

форма совместной работы различных научно-исследовательских институтов, расположенных в одном городе. На заседании Президиума Ученого медицинского совета будет обсужден опыт совместной работы Горьковского НИ педиатрического, Горьковского НИ гигиены труда и профзаболеваний, Горьковского НИ травматологии и ортопедии, Горьковского НИ кожно-венерологического, Горьковского НИ эпидемиологии и микробиологии и Горьковского медицинского институтов по организации и проведению координированных научных исследований. Будет обсужден также ряд вопросов, касающихся улучшения работы проблемных научно-исследовательских лабораторий, медицинских журналов, правлений республиканских научных медицинских обществ и др.

Важное значение имеет работа, связанная с рассмотрением различных аспектов реорганизации сети научно-исследовательских учреждений Министерства здравоохранения РСФСР.

С созданием Главного управления НИИ и координации научных исследований все более возрастает значение Ученого медицинского совета и его рабочего органа — Президиума.

В ближайшие годы основными направлениями этой работы должны стать:

— глубокое изучение и рассмотрение передового опыта планирования и организации научных исследований;

— определение наиболее актуальных направлений развития медицинской науки;

— решение вопросов рационального развития сети научно-исследовательских институтов;

— определение первоочередных направлений финансирования научно-исследовательских работ;

— обсуждение итогов и определение основных направлений в работе научных медицинских обществ и медицинских журналов РСФСР и др.

Выполняя свои функции в новых условиях, когда руководство научно-исследовательскими учреждениями осуществляется вновь созданным Главным управлением НИИ и координации научных исследований, коллективы научно-исследовательских институтов должны успешно решить важные задачи, поставленные перед медицинской наукой XXIV съездом КПСС.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616—006—612.017—616—056.3

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОЦЕССЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Проф. В. А. Добрынин, В. П. Нефедов

Кафедра патанатомии (зав. — проф. В. А. Добрынин) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова

В современной иммунологии опухолей следует различать две тесно связанные, но все же самостоятельные проблемы — анализ антигенной структуры опухолевых клеток и иммунологических отношений опухоли и организма, в котором она развивается.

Антигенные отличия между нормальными и опухолевыми клетками, в которых сомневались ранее, подтверждены теперь во многих лабораториях мира. В процессе возникновения и развития опухолевые клетки претерпевают сложные и противоречивые изменения: с одной стороны, это антигенное упрощение (утрата органических, тканевых, групповых антигенов), с другой — антигенное усложнение, приобретение новой антигенной специфичности. Однако клетки раковых опухолей, приобретая

новые для них биохимические и антигенные особенности, не утрачивают в то же время многих антигенных свойств, присущих и нормальным клеткам человека.

Тот факт, что клетки большинства экспериментальных опухолей распознаются организмом хозяина как «чужеродные», свидетельствует о наличии в опухоли специфического антигена. Для демонстрации специфических опухолевых антигенов различного типа был использован ряд тестов. К ним относятся РСК, реакции иммунофлюоресценции, преципитации в агаре, иммуноэлектрофореза и трансплантационный тест. Качественное отличие опухолевого антигена от антигена нормальной ткани удалось установить благодаря применению реакции анафилаксии с десенсибилизацией, предложенной Л. А. Зильбером.

В настоящее время невозможно связать появление в клетке какого-либо специфического опухолевого антигена с приобретением этой клеткой неопластических свойств. Однако специфический трансплантационный опухолевый антиген представляет собой с этой точки зрения наибольший интерес по сравнению с антигенами других типов.

Наличие в опухоли специфических антигенов делает ее несовместимой с организмом носителя, который отвечает на нее иммунологически, т. е. клеточной и антительной реакцией. Иммунитет против аутологичных, изологичных и гомологичных опухолей существует, и опухоль растет в условиях специфического иммунологического ответа. Каждая опухоль в строго генетическом смысле «потенциально несовместима» с организмом носителя и поэтому может рассматриваться как гомотрансплантат. Специфический противоопухолевый иммунитет является мощным и, возможно, основным фактором ингибции опухолевого роста. Однако то, что злокачественный рост протекает в условиях выраженной специфической иммунологической реакции носителя, не приводящей к разрушению опухоли, говорит о необходимости изучения механизма противоопухолевого иммунитета, его факторов.

Роль клеточных и гуморальных антител в противоопухолевом иммунитете в настоящее время не ясна. Показано, что эти факторы могут находиться в состоянии синергизма и антагонизма. Понимание механизма действия клеточных и гуморальных антител на опухолевую клетку и функциональной взаимосвязи этих факторов защиты организма позволит осуществить иммунологическую корреляцию опухолевого роста. На основании большого фактического материала, полученного в эксперименте, Л. А. Зильбер (1960) пришел к выводу о наличии иммунологической корреляции опухолевого роста.

Возможность создать иммунитет к изологичным индуцированным канцерогенами саркомам показана многими авторами, которые использовали различные методы иммунизаций. Продемонстрировано существование иммунитета у мышей против спонтанных аутохтонных карцином молочной железы и аутологичных сарком, индуцированных метилхолантеном. Однако специфическая иммунизация животного против опухоли эффективна лишь до прививки и неэффективна во время роста опухоли.

Решающее значение в противоопухолевом иммунитете (в смысле ингибции опухолевого роста) имеет специфическая иммунологическая реакция лимфоидной ткани. Специфичность этой реакции и ее роль в подавлении опухолевого роста наглядно иллюстрируются опытами по переносу так называемого адаптивного иммунитета. Адаптивный (воспринятый) иммунитет — это иммунитет, переносимый нормальному животному живыми клетками лимфоидной ткани от иммунных животных. Так, при введении подопытным кроликам взвеси клеток иммунных лимфоузлов или селезенки за 24 часа до прививки им опухоли Брауна — Пирса Р. М. Радзиховская (1958) получила частичную или полную задержку опухолевого роста. Митчисон (1955) показал, что у

лимфоузлов, дренирующей трансплантированную гомологичную опухоль, способность переносить иммунитет была выражена между 3 и 5-м днями после прививки мышам опухоли и утрачивалась между 10—15-м днями.

Установлено, что основными клетками, осуществляющими разрушение опухоли в месте прививки, являются лимфоциты и гистиоциты. Считают, что на иммунных лимфоцитах фиксированы специфические антитела, поэтому их называют клеточными антителами. Важное значение для понимания защитного характера клеточной иммунологической реакции на опухоль имеет гистологическое исследование регрессирующих опухолевых гомотрансплантатов. Горер (1958) выделил три типа клеточной реакции организма на гомотрансплантированную опухоль в зависимости от вида последней (солидная, асцитная форма или лейкоз). Ю. М. Васильев (1961) различает три фазы местной реакции на гетерологичную опухоль: 1) неспецифическое асептическое воспаление и пролиферация соединительной ткани; 2) специфическая вторая волна лимфоцитарной инфильтрации и разрушение трансплантата; 3) замещение разрушающейся опухоли грануляционной соединительной тканью (неспецифическая реакция).

Проведены многочисленные исследования по выяснению прямого и опосредованного механизмов действия на опухолевую клетку клеточных антител. Не обнаружено преимущественного присутствия меченных тритием сенсibilизированных лимфоидных клеток в месте разрушения гомотрансплантата. Эти результаты Прендергаст (1964) интерпретирует как вероятность того, что специфичность реакции на гомотрансплантат обусловлена гуморальным фактором, который действует совместно с недавно пролиферированными лимфоидными клетками, осуществляющими разрушение гомотрансплантата. В противоположность данным, полученным с мечеными лимфоцитами, опыты с диффузионными камерами свидетельствуют, что для разрушения клеток-мишеней необходим непосредственный их контакт с иммунными лимфоидными клетками. Необходимость прямого контакта иммунных лимфоцитов с опухолевой клеткой для ее деструкции также подтверждают патоморфологические находки лимфоцитов и гистиоцитов в очаге регрессирующей опухоли.

Для объяснения повреждающего действия клеточных антител при контакте их с клетками-мишенями высказан ряд гипотез. Предполагается, что в первой фазе происходит контакт иммунного лимфоцита с клеткой-мишенью и разрушение лимфоцита, а во второй — разрушение гомотрансплантата осуществляется или за счет освободившихся антител, или за счет выделившихся протеолитических ферментов, или в результате неспецифической воспалительной реакции. Есть основания полагать, что цитотоксическое действие иммунных лимфоцитов принципиально отличается от действия гуморальных изоантител. Первые действуют в отсутствие комплемента, и гибель клеток-мишеней, установленная на основании морфологических критериев, наступает через 24—48 часов или ранее. Гуморальные антитела вызывают гибель клеток в течение 1 часа, причем непременным условием их действия является участие в этом процессе комплемента. Предварительная обработка опухолевых клеток-мишеней гуморальными изоантителами частично или полностью предотвращает цитотоксическое действие иммунных лимфоцитов, по-видимому, вследствие конкуренции тех и других в отношении одних и тех же антигенных детерминант.

Обнаружение антител в сыворотке животных или человека с растущей опухолью является одним из доказательств иммунологической реакции организма на опухоль. Исследуя сыворотки кроликов с растущей опухолью Брауна — Пирс, Кидд (1940) выявил антитела против этой опухоли в реакции связывания комплемента с экстрактами опухоли. Н. В. Нарциссов и Г. И. Абелев (1956) обнаружили комплементсва-

зывающие антитела в сыворотке крыс с первично индуцированными опухолями. С помощью реакции связывания комплемента найдены антитела у мышей с растущей опухолью Эрлиха, а также у людей, больных раком желудка и молочной железы.

Для того, чтобы антитела, фиксированные на клеточной оболочке, проявили цитотоксическое действие, необходимо присутствие комплемента.

Другим важным доказательством прямого деструктивного действия гуморальных изоантител на опухолевые клетки является их способность ингибировать рост опухолей в диффузионных камерах, непроницаемых для клеток носителя.

В настоящее время трудно сказать, какие факторы (клеточные или гуморальные) наиболее важны в противоопухолевом иммунитете. Имеющийся фактический материал позволяет сделать вывод, что как клеточные, так и гуморальные факторы защиты одинаково важны и при определенных условиях могут разрушать опухолевые клетки; особое значение, по-видимому, имеет синергизм их действия.

Общая клеточная реакция организма на растущую и регрессирующую опухоли проявляется в изменениях активной мезенхимы организма, т. е. регионарных лимфатических узлов и селезенки — органов, которые продуцируют клетки, осуществляющие фагоцитоз чужеродных антигенных материалов в организме, и клетки, вырабатывающие антитела. Многие авторы принимают за основу роль активной мезенхимы в процессе канцерогенеза и считают установленным, что одним из процессов, изменяющих функциональное состояние активной мезенхимы, является аллергия. В этой связи нам представляется важным проследить влияние как гипореактивности, так и гиперреактивности на рост опухолей.

Многочисленные исследования, проведенные в лаборатории Р. Е. Кавецкого, показали, что у раковых больных угнетена функция мезенхимы. Ослабление реактивности организма, по мнению Р. Е. Кавецкого (1962), является последствием влияния канцерогенных и коканцерогенных факторов и определяет возможность возникновения опухолевого роста. Аналогичное предположение о том, что «понижение реактивности можно рассматривать как атрибут предопухолевого состояния и как одну из предпосылок возникновения blastom», было выдвинуто Л. С. Салямон (1959, 1965). Вывод о роли гипореактивности в механизмах канцерогенеза Л. С. Салямон делает (1959) исходя из экспериментальных данных, указывающих на возможную связь между способностью ионизирующих лучей и канцерогенных полициклических углеводов влиять на реактивность и вызывать опухоли. Многие химические канцерогенные вещества являются иммунодепрессивными агентами. Можно предположить, что способность таких химических веществ индуцировать опухоли в значительной степени связана с их свойством подавлять иммунитет, в нормальных условиях обуславливающий удаление из организма измененных клеток, находящихся в предраковом состоянии.

Фельдман и Глоберсон (1963) показали, что регионарные лимфоузлы даже неиммунных животных являются защитным барьером для распространения клеток привитой опухоли: рост опухолевых клеток в нормальных лимфоузлах подавлен. Факторы, ингибирующие активность лимфоидной ткани (радиация, кортизон, прогестерон и АКТГ, трипановая синька), способствуют опухолевому росту. Стимуляторы РЭС (БЦЖ, антиретикулярная цитотоксическая сыворотка) активизируют мезенхиму, повышая ее функциональную активность, способствуют подавлению опухолевого роста или регрессии линейноспецифических опухолей и опухолей, индуцированных канцерогенами. Резистентности к опухолевому росту можно добиться путем применения самых

разнообразных препаратов: яичного белка, чужеродной крови, эмбриональной, мозговой, селезеночной и лимфоидной ткани.

Существует также мнение, что в условиях длительной и интенсивной гиперплазии, например в случае искусственно поддерживаемой хронической реакции трансплантата против хозяина, иммунологически реактивные клетки могут быть приведены в состояние гиперреактивности, в конечном счете заканчивающееся неоплазией. Это является примером того, что при определенных условиях повышенная иммунологическая реактивность может представлять большую опасность с точки зрения возможности возникновения опухолевого процесса, чем пониженная реактивность.

Сведения о влиянии предварительной сенсibilизации на развитие рака немногочисленны и к тому же противоречивы. Механизм сенсibilизации до настоящего времени не совсем выяснен. Мнения авторов о состоянии активной мезенхимы в аллергических процессах расходятся. Некоторые находят повышение функции ретикуло-эндотелиальной системы в период сенсibilизации, другие же указывают на угнетение функции этой системы. В опытах Т. Г. Пашаева (1939) и Ю. А. Спасокукоцкого (1940) предварительная сенсibilизация животного создавала благоприятную почву для прививки опухоли. И. С. Гинзбург (1940) наблюдал у животных, которым систематически вводили лошадиную сыворотку и в последующем производили прививку опухоли, укороченные вдвое срока развития опухоли по сравнению со здоровыми. По мнению исследователя, злокачественные новообразования развиваются на фоне хронической сенсibilизации организма. А. Ф. Гольдберг и М. В. Лепская (1941), К. П. Маркузе и Д. А. Лозинский (1941), изучая влияние сенсibilизации на течение ракового процесса, нашли, что при длительной сенсibilизации животных последующая прививка опухоли не вызывает заметных изменений в обмене веществ, как бы создавая своего рода устойчивость к опухолевому процессу (рост новообразования происходит медленнее). С. А. Гулиева (1967) установила, что и феномен Артюса, и сенсibilизация организма без проявления местной кожной аллергической реакции могут сопровождаться понижением и повышением функции РЭС. При повышении функции этой системы развитие привитой опухоли замедлялось, а в 33% случаев опухоли подвергались полному регрессу. При понижении функции РЭС рост привитой опухоли ускорялся, интенсивность метастазирования была ярко выражена.

Приведенные литературные данные свидетельствуют, что иммунологический и иммуноморфологический подход к изучению причин возникновения и роста опухолей может помочь разрешению коренных проблем онкологии. В настоящее время перед исследователями стоят большие задачи по изучению иммунологической реактивности в процессе канцерогенеза, а также влияния на возникновение опухолей антител или иммунологически компетентных клеток и органов, вводимых или трансплантируемых во время латентного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю. М. *Вопр. онкол.*, 1958, 4; Соединительная ткань и опухолевый рост в эксперименте. М., 1961.— 2. Гинзбург И. С. *Тр. I съезда онкологов УССР.* 1940.— 3. Гольдберг А. Ф. и Лепская М. В. *Бюлл. экспер. биол. и мед.*, 1941, 2.— 4. Гулиева С. А. Реактивность организма и опухолевый рост. Баку, 1967.— 5. Зильбер Л. А. *Успехи совр. биол.*, 1949, 28; *Вестн. АМН СССР*, 1960, 12.— 6. Зильбер Л. А., Абелев Г. И. *Вирусология и иммунология рака.* Медгиз, М., 1962.— 7. Кавецкий Р. Е. *Опухоль и организм.* Киев, 1962.— 8. Маркузе К. П. и Лозинский Д. А. *Физиологическая система соединительной ткани.* Медгиз, М., 1941.— 9. Нарциссов Н. В., Абелев Г. И. *Вопросы патогенеза и иммунологии опухолей.* Медгиз, М., 1956.— 10. Пашаев Т. Г. *Сб. науч. работ по онкологии и погр. областям.* 1939, 3.— 11. Радзиховская Р. М. *Бюлл. экспер.*

биол. и мед., 1958, 5; Трансплантационный и специфический противоопухолевый иммунитет. Медицина, М., 1965.— 12. Салаямон Л. С. Вопр. онкол., 1959, 7; Пат. физиол. и экспер. терапия, 1959, 2; Механизмы канцерогенеза. Медицина, М., 1965.— 13. Спасокукоцкий Ю. А. Тр. I съезда онкологов УССР. 1940.— 14. Feldman M., Glouberman A. VIII Международный противораковый конгресс. М., 1963, т. 3.— 15. Gorer P. A. Успехи в изучении рака. М., 1958; Advances in immunology, 1961, 1.— 16. Kidd J. G. J. exp. Med., 1940, 71, 335.— 17. Mitchison N. A. Ibid., 1955, 102, 2, 157—177.— 18. Prendergast R. A. Ibid., 1964, 119, 3, 377—387.

УДК 616.36—006.6

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПЕЧЕНИ

Доц. А. З. Давлеткильдеева

*Кафедра терапии (зав. — проф. О. С. Радбиль) Казанского ГИДУВа
им. В. И. Ленина*

Вопросы, возникающие при постановке диагноза первичных злокачественных новообразований печени, до сих пор еще остаются актуальными. Особенно трудной для клинициста является задача дифференциального диагноза между циррозами печени, абсцессом и первичным раком и саркомой печени.

По данным литературы, первичный рак печени в различных странах встречается неодинаково часто. Наибольшее распространение его отмечено в тропических и субтропических странах. Так, в Южной Африке на его долю приходится 50% всех заболеваний раком, в Западной — 25%, на острове Ява — до 60—80%, тогда как в Швеции — 5,2%, в США — 2,5—4,8%. В СССР он регистрируется у 1—3% всех раковых больных.

В течение последних 6 лет (с 1964 г.) в терапевтических отделениях Казанской дорожной больницы находилось на лечении по поводу хронических заболеваний печени 368 чел., из них с хроническим гепатитом — 240, с различными клиническими формами циррозов печени — 100 и злокачественными опухолями печени и желчного пузыря — 28. В последней группе у 12 чел. диагностирован первичный рак печени, у 1 — первичная саркома печени и у 1 — рак желчного пузыря с прорастанием в печеночную ткань, у остальных 14 были метастазы рака в печень из других органов.

При сопоставлении клинических диагнозов с результатами вскрытия умерших получены следующие данные. Правильный диагноз злокачественной опухоли печени в клинике был установлен у 7 больных из 14, у остальных 7 — только после аутопсии.

Первичная саркома печени была выявлена при патологоанатомическом исследовании, рак желчного пузыря — при пробной лапаротомии, которая была сделана по поводу подозрения на абсцесс печени у этого больного. Остальным 7 больным в клинике ставили диагнозы: цирроз печени в стадии декомпенсации — 3, хронический калькулезный холецистит, осложненный механической желтухой, — 2, острая красная волчанка и рак печени в циррозе — 2.

Правильный диагноз метастазов рака в печень был установлен у 5 больных из 14. Таким образом рак печени был распознан у 7 больных при первичном раке печени и у 5 с метастатическим раком печени, всего у 12 из 28 заболевших первичным и вторичным раком и саркомой печени.

По наблюдениям О. Л. Тикринской правильный диагноз первичного рака печени был поставлен всего у 4 из 17 больных, по данным И. А. Ясницкой — у 14 из 31.