции

**А. А. Кадырова, Н. О. Гудратов**

Азербайджанский медицинский университет,  
Онкологический научный центр, г. Баку

Важнейшим фактором, определяющим устойчивость организма к опухолевому росту, является функциональное состояние неспецифической иммунологически обусловленной резистентности (ИОР) и, в частности, того ее звена, которое обеспечивает противоопухолевую резистентность (ПОР), что в итоге предопределяет вероятность возникновения и развития в нем злокачественных опухолей (ЗО) (6). Угнетение ПОР, происходящее под воздействием целого ряда факторов внешней среды (ионизирующее и ультрафиолетовое излучения, воздействие химических веществ, физических перегрузок и психоэмоционального стресса), является тем фоном, на котором формируется предрасположенность к возникновению онкологических заболеваний (18).

Известно, что, объективно определив состояние ПОР у конкретного индивида (при отсутствии генетически обусловленной предрасположенности к опухолевому росту), можно с достаточно высокой вероятностью оценить риск развития у него онкологических заболеваний (13). В силу этого рациональное применение методов, позволяющих объективно оценивать состояние эффекторных звеньев ПОР, на современном этапе приобретает важное значение.

Известно также, что, стимулируя ПОР, можно добиться определенного снижения относительного риска возникновения у индивида ЗО (11). Очевидно, что этот подход мог бы стать одним из наиболее перспективных способов снижения частоты возникновения ЗО и, будучи широко внедрен в практику, способствовал бы существенному повышению эффективности первичной профилактики онкологических заболеваний (19).

Однако возможность стимуляции ПОР ограничена, поскольку до сих пор не созданы лекарственные препараты, способные селективно активизировать обеспечивающие ее клеточные и гуморальные факторы. Рекомендуемые к использованию с этой целью адаптогенные (в том числе, витаминные) препараты оказывают

на ПОР лишь умеренное стимулирующее действие (12). Между тем, в ряде ситуаций (например, у лиц, подвергшихся сильному ионизирующему излучению или получивших ранее массивную иммуносупрессивную терапию) возникает необходимость интенсивного стимулирующего воздействия на ПОР. Следует отметить, что в литературе имеются отдельные сообщения об успешном применении с этой целью интерферонов, которые в проспективных многолетних исследованиях (в отдельных регионах среди инфицированного вирусами гепатита В и С населения с высоким риском возникновения гепатоцеллюлярного рака) уже проявили выраженную антиканцерогенную активность (5). Однако, их введение сопровождается неизбежным развитием тягостных побочных эффектов, в связи с чем их применение у практически здоровых людей не может быть признано целесообразным. Поэтому целенаправленный поиск лекарственных препаратов, способных активизировать клеточные и гуморальные факторы ПОР, остается весьма актуальным. В равной степени это относится и к оптимизации экспериментальных методов, пригодных для скрининга такой активности среди природных и синтетических соединений.

Изложенное выше в достаточной степени демонстрирует важное значение как методов объективной оценки состояния ПОР, так и средств и подходов к ее стимуляции. Эти соображения побудили нас провести настоящее исследование по оценке возможности мониторить состояние ПОР в процессе развития злокачественной опухоли и стимулировать ее с помощью иммуностропных лекарственных препаратов с разным механизмом действия.

*МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на экспериментальной модели опухолевого роста, обусловленного пролиферацией клеток асцитного варианта карциномы Эрлиха (анеуплоидный штамм ELD, полученный в НИИ ЭДУТО РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН), введенных в виде суспензии в дозе 10<sup>6</sup> опухолевых клеток (ОК) внутривентриально мышам породы SHK с массой тела 20-25 г.*

На 6-й день после перевивки опухоли мышей вскрывали и в их брюшную полость вводили 0,5 мл среды 199 (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П.Чумакова РАМН), которую затем отсасывали шприцем с затупленной иглой и вновь вводили в брюшную полость. Такой цикл повторяли 3-4 раза. Затем жидкость отсасывали полностью и переливали в пробирку. Ее считали неразведенной суспензией опухолевых клеток (такая суспензия содержала порядка  $10^9$  ОК). При необходимости ее концентрировали путем центрифугирования в среде 199, содержащей 10% фетальной сыворотки, в которую добавляли глутамин и антибиотик (гентамицин). Далее 0,1 мл концентрированной суспензии ОК переносили в камеру Горяева и определяли число клеток в 1 мл суспензии. Затем готовили такие ее разведения, в 0,2 мл которых содержались по  $10^8$ ,  $10^7$ ,  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$  и  $10^3$  ОК.

Для количественной оценки состояния ПОР и определения характера ее изменений у животных на фоне развития перевитой им ЗО и под действием различных лекарственных препаратов использовали 2 методических подхода (7).

Первый из них позволял оценить *in vitro* функциональное состояние иммуноцитов, принимающих участие в обеспечении ПОР (нейтрофилов и естественных киллерных клеток - ЕКК), а также цитокинов, регулирующих их активность. Этот подход был реализован посредством пяти методов: 1) определение фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов с помощью НСТ-теста, выражаемой в форме процента НСТ-позитивности нейтрофилов (1); 2) определение цитотоксической активности ЕКК по отношению к аллогенным клеткам, выражаемой величиной индекса цитотоксической активности (ИЦА) (16); 3) определение удельной активности аденозиндезаминазы (АДА) в иммуноцитах (4); 4) подсчет в мазках периферической крови ЕКК, идентифицируемых как "большие гранулоцитарные лимфоциты" (БГЛ) (15) и 5) определение в сыворотке крови животных концентраций альфа-интерферона ( $\alpha$ -ИФН), гамма-интерферона ( $\gamma$ -ИФН) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) с помощью твердофазного иммуноферментного метода (9). Для его постановки использовали коммерческие наборы реагентов фирмы Biosource Int. (США).

Первые три метода использовали для исследования иммуноцитов, находящихся в составе суспензии спленоцитов, которую готовили по известной методике (12). Подсчет процента БГЛ осуществляли в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Последний метод использовали для исследования сыворотки крови, полученной при декапитации животных.

Второй подход основан на постановке трансплантационного теста (ТТ), позволяющего дать интегративную оценку состояния ПОР мышей *in vitro* (14). ТТ воспроизводили по ранее описанной нами методике (3).

В качестве показателя, количественно отражающего эффективность ПОР, использовали рассчитываемую по результатам ТТ величину десятичного логарифма такого количества ОК, введение которых обеспечивало успешную перевивку ЗО и,

соответственно, гибель у половины инокулированных животных. Эту величину, обозначаемую как  $IgTrD_{50\%}$ , определяли с помощью метода кумулятивных процентов по Риду-Менчу. О характере и выраженности влияния препаратов на ПОР судили по величине индекса "усиления" опухоли (ИУО), определяемого как разница между  $IgTrD_{50\%}$  для мышей опытной группы и  $IgTrD_{50\%}$  для интактных мышей: если ИУО был выше нуля, то влияние считали стимулирующим, при ИУО ниже нуля - угнетающим.

Для стимуляции ПОР использовали: циклоферон (индуктор интерферона), полидан (стимулятор лейкоцитопоза) и задаксин (тимозин альфа 1). В качестве средства, угнетающего ПОР, использовали циклофосфамид в виде препарата "циклофосфан", который за 4 суток до опыта (но не в день его постановки) ежедневно внутривнутрибрюшинно вводили мышам в дозе из расчета 200 мг/кг массы (всего 3 инъекции).

Полученные результаты обрабатывали с помощью формул вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В первой серии опытов мы исследовали характер изменения показателей, отражающих состояние ПОР у мышей, которым были введены ОК.

Вначале на 8 интактных мышах были определены исходные значения процента НСТ-позитивности и ИЦА спленоцитов, активности АДА в спленоцитах и концентраций  $\alpha$ -ИФН,  $\gamma$ -ИФН и ФНО- $\alpha$ .

Затем 24 опытными мышам внутривнутрибрюшинно инокулировали по  $10^6$  ОК. Спустя 2, 4 и 6 суток после инокуляции забивали по 8 мышей, суспензию их спленоцитов и сыворотку крови исследовали с помощью указанных выше методов.

У мышей, забитых спустя 2 суток после инокуляции, отмечалось заметное повышение показателя НСТ-позитивности, процента БГЛ в крови, ИЦА спленоцитов и активности АДА в этих клетках, а также уровней  $\alpha$ -ИФН,  $\gamma$ -ИФН и ФНО- $\alpha$ .

Спустя 4 суток было отмечено снижение всех этих показателей (наиболее выраженным оказалось снижение НСТ-позитивности и ИЦА спленоцитов), кроме уровня ФНО $\alpha$  в сыворотке крови, который продолжал увеличиваться. Спустя 6 суток после инокуляции процент НСТ-позитивных клеток снизился примерно в 3 раза, ИЦА спленоцитов - более, чем в 4 раза, а активность АДА - почти в 6 раз. Уровень  $\alpha$ -ИФН оказался почти в 2 раза ниже исходного, а уровень  $\gamma$ -ИФН - более, чем в 3 раза. В то же время уровень ФНО $\alpha$  оставался выше исходного более, чем в 8 раз.

Оценивая эти результаты в комплексе, мы пришли к заключению о том, что развитие ЗО сопровождалось прогрессивным угнетением активности как клеточных (ЕКК, нейтрофилы), так и гуморальных факторов (интерфероны), непосредственно ответственных за обеспечение ПОР. Здесь же надо отметить, что аналогичное

**Таблица. Величины  $IgTrD_{50\%}$  и СПЖ (в сутках) мышей, которым до инокуляции опухолевыми клетками вводили иммуностропные препараты**

Мыши, которым до ТТ вводили:	Число мышей	Число групп	$IgTrD_{50\%}$	СПЖ сутки
Циклофосфан	60	5	3,63	6,4
Циклоферон	60	5	6,07	8,4
Полидан	60	5	6,60	8,7
Задаксин	72	6	7,09	9,6
Интактные мыши	60	5	5,50	7,7

явление ранее отмечалось нами (по крайней мере, в отношении снижения ИЦА спленцитов и активности в них АДА) и при росте других штаммов перевивных опухолей (12), что подтверждает способность растущей ЗО, независимо от ее особенностей, угнетать ПОР.

Практически полностью повторив этот же опыт на мышах, которым до инокуляции вводили задаксин, мы убедились, что данный препарат, обладающий очень высокой иммуностропной активностью, способен заметно ослабить угнетающее действие ЗО на клеточные и гуморальные факторы ПОР. Аналогичный эффект задаксина был документирован и в ходе постановки ТТ (3). Здесь же отметим, что в наших предшествующих наблюдениях введение задаксина отчетливо стимулировало и факторы противинфекционной резистентности (20).

Учитывая, что функциональное состояние ПОР наиболее объективно оценивается только *in vivo*, возможность стимуляции ПОР иммуностропными препаратами мы исследовали с помощью ТТ.

Всего было воспроизведено 5 серий ТТ. В первой серии с помощью ТТ было оценено функциональное состояние ПОР у интактных мышей, а во второй серии - ее изменение у мышей, которым до инокуляции опухоли вводили циклофосфан. В остальных сериях ТТ была количественно оценена способность трех иммуностропных препаратов (циклоферона, полидана и задаксина) стимулировать факторы ПОР.

Первые четыре серии ТТ воспроизводили на 60 мышах, из которых формировали 5 групп по 12 мышей в каждой. Мышам этих групп внутрибрюшинно вводили по  $10^7$ ,  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$  и  $10^3$  ОК, соответственно. Пятую серию ТТ, в которой исследовали активность задаксина, воспроизводили на 72 мышах, разделенных на 6 групп по 12 мышей в каждой (6-й группе животных вводили по  $10^8$  ОК). Использовать дополнительную группу мышей нас побудил тот факт, что в предыдущем наблюдении премедикация животных задаксином не позволила достичь успешной перевивки ЗО более, чем у половины животных и, соответственно, снизила точность определения величины  $IgTrD_{50\%}$  (3).

Постановку всего опыта осуществляли следующим образом. Мыши 1-й группы до инокуля-

ции ОК оставались интактными. Мышам остальных групп за 4 суток до инокуляции (но не в день постановки ТТ) ежедневно внутрибрюшинно вводили препараты в соответствующих дозах (всего 3 инъекции). Мышам 2-й группы вводили циклофосфан в дозе из расчета 200 мг/кг массы тела, мышам 3 группы - полидан в дозе 75 мг/кг, мышам 4-й группы - циклоферон в дозе 3,5 мг/кг и мышам 5-й группы - задаксин в дозе 30 мкг/кг. Через сутки после последней инъекции мышей инокулировали определенным количеством ОК.

Наблюдение за инокулированными мышами продолжали в течение 15 дней. Мониторинг развития опухоли осуществляли по признакам развития у мышей асцита и изменению их общего состояния. Ежедневно в каждой группе регистрировали число погибших от опухолевого процесса мышей. По завершении опыта для каждой группы животных определяли среднюю продолжительность жизни (СПЖ), которая отражала, хотя и косвенно, быстроту развития опухолевого процесса, а значит, и эффективность ПОР у животных.

В таблице представлены величины  $IgTrD_{50\%}$  и СПЖ животных, которым до постановки ТТ вводили соответствующие иммуностропные препараты.

Как следует из цифровых показателей, отражающих состояние ПОР, введение циклофосфана привело к снижению величины  $IgTrD_{50\%}$  почти в 100 раз: величина ИУО была отрицательной (-1,87). Об этом же свидетельствовало и сокращение СПЖ по сравнению с интактными животными на 16,9%. Надо отметить, что подобное угнетающее влияние циклофосфана на ПОР мы ранее отмечали во всех предыдущих экспериментах и связывали его с тем, что в использованных дозах этот препарат обладает отчетливой иммуносупрессивной активностью.

Премедикация мышей циклофероном обеспечила стимуляцию ПОР, что проявилось в некотором повышении величины  $IgTrD_{50\%}$  (ИУО = 0,57) и увеличении СПЖ почти на 10%. Это действие циклоферона мы объяснили его способностью повышать интенсивность продукции эндогенных интерферонов и, соответственно, стимулировать функциональную активность ЕКК (8).

Предварительное введение полидана также привело к умеренной стимуляции ПОР в виде по-

вышения IgTrD<sub>50%</sub> в 10 раз (ИУО = 1,1) и увеличения СПЖ почти на 13%. Вероятно, такое действие полидана на ПОР связано с тем, что препарат обладает двояким действием: стимулятора лейкоцитопоеза и интерферонгена (17). Здесь же надо отметить, что стимулирующее действие полидана на ПОР почти не отличалось от аналогичного действия циклоферона.

И, наконец, введение животным задаксина обеспечило выраженную стимуляцию ПОР *in vivo*: величина ИУО составила +1,6, а увеличение СПЖ достигло почти 25%, т.е. той пороговой величины, которая в экспериментальной онкологии считается достаточной для признания наличия у вещества антиканцерогенной активности (2, 10).

Таким образом, на основании полученных в данном исследовании результатов можно прийти к следующему заключению.

Прежде всего, использованные в нем методы оказались способными выявлять наличие у различных веществ как угнетающего (циклофосфан), так и стимулирующего (циклоферон, полидан и задаксин) влияния на эффективность ПОР. Более того, применение для этой цели ТП позволило количественно оценить стимулирующее действие различных препаратов на ПОР. Из этого вытекает вывод, что ТП вполне пригоден не только для первичного скрининга веществ и препаратов, потенциально обладающих способностью оказывать стимулирующее действие на ПОР, но и для предварительной количественной оценки выраженности этого действия.

Наличие способности стимулировать ПОР у трех препаратов, отличающихся механизмами действия, косвенно свидетельствует о целесообразности поиска веществ с такой же активностью среди других классов лекарственных препаратов. Вероятно, что в процессе такого поиска можно будет выявить средства, которые окажутся приемлемыми для широкого использования с целью первичной профилактики онкологических заболеваний, по крайней мере, среди контингента с высоким риском их возникновения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Вагнер В.К., Насонкин О.С., Борискина Н.Д. Количественная оценка теста восстановления нитросинего тетразолия. - Лабораторное дело, 1989, N. 12, с.31-33; 2. Гудратов Н.О., Мамедов М.К. Введение в экспериментальную онкологию. Баку: Элм, 1995; 3. Гудратов Н.О., Ахмедова И.Н., Кадырова А.А., Гамидова Н.А. Возможность использования несингенной системы для определения естественной противоопухолевой резистентности *in vivo*. - Азерб.Ж.онкологии, 2004, N.1, с.73-76; 4. Гудратов Н.О., М.К.Мамедов М.К., Мамедбеков Э.Н., Адигезалова Д.А. Диагностика иммунологической недостаточности на ос-

нове определения активности в иммуноцитах ферментов обмена пуриновых нуклеотидов у больных онкологическими заболеваниями и туберкулезом. Методические рекомендации. Баку, 1995, 18 с.; 5. Ершов Ф.И., Кадырова А.А. Интерфероны как стимуляторы иммунологически обусловленной резистентности. - Биомедицина, 2004, N.1, с.17-22; 6. Кадырова А.А. Иммунологически обусловленная естественная резистентность и подходы к ее оценке. - Биомедицина, 2003, N.4, с.3-10; 7. Кадырова А.А. Современные методы оценки состояния естественной резистентности в медицинских наблюдениях. - Здоровье, 2003, N.10, с.46-49; 8. Кадырова А.А. Интерфероногены и их использование для стимуляции иммунологически обусловленной резистентности. - Здоровье, 2004, N.6, с.49-51; 9. Кадырова А.А., Ершов Ф.И., Мамедов М.К. Методы количественного определения интерферонов и их значение в современной медицине. - В кн.: Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2002, с.179-181; 10. Кребс Р. Биология и иммунофармакология тимозина-альфа1. - Биомедицина, 2003, N.2, с.9-13; 11. Мамедов М.К. О предрасположенности к опухолям.- Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.2, с.99-108; 12. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность. М.: Кристалл, 2003; 13. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Современные представления о противоопухолевой защите организма - Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.2, с.9-15; 14. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. Трансплантационный тест как метод количественной оценки естественной противоопухолевой резистентности.- Азерб.Ж.онкологии, 2004, N.1, с.68-73; 15. 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; 16. 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; 17. Оруджли Р.Н., Мамедов М.К., Кадырова А.А. и др. Изменение уровней альфа- и гамма-интерферонов под действием стимуляторов лейкопоеза у здоровых лиц и больных лимфомами. - В кн.: Мат-лы 3-го съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004, ч.2, с.296-297; 18. Aliyev J., Mamedov M., Mardany F. Modern views to risk factors of occurrence of oncological diseases. - In: 6-th Int. Congr.: Energy, ecology, economy. Baku, 2002, p.370-372; 19. Cancer in the next millenium. Eds. K.Sikora. Proc. WHO Symp. London, 1998; 20. Kadyrova A.A., Gamidova N.A. Immunotropic drugs as a stimulators of the antiinfectious resistance at mice. - Azerb. J. oncology, 2004, N.1, p.161.

**SUMMARY**

**Approaches to estimation of antitumor resistance at mice with malignant tumor growth and to its stimulation**  
**A.Kadyrova, N.Gudratov**

*The article contains experimental data demonstrated the possibility of quantitation of host antitumor resistance condition with the help of methods based two approaches: in vitro and in vivo. The authors presented results confirmed that transplanted tumor development was accompanied with depression of the host antitumor resistance condition and method applied could be able to detect this fact. Besides it was demonstrated that depressed host antitumor resistance can be stimulated with immunotropic drugs with different mechanism of action to immune system.*

Поступила 20.07.2004

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

### Цереброваскулярные нарушения у больных артериальной гипертонией

Л. И. Абасова, А. Б. Бахшалиев

НИИ Кардиологии Азербайджанской Республики  
им. акад. Д.Абдуллаева, г. Баку

Артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной и фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них (от 20 до 50% в общей структуре смертности) (1). Однозначного мнения о патогенезе АГ, а также общепринятой классификации и подходов к ее лечению в настоящее время не существует. Тем не менее нам представляется целесообразным выделение наиболее распространенных тенденций в объяснение ее патогенеза и лечении, основанных на методах "доказательной медицины". При классификации уровней АД чаще всего придерживаются рекомендаций ВОЗ от 1999 года (3). При этом необходимо учитывать факторы риска ССЗ, поражения органов мишеней АГ и наличие сопутствующих клинических состояний. Первичная АГ или Гипертоническая болезнь к которой относятся более 90-95% всех случаев АГ - генетически детерминированное заболевание, которое невозможно полностью устранить воздействием на частные механизмы регуляции АД, в частности на ренин-ангиотензиновую систему, на симпатическую нервную систему, на кальциевые каналы и т.д. Становится понятным также, почему действие антигипертензивных препаратов всегда транзиторно, а гипертензия неминуемо возвращается после их отмены (4).

Крупные международные исследования, охватившие десятки тысяч больных, доказали необходимость систематической антигипертензивной терапии (САГТ) (7, 8).

САГТ уменьшает смертность от ССЗ, в том числе и от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) на 20-50% (6).

Для понимания и объяснения столь ощутимого регресса частоты случаев ОНМК в результате лечения АГ представляется целесообразным рассмотреть прежде всего основные формы нарушений мозгового кровообращения (НМК) и конкретные механизмы повреждающего действия АГ, приводящего к мозговой катастрофе. Многочисленные исследования показали, что АГ является основной причиной и фактором риска ОНМК как преходящего (церебральные гипертонические кризы, острая гипертоническая энцефалопатия, транзиторные ишемические атаки), так и стойкого характера (геморрагический и ишемические инсульты).

При этом ишемический инсульт (инфаркт моз-

га) развивается в 4-5 раз чаще, чем геморрагический (кровоизлияние в мозг, субарахноидальное кровоизлияние). Летальность при инсультах достигает 35%, риск повторного инсульта - 8-20%, а наличие АГ увеличивает его в среднем на 34% (2).

Острое повышение АД, особенно повторяющиеся и сопровождающиеся плазморрагиями и фибриноидным некрозом стенок артерий, может осложниться набуханием и резким сужением сосуда или закрытием просвета артерии. Именно из-за "гипертонического стеноза" внутримозговых артерий происходит нарушение кровотока в бассейне этих сосудов и развитие наиболее типичных для АГ малых (лакунарных) инсультов. Чаще всего это парциальные нарушения функции отдельных систем мозга (только двигательной или только чувствительной, координаторной или зрительной и др.), но всегда без острого нарушения высших корковых функций и общемозговых симптомов. Механизмами развития ишемического инсульта при патологии магистральных артерий головы и АГ могут быть сосудистая мозговая недостаточность, особенно в условиях форсированного снижения АД, а также артериальная эмболия как в результате стеноза, так и изменения структуры атеросклеротической бляшки (5). Одной из причин кардиоцеребральной эмболии могут быть нарушения сердечного ритма, включая фибрилляцию предсердий у больных с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) вследствие АГ. Так, риск развития инсульта у больных АГ в сочетании с ГЛЖ (ремоделирования сердца) в 5 раз выше, чем у больных АГ без ГЛЖ (4). Еще один аспект связи АГ и инсульта заключается в единстве важнейших патогенетических механизмов этих заболеваний. Например, для них характерны такие нарушения, как дисбаланс нейроморальных медиаторов, активация процессов перекисного окисления липидов наряду с истощением эндогенного антооксидантного потенциала, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, нарушения реологических свойств крови, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция с дефицитом атромботического резерва сосудистой стенки (6). АГ отводится ключевая роль в формировании хронической прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения - дисциркуляторной энцефалопатии и со-

судистой деменции. Характерные для гипертонической ангиопатии и ангиоэнцефалопатии изменения развиваются как в белом веществе полушарий, так и в определенных подкорковых структурах и стволе головного мозга. Наряду с множественными мелкоочаговыми изменениями в белом веществе полушарий мозга обнаруживаются также диффузные изменения, лежащие в основе развития сосудистой деменции - персистирующий отек, деструкция миелиновых волокон, спонгиоз и др. (2). Во многих исследованиях отмечается, что структурные изменения крупных церебральных артерий в результате АГ значительно ускоряют темпы прогрессирования атеросклероза. Очевидно что, эффективное лечение АГ способно хотя бы отчасти предотвратить подобные осложнения. Лечение АГ способствует "обратному ремоделированию сердца", обеспечивает снижение риска развития фибрилляции предсердий и, соответственно кардиоэмболических осложнений (4). Несомненно тесная связь АГ с различными формами цереброваскулярной патологии диктует необходимость проведения постоянной антигипертензивной терапии. Медикаментозная терапия помимо антигипертензивных препаратов должна включать средства обладающие вазоактивным, нейрометаболическим и оптимизирующим геморологические свойства крови действием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Новые рекомендации по предупреждению, диагностике и лечению артериальной гипертонии (США). - Кардиология, 2003, N.11, с.93-97;
2. Верещагин Н. В., Суслина З. А., Максимова М. Ю. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему. - Кардиология, 2004, N.3, с.4-8;
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В и др. Современная терапия артериальной гипертензии. - Кардиология, 2003, N.12, с.91-108;
4. Collins R, Petro R., MacMahon S. et al Blood pressure, stroke and coronary heart disease. - Lancet, 1990, v.335, p.827-839;
5. Kuriyama Y, Wakamura M, Kyougoki. et al. Readaptation of Cerebral blood flow autoregulation after long-term antihypertensive therapy in stroke patients. - Stroke, 1990, v.21, p.50-51;
6. Missirli F. H., Hamley D.F., Goreliek Ir. Et al. Blood pressure control in Stroke patients: What should the consulting neurologist advise? - Neurology, 2002, v.59, p.23-25;
7. Stradgaard. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The Modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on tolerance to acute, drug-induced hypertension. - Circulation, 1976, v.53, p.720-727;
8. Randomized trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke of transient ischemic attack. - Lancet, 2001, v.385, p.1033-1041.

## SUMMARY

### *Cerebrovascular disorders at patients with arterial hypertension*

*L.Abasova, A.Bakxshaliyev*

*The brief communication is dedicated to the problem of pathogenesis, classification and treatment of arterial hypertension with cerebrovascular pathology.*

Поступила 15.04.2004

## Сравнение результатов хирургической техники одномоментной операции глаукомы и катаракты с тоннельным и стандартным разрезом

**Ч. Д. Джарулла-заде, Н. З. Юсифова**

Центральная больница нефтянников, г. Баку

Первичная глаукома и сенильная катаракта - наиболее распространенные заболевания глаза, приводящие к слепоте и слабовидению. Нередко оба эти заболевания развиваются в одном глазу. Тактика хирурга в этой ситуации определяется рядом факторов. Некоторые хирурги отдают предпочтение двухэтапному вмешательству, т.е. антиглаукоматозная операция предшествует экстракции катаракты (1, 2). В последние же годы большинство офтальмохирургов справедливо отдает предпочтение одномоментным операциям (3, 6, 7, 8, 10).

Преимуществом их является возможность выполнения у людей с осложненным соматическим статусом (сердечно-сосудистые заболевания, диабет и другие) в связи с одномоментностью выполнения, малой травматичностью для тканей глаза в отличие от двухэтапной антиглаукоматозной операции и экстракции катаракты. Существенным недостатком двухэтапной хирур-

гии является снижение гипотензивного эффекта от первой операции после произведения экстракции катаракты (5, 9). А также уменьшение экономических затрат, снижение риска возможных интра- и послеоперационных осложнений, укорочение реабилитационного периода - те достоинства, свидетельствующие в пользу одномоментных операций.

Наиболее распространенной в этом смысле является трабекулэктомия с экстракцией катаракты и имплантацией ИОЛ. общепринятая стандартная техника этой операции заключается в производстве трабекулэктомии, дальнейшее расширение корнеосклерального разреза в обе стороны от зоны фистулы и произведения экстракапсулярной экстракции катаракты и имплантации ИОЛ (4). Учитывая возможные интра- и послеоперационные осложнения, такие как пролапс радужки в зону разреза, гипотония, ЦХО, поверхностная фильтрация, а также инду-



Таблица. Послеоперационные показатели ВГД и VIS по группам

	ВГД	VIS (без корр.)	VIS (с корр.)	Рефракция
Группа А	12,7 мм.р.с.	0,4-0,6	0,5 - 0,7	Sph-0,5
Группа В	12,4 мм.р.с.	0,3-0,4	0,5 - 0,7	Sph-1,5 cyl-2,0

цированный астигматизм в результате корнеосклерального разреза, нами предложена усовершенствованная техника одномоментной антиглаукоматозной операции и экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ с самоадаптирующимся разрезом.

*МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.* Нами проведен анализ хирургического лечения 164 пациентов (172 глаза). Возраст пациентов был от 44 до 82 лет (в среднем 63). Из них 90 женщин и 74 мужчин. Срок наблюдения - от 6 мес. до 3,5 лет.

Для сравнения результатов все пациенты вошли в две группы. В группу А (предложенная нами техника) вошло 90 глаз. В группу В (стандартная техника) вошло 82 глаза.

Все пациенты имели первичную открытоугольную глаукому с дефектами в поле зрения, использовали, по меньшей мере 1 антиглаукомный препарат каждый день, и сопутствующую катаракту. По степени зрелости катаракта в 60% была незрелой, в 32% - зрелой и в 8% - перезрелой.

Всем пациентам до и в разные сроки после операции для оценки офтальмологического статуса проводили следующие методы обследования: визометрия, тонометрия, тонография, периметрия, рефрактометрия, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия.

*Техника операции (группа А).* Конъюнктивальный разрез размером 10 мм производится у лимба. Конъюктива отсепаровывается от склеры, коагулируются эписклеральные сосуды. Производится линейный разрез склеры в 2 мм от лимба на 1/3 толщины длиной 6-7 мм в области 11-13 часов. Далее расслаивается тоннель в сторону прозрачной части роговицы на 1,5-2 мм к центру от лимба. До произведения перфорации роговицы выполняется антиглаукоматозный компонент. Стандартным лезвием иссекается участок трабекулы размером 1х3 мм в глубине внутренней поверхности тоннеля на уровне шлеммова канала, а также базальная кридэктомия. Затем производится прокол в переднюю камеру и расширение роговичной части разреза. Далее выполняется экстракапсулярная экстракция катаракты и имплантация ИОЛ. Передняя камера заполняется воздухом, на склеру накладывается 1-2 узловых шва, в зависимости от степени фильтрации. На конъюктиву по краям разреза накладывается 2 узловых шва.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Во время операции произошло выпадение стекловидного тела у 6 (7,3%) пациентов группы В и 2 (2,2%) пациентов группы А, что потребовало выполнение передней витрэктомии.

В раннем послеоперационном периоде было отмечено 3 (3,7%) случая гипотонии в группе В, 1 (1,1%) случай реактивной гипертензии в группе А. Признаки ЦХО имели место в 3 (3,7%) случаях в группе В. Экссудативная реакция в

послеоперационном периоде наблюдалась на 7 глазах - у 2 (2,2%) пациентов в группе А и у 5 (6,1%) - в группе В (Табл.).

В отдаленном периоде у больных наблюдались стойкие цифры нормального ВГД. Границы поля зрения оставались стабильными в течение наблюдаемого нами срока. Результаты рефрактометрии свидетельствуют о достоинстве тоннельных разрезов при одномоментных операциях по поводу катаракты и глаукомы.

Таким образом, предложенная нами техника комбинированной антиглаукоматозной операции и экстракция катаракты с использованием малых разрезов эффективна в отношении стойкости гипотензивного эффекта и стабилизации зрительных функций. Она выгодно отличается минимальным количеством интра- и послеоперационных осложнений. Техника данной операции проста и малотравматична.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуртова Е.Е., Могилевская Ф.Я., Федорова С.М. Экстракция катаракты после антиглаукоматозной операции. - Вестн. Офтальм., 1978, N.3, с.17-20; 2. Ефимова М.Н. Значение лазерных методов лечения в подготовке к экстракции катаракты больных первичной глаукомой. - Патол. Оптич. Сред глаза. М.: Сб. науч. работ, 1989, с.45-47; 3. Ионин И.Э., Хорошилова-Маслова И.П., Лысенко С.В. Клинико-экспериментальное обоснование внутритоннельной микротрабекулэктомии при экстракции катаракты у пациентов с псевдоэкзофтальмическим синдромом. - Глаукома, 2003, N.1, с.31-35; 4. Краснов М.М. Микрохирургия глауком. - М.: Медицина, 1980, 248 с.; 5. Лебедев О.И. Концепция избыточного рубцевания тканей после антиглаукоматозных операций. - Вестн. офтальм., 1993, N.1, с.36-39; 6. Лукова И.Б., Бакоева Б.Х. Комбинированная трабекулэктомия с экстракцией катаракты. - Тез. докл. 5-ого Всеросс. съезда офтальмол., 1987, с.317-319; 7. Малинина В.В., Постраш В.А. Комбинированная хирургия катаракты и глаукомы. - Избр. вопр. офтальмол.: Тез. межрегион. научно-практ. конфер. Самара, 1994, с.72-74; 8. Малогин Б.Э. Результаты использования трабекулоаспирации при факоэмульсификации на глазах с псевдоэкзофтальмическим синдромом. - Современные технологии хирургии катаракты: Сб. науч. ст. ГУ МНТК"МГ", М., 2002, с.166-172; 9. Alpar J.J. Cataract extraction and lens implantation in the eyes with pre-existing filtering bleb. - Am. Intraocular Implant Soc. J., 1979, v.5, N.1, p.33-35; 10. Jemdal T., Lundstrom M. Trabeculectomy combined with cataract extraction. - Amer. J. Ophthalmol., 1976, v.81, N.2, p.227-231.

#### SUMMARY

**Comparison of results between tunnel and standard cune surgical technique in one-step operations of glaucoma and cataract**  
**Ch.Jarulla-zadeh, N.Yusifova**

*In the brief communication authors determine and compare the introocular pressure (IOP) after simultaneous anti-glaucoma operation, extracapsular cataract extraction (ECCE) with the implantation IOL by the technique of the self-adjustable incision with standard method trabeculectomy, ECCE and implantation.*

Поступила 10.06.2004



# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## К 20-ЛЕТИЮ СОЗДАНИЯ ПЕРВОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА ЧЕЛОВЕКА

### **Рекомбинантные интерфероны - важное достижение биотехнологии**

Исполнилось 20 лет со времени, когда было начато промышленное производство первого лекарственного препарата на основе рекомбинантного альфа-интерферона, которое позволило коренным образом изменить существовавшие представления о возможностях терапии целого ряда инфекционных, онкологических и некоторых соматических заболеваний - за минувшие четверть века применение этих препаратов позволило вернуть утраченное здоровье десяткам тысяч больных. Это дает основание считать эту разработку весьма важной в научно-практическом отношении, что и побудило нас донести до читателя хотя бы краткую информацию о событиях, так или иначе связанных с этим достижением генной инженерии и биотехнологии.

Все началось почти 200 лет назад в Англии, когда основоположник вакцинации против оспы - Эдвард Дженнер обратил внимание на то, что у одного из вакцинированных, имевшего герпетические высыпания на губах, иммунитет против оспы, вопреки ожиданиям, так и не развился. Впоследствии в литературе не раз были описаны подобные наблюдения, касающиеся антагонизма вирусов *in vivo*.

Природа этого феномена была разгадана спустя 150 лет: Алик Айзекс и Жан Линдеманн выделили белок, тормозивший размножение вирусов, и назвали его "интерфероном". Это наблюдение привлекло внимание многих исследователей и повлекло многочисленные попытки использовать интерферон в лечении и профилактике вирусных инфекций. И, как один из результатов этих изысканий, уже в 1962 г. под названием "интерферон лейкоцитарный человеческий" появился первый препарат, рекомендованный для закапывания в нос с целью профилактики гриппа и других респираторных вирусных инфекций. Однако опыт широкого применения этого препарата в бывшем СССР, как выяснилось, содержавшего по современным меркам лишь следы интерферона, показал его низкую эффективность.

Тем временем, экспериментальное изучение интерферона обнаружило наличие у него ряда интересных свойств. Во-первых, было уста-

новлено, что интерферон - это не один, а группа сходных по структуре и биологическим свойствам белков, которую правильнее именовать "интерферонами". Выяснилось, что существует три различных класса интерферонов, отличающихся друг от друга рядом свойств.

В 1966 г. американцы М.Оксман и П.Блэк показали наличие у интерферона способности тормозить возникновение вирусассоциированных опухолей у животных, а спустя 3 года англичанин И.Грессер обнаружил у него противоопухолевую активность. К началу 70-х гг. прошлого века был достигнут определенный прогресс и в области совершенствования способов индукции синтеза интерферонов в клеточных системах *in vitro* и разработки высокоэффективных методов его очистки. Это, в свою очередь, создало определенные предпосылки для проведения клинических исследований, посвященных изучению возможностей применения интерферонов для лечебных целей.

В 1975 г. Дж.Десмайтер и год спустя Г.Гринберг показали, что хотя парентеральное введение человеческого интерферона больным хроническим гепатитом В и не обеспечило выраженного клинического эффекта, оно привело к заметному торможению репродукцию возбудителя. Сегодня ясно, что отсутствие эффекта могло быть следствием низкой активности вводимого интерферона, связанной, главным образом, с недостаточной степенью очистки и недостаточной продолжительностью лечения.

Интерес к интерферону, как к средству для лечения вирусных инфекций, после первоначальных сдержанных, и даже скептических, оценок резко возрос в 1978 г., после появления в научно-медицинских кругах полуофициального сообщения о том, что благодаря применению высоких доз человеческого интерферона удалось спасти пожилого больного с крайне тяжелым случаем заболевания лихорадкой Ласса. Сегодня мы знаем, что этим больным был известный американский вирусолог Йорди Казелс, которые впервые выделил вирус лихорадки Ласса и у которого при случайном внутривитальной-

ном заражении развилась тяжелая форма этого заболевания. Для его лечения был использован весь запас очищенного человеческого интерферона, имевшийся в тот момент в США, а когда он был исчерпан, медики выделяли экскретируемый почками интерферон из мочи и, очистив его, вновь вводили пациенту.

Здесь же уместно отметить, что за год до этого события интерферон был использован в онкологической клинике: Х.Стандер в Швеции, вводя интерферон больным костной саркомой, подтвердил его умеренную терапевтическую эффективность. Вскоре появились и другие сообщения о применении интерферона для лечения больных злокачественными опухолями.

Однако, результаты этих и ряда других клинических наблюдений из-за ограниченности вовлеченных в них контингентов больных не поддавались рандомизации и не позволяли дать объективную информацию о реальной эффективности интерферона. Расширению же масштабов клинических исследований препятствовало отсутствие у исследователей достаточных количеств интерферона.

Проблема получения необходимых (по меньшей мере, для проведения репрезентативных клинических исследований) количеств интерферона стимулировала поиски в двух направлениях.

Флагманом первого направления стала научная группа британской компании Wellcome (вскоре она вошла в состав концерна Glaxo-Wellcome), занявшаяся совершенствованием методов выделения, концентрации и очистки интерферона, вырабатываемого культивируемыми *in vitro* клетками крови человека, стимулированными высокоинтефероногенным вирусом. Эта группа добилась значительных успехов и уже в 1981 г. ей удалось получить первый высококонцентрированный и высокоочищенный препарат лейкоцитарного интерферона человека. На его основе, после завершения доклинического изучения, уже в 1983 г. началось промышленное производство первого коммерческого лекарственного препарата натурального интерферона человека, ныне известного под названием "велферон". Надо отметить, что именно на модели этого препарата были выполнены первые широкомасштабные клинические испытания интерферона, подтвердившие его высокую эффективность при лечении некоторых вирусных инфекций и нескольких онкологических заболеваний и определившие первые показания к назначению интерферонов.

Вэлферон, представлявший собой физиологически сбалансированную смесь нескольких субтипов интерферона, был бы почти идеальным терапевтическим средством, если в его производстве не использовалась бы донорская кровь, из которой выделяли лейкоциты - продуценты ин-

терферона. Ее использование в промышленных масштабах повышало себестоимость производства и, соответственно, стоимость самого препарата. Кроме того, в процессе получения натурального интерферона было невозможно полностью исключить опасность их контаминации посторонними вирусами. Заметим, что в 1997 г. канадские исследователи выявили в составе велферона фрагменты генома ретровирусов, что вынудило изготовителя приостановить производство велферона и финансировать многомиллионный проект по совершенствованию системы очистки и контроля этого препарата.

Слабые стороны промышленного изготовления натурального интерферона прогнозировались еще в конце 70-х гг., что стимулировало изыскания во втором направлении - получение интерферона с помощью генно-инженерной технологии.

Предпосылками к развитию этого, как оказалось, наиболее перспективного направления, явились идентификация генов интерферона человека и установление их хромосомной локализации. Кроме того, в 1978 г. в Японии группа Т.Танигучи разработала метод клонирования генов интерферона человека в эукариотных клетках, а в 1979 г. - в бактериях.

Начало развитию этого направления было положено в 1978 г., когда группа под руководством Сиднея Пестки в Институте молекулярной биологии концерна Hoffmann La-Roche в г.Базеле начала работу по выделению цистрона, детерминирующего синтез альфа-интерферона человека. Этим исследователям, работавшим совместно с руководимой Дж.Гэдделом группой специалистов небольшой американской компании Genentech из Сан-Франциско уже в 1980 г. удалось из ДНК лимфоцита человека изолировать ген альфа-2а-интерферона и интегрировать его с плазмидой. В том же году в Институте молекулярной биологии в г.Натли в штате Нью-Джерси было осуществлено плазмидное клонирование этого гена в *E.coli*, а год спустя, в Институте иммунологии в г.Базеле уже был получен первый образец рекомбинантного альфа-2а-интерферона.

Практически в тот же период аналогичную работу выполнили и научные сотрудники американской компании Shering-Plough, осуществившие клонирование гена другого субтипа интерферона - альфа-2b-интерферона. Оба образца, отличавшиеся по первичной структуре лишь одной аминокислотой, обладали всеми свойствами природных интерферонов и легли в основу двух первых препаратов на основе рекомбинантных альфа-интерферонов. На основе первого из них в дальнейшем концерном Рош был создан препарат роферон-А, а на основе второго компанией Шеринг-Плау - препарат интрон А.

Их предклинические и клинические испыта-

ний были завершены, и оба препарата практически одновременно были одобрены Экспертным комитетом ВОЗ по биологической стандартизации, а затем и Федеральной комиссией по продуктам питания и лекарствам США (FDA). Первые коммерческие образцы интрона А были изготовлены уже в конце 1984 г., а роферон-А начал производиться в 1985 г. Итак, началось широкое внедрение рекомбинантных ИФН в клиническую медицину.

За минувшие 20 лет были опубликованы многие тысячи работ с результатами применения этих, а позднее и других, рекомбинантных препаратов альфа-интерферона для лечения больных различными вирусными инфекциями и онкологическими заболеваниями. Это позволило объективно оценить их эффективность при различных типах патологии и не только уточнить их показания и оптимизировать дозы, режимы введения и продолжительность, но и детально изучить побочные действия и разработать действенные способы его коррекции.

Кроме того, было убедительно продемонстрировано, что по терапевтической эффективности (как при вирусных инфекциях, так и при онкологических заболеваниях) рекомбинантные интерфероны ничем не уступают натуральному интерферону. Даже появление в ответ на их длительное применение нейтрализующих антител обычно не оказывает существенного влияния на эффективность лечения.

Более того, препараты, изготовленные на основе рекомбинантных интерферонов, выгодно отличались от натуральных интерферонов большей простотой и экономичностью поддержания продуцентов (бактерий, грибов), более высокой стандартизацией (большей стабильностью состава) и полным отсутствием риска загрязнения компонентами крови, с потенциальными биопатогенами. Эти преимущества, по всей вероятности, привели к тому, что в 2000 г. согласно коммерческим сводкам, более 95% использованных в мире в 2000 г. лекарственных препаратов на основе интерферона приходилось на долю именно рекомбинантных.

Вместе с тем, работы по совершенствованию качества, усилению фармакологической активности и, в первую очередь, улучшению фармакокинетического профиля препаратов рекомбинантных интерферонов не прекращались.

Белковая природа альфа-интерферонов предопределяет не только наличие иммуногенности, но и ряд присущих этой группе препаратов особенностей как фармакокинетики, так и фармакодинамики, в частности, короткий период полужизни и быстрое снижение биоактивности. Это, в свою очередь, для поддержания терапевтически оптимального уровня интерферона в крови требовало частого парентерального вве-

дения препарата (в идеальном случае, ежедневно). Однако, помимо неудобств для пациентов, даже соблюдение такого режима не исключало значительных колебаний концентрации интерферона от максимальных до неопределяемо малых (в случаях, когда препараты вводятся через день), что неизбежно отрицательно сказывалось на эффективности лечения. Это обстоятельство диктовало необходимость улучшения фармакокинетических показателей препаратов.

Изыскания в этой области привели к мысли о возможности использования для этой цели метода химической модификации молекул интерферона путем присоединения к ней инертного носителя со структурой монотонного полимера. В качестве последнего был избран уже применявшийся в подобных целях полиэтиленгликоль (ПЭГ), который, согласно евроамериканским стандартам, официально разрешен к использованию в производстве лекарственных препаратов, продуктов питания и косметологии. Ранее было показано, что пегилирование (процесс химического соединения нативных молекул некоторых белковых лекарственных препаратов с ПЭГ) позволяет не только снизить их иммуногенность и повысить переносимость, но и замедлить их расщепление и, как результат, увеличить время их пребывания в крови, причем, многие важные свойства будущего модифицируемого пептидного вещества, во многом, определяются массой присоединяемого ПЭГ.

Использование этого подхода для модификации интерферона уже в 1997 г. позволило вплотную приблизиться к созданию принципиально новой лекарственной формы - пегилированного альфаинтерферона. В результате уже в 1998 г. в США на основе альфа-2b-интерферона был создан первый препарат такого типа - пегинтрон, предназначенный для лечения больных хроническими вирусными гепатитами В и С. Спустя всего год в Швейцарии на основе альфа-2a-интерферона появился второй препарат пегилированного интерферона - пегасис.

Будучи препаратами одного типа, пегинтрон и пегасис отличаются от прежних препаратов интерферона рядом ценных свойств. Фрагменты молекул ПЭГ, находящиеся в составе пегилированного интерферона, захватывают и удерживают молекулы воды - при этом вокруг модифицированной молекулы образуется своеобразный "водный экран", который повышает растворимость препарата и защищает его молекулы от воздействия протеолитических ферментов и иммунных факторов организма. Это приводит к ощутимому увеличению продолжительности пребывания альфа-интерферона в крови и, соответственно, пролонгирует его фармакологическое действие. В этом состоит важнейшее преимущество пегилированных препаратов перед нативными препаратами интерферона. К этому надо добавить, что улучшенный фармакологический дизайн этих препаратов позволил рекомендовать

их для лечения больных гепатитом С, имеющих признаки цирроза печени.

Вместе с тем, эти препараты имеют и существенные отличия по структуре, что объясняет их различия и по основным фармакокинетическим свойствам. Связь ПЭГ с интерфероном в молекуле пегасиса отличается большей прочностью от таковой в молекуле пегинтрона, что обеспечивает пегасису большую структурную стабильность. Кроме того, масса (и длина мономерных цепей) ПЭГ в составе пегинтрона существенно меньше таковых в составе пегасиса, что обеспечивает последнему большую продолжительность периода полужизни и большую фармакологическую стабильность. И, наконец, в составе пегасиса намного больше разветвленных цепей ПЭГ, что замедляет процесс расщепления молекулы и влечет за собой удлинение времени активной циркуляции препарата в крови, а также значительно снижает его иммуногенность при сохранении их основных фармакологических свойств. В итоге после одной инъекции пегасиса терапевтическая концентрация интерферона в крови сохраняется в течение 160 часов, в то время, как одна инъекция пегинтрона позволяет поддерживать такую концентрацию активного вещества в крови лишь на протяжении 48 часов.

Эти отличия составляют важное преимущество пегасиса, позволяя заменить традиционный режим введения препаратов интерферона "3 инъекции в неделю" всего на одну инъекцию в неделю. Очевидно, что рекомендация фирмы-изготовителя пегинтрона - вводить его раз в неделю - недостаточно обоснованна в фармакокинетическом отношении (ряд авторитетных исследователей рекомендуют вводить пегинтрон, как минимум, два раза в неделю). Кроме того, как показывает уже накопленный опыт применения

этих препаратов в лечении больных гепатитом С, пегасис по сравнению с пегинтроном имеет несомненные преимущества как с точки зрения достигаемого противовирусного эффекта, так и влияния на качество жизни больного. Последнее, помимо удобств применения, во многом определяется и тем, что пегасис лучше переносится пациентами, а его применение сопровождается менее частыми и менее выраженными проявлениями побочного действия.

Все изложенное выше подтверждает мнение о том, что внедрение пегилированных препаратов интерферона ознаменовало начало нового периода в лечении хронических вирусных гепатитов, а их применение, обеспечившее существенное улучшение результатов терапии и ставшее убедительной основой для оптимистических оценок перспективы такой терапии, сегодня рассматривается как некий новый ориентир стандарта, принятый консенсусными документами обществ гепатологов США и Европы, который некоторые исследователи образно именуют "золотым".

Всего за двадцать лет, прошедших со времени создания первых рекомбинантных интерферонов, медицина достигла впечатляющих успехов в тех областях, где они нашли применение. Но диалектика научных поисков такова, что, имея начало, они зачастую не имеют конца по крайней мере, для одного поколения исследователей. И поиски продолжаются, тем более, что нет никаких оснований полагать, что возможности биотехнологии уже исчерпаны.

*А.А.Кадырова*  
*Азербайджанский медицинский*  
*университет, г.Баку*