

Оксид азота (NO) играет важную роль, как в физиологических, так и в патологических процессах в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Источником оксида азота в ЖКТ служат эпителий, сосудистый эндотелий, гладкие мышцы, тучные клетки, резистентные и инфильтративные лейкоциты, нейтрофилы и макрофаги, энтеральные нейроны.

Цель исследования – изучить продукцию оксида азота у больных хроническим панкреатитом (ХП) в фазе обострения.

Материалы и методы. Всего обследовано 47 больных хроническим панкреатитом в фазе обострения (средний возраст составил 54,3±4,2 лет) продолжительностью заболевания от 1 года до 28 лет. Дополнительно обследовано 30 человек, которые составили группу здоровых.

Диагноз устанавливался на основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Определение концентрации нитратов в сыворотке крови проводили электрохимическим методом.

Результаты и их обсуждение. Исследование содержания метаболитов оксида азота (нитратов) в сыворотке крови больных ХП в фазе обострения выявило существенное отклонение данного показателя по сравнению с группой здоровых как в сторону повышения уровня NO, так и в сторону снижения.

Преобладающим в исследуемой группе больных было повышение метаболитов оксида азота, которое выявлено у 68,1% больных, при этом уровень метаболитов оксида азота был достоверно выше, чем в группе здоровых (21,3±3,1 мкмоль/л) и составил 71,5±10,6 мкмоль/л (p<0,001).

Существуют данные, что при синтезе NO в условиях воспаления данное соединение индуцирует вазодилатацию, локальное поражение паренхимы, подверженного воспалению, а затем и его ишемии.

Достоверное снижение продукции NO отмечено у 19,1% больных, уровень нитратов у этих пациентов составил по сравнению с нормой 9,7±2,9 мкмоль/л (p<0,01).

Снижение продукции NO способствует вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке.

Нормальный уровень нитратов был выявлен лишь у 12,8% больных, содержание NO при этом было в пределах нормальных значений – 22,4±2,9 мкмоль/л (p>0,05).

Заключение. Таким образом, выявленные изменения продукции оксида азота у больных хроническим панкреатитом в фазе обострения выражались в дефиците NO, избытке образования оксида азота и отсутствии изменений продукции оксида азота. При этом у обследованных нами пациентов преобладал избыточный синтез оксида азота.

#### 077. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО МАТРИКСА (ВСМ) ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Данилова И.А.

Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

Рак желудка (РЖ) – одна из самых распространенных опухолей человека. Типичны: поздняя первичная диагностика на стадии опухолевой прогрессии (до 80%), спорный послеоперационный прогноз, высокая смертность. Стандарты ВОЗ определяют клинкоморфологическую и прогностическую оценку РЖ критериями p-TNM и гистологической классификации (ГК). При этом разнонаправленность принципов построения ГК снижает ее практическую и прогностическую значимость. В то же время ГК ВОЗ – Р. Lauren (2000) выделяет две *основные гистологические формы* (ГФ) РЖ: *кишечную* (КРЖ) и *диффузную* (ДРЖ). По собственным рекомендациям (2005), документированным межгрупповыми морфологическими различиями опухолевой паренхимы, дополнительно выделена *смешанная* ГФ РЖ (СРЖ). С учетом постоянства паренхиматозно-стромальных взаимоотношений как важнейшего биологического качества РЖ представлялось важным изучение тканевых (топографических, качественно-количественных) и молекулярных особенностей формирования ВСМ в пределах выделенных ГФ РЖ.

Цель исследования: гисто-, иммуногистохимическое изучение органоспецифических особенностей ВСМ при КРЖ, ДРЖ, СРЖ на разных этапах опухолевой прогрессии.

Материалы и методы: ретроспективный/текущий клинкоморфологический анализ 137 операционных наблюдений РЖ (архив прозектуры клиники П. Великого; 1995-2004 г.г.) с широкой вырезкой (центральные/латеральные отделы; зоны прогрессии опухоли; фон; края резекции; лимфатические узлы); гистологическим, гистохимическим изучением парафиновых срезов (окраска гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методам Ван Гизона, Гордона-Свита, Herovici-Cook); иммуногистохимическим исследованием экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП)-2,9, контролирующих метаболизм белков ВСМ (Novostain universal detection kit с моноклональными антителами, Novocastra, Англия, разведение 1:50), определением суммы оптической плотности (от 0.60 до 33.0) и доли положительно окрашенных клеток с распределением на группы с низкой (до 10), умеренной (10-20), высокой (свыше 20) экспрессией («Видеотест», версия 5.0); статобработкой (Statgraphics Centurion XV).

Результаты и обсуждение. Независимо от ГФ, морфогенез ВСМ характеризовался закономерной стадийностью, сопровождающей опухолевый рост на этапах внутри- и внеорганной (регионарные лимфоузлы) прогрессии, с формированием ретикулинового каркаса и последующей коллагенизацией. При этом каждая ГФ отличалась индивидуальным типом новообразованного ВСМ: *перигландулярным* (КРЖ); *перипеллюлярным* (ДРЖ); *сочетанным*, «*мозаичного*» типа, с качественно-количественными и топографическими различиями паренхиматозного и стромального компонентов (СРЖ). Тканевые межгрупповые особенности морфогенеза ВСМ подтверждались на молекулярном уровне. При КРЖ преобладало активное разрушение новообразованного

коллагена, инициированного усиленной выработкой ММР-2 и ММР-9 (умеренная и высокая степени экспрессии в 19-73,8% и 12-54,55% наблюдений соответственно). Групповой закономерностью ДРЖ было преобладание синтеза ВСМ над процессами деградации коллагена, что отражали низкие уровни экспрессии обоих маркеров (соответственно 17-65,38% и 22-95,65%). При этом сборная группа СРЖ проявляла: высокие и наивысшие показатели экспрессии ММР-2 и ММР-9 - соответственно 60 (61%) и 70 (72%) случаев. Подобная протеолитическая направленность белковосинтетического потенциала паренхимы СРЖ, возможно, объяснялась морфофункциональной активностью ее кишечного компонента.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о четких межгрупповых тканевых и клеточно-молекулярных различиях и направленной индукции формирования ВСМ в зависимости от гистологических особенностей паренхиматозного компонента РЖ. Устойчивое внутригрупповое постоянство паренхиматозно-стромальных отношений на разных этапах опухолевой прогрессии подтверждает рациональность выделения основных и дополнительной гистологической формы РЖ: кишечной, диффузной, смешанной.

#### 078. КАЧЕСТВЕННО-КОЛИЧЕСТВЕННАЯ И ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОГЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ ОСНОВНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ РАКА ЖЕЛУДКА

Данилова И.А.

Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

Рак желудка (РЖ) отличает предельная гистологическая вариабельность опухолевого роста, что обуславливает целесообразность выделения основных форм (ГК ВОЗ-Р. Laugen, 2000): *диффузной* (ДРЖ) и *кишечной* (КРЖ). С учетом преимущественной при раке любой анатомической локализации лимфогенной внутрисосудистой прогрессии представлялась важной ее оценка при основных гистологических формах РЖ.

**Цель исследования:** комплексное изучение качественно-количественных и топографических особенностей лимфогенных метастазов при ДРЖ и КРЖ.

**Материалы и методы:** 655 наблюдений РЖ, из них 272 (41,53%) ДРЖ, 383 (58,47%) КРЖ (архив прозекуры клиник больницы П. Великого; 1998-2006 г.г.) с морфологическим исследованием резецированного желудка и лимфатических узлов; гистологическим изучением парафиновых срезов (окраска гематоксилином и эозином, альциановым синим).

Результаты и обсуждение. ДРЖ несколько чаще поражал мужчин (144/52,94%) в сравнении с числом женщин – 128 (47,06%) в возрасте - 21-83 года (средний – 57,32); лиц моложе 50 лет – 58 (21,32%) с незначительным превышением числа женщин (32/11,76%). Преобладало: поражение средней (87/31,99%) и нижней (70/25,74%), реже – верхней (50/18,38%) трети желудка и субтотального/тотального (49/18,01%); крайне редко – рецидивное (в культе) – 14 (5,15%) и многофокусное (5/1,84%).

Чаще встречались: крупные (более 5 см) опухолевые узлы (170/62,5%) с глубоко инвазивным (220/80,88%) эндофитным (208/76,47%) ростом. Рост в краях резекции, внутриорганный (лимфогенная эмболия) и внеорганный (лимфогенные метастазы) имелся соответственно: в 80 (29,41%), 24 (8,82%), 103 (37,86%) наблюдениях, в 93 (90,29%) из них – на стадии глубокой (интрамуральной, субсерозной и экстраорганный) прогрессии.

Операционный материал включал 861 лимфоузел (197/72,42% случаев): в проекции малой/большой кривизны - 497 (57,72%), из них с метастазами 218 (43,86%), в т.ч. 150 (30,18%) - уровня N1, 68 (13,68%) – N2; большого сальника - 184 (21,37%), из них с метастазами 80 (43,48%), в т.ч. 65 (35,33%) - N1, 15 (8,15%) - N2; малого сальника - 64 (7,43%), из них с метастазами 13 (20,31%) - N1; отдаленных (перипанкреатических, пара-аортальных, ворот селезенки и печени) - 116 (13,47%), из них с метастазами 31 (26,72%) - N1.

КРЖ несколько преобладал у мужчин (210/54,83%) в сравнении с числом женщин - 173 (45,17%) в возрасте 28 - 92 года (средний – 63,98); лиц моложе 50 лет – 58 (15,14%). Чаще характеризовался: поражением тела (130/33,93%), реже – верхней (106/27,68%) и нижней (100/26,11%) трети желудка, значительно реже - субтотальным (33/8,62%), многофокусным (9/2,35%) и рецидивным (5/1,31%) ростом.

Часто наблюдались: крупные (более 5 см) опухолевые узлы (206/59,19%) с глубоко инвазивным (302/78,85%) эндофитным (253/66,06%) прорастанием стенки желудка. Латеральный опухолевый рост, внутриорганный эмболия, лимфогенные метастазы составили соответственно: 60 (15,67%); 45 (11,75%); 170 (44,39%) наблюдений, из них в 12 (3,85%) – при поражении слизистого и подслизистого (T1) отделов стенки, в том числе уровня N2.

В 312 (81,46%) операционных наблюдениях содержалось 1465 лимфатических узлов: в проекции малой (большой) кривизны - 536 (36,59%), из них с метастазами 210 (39,18%), в т.ч. 120 (22,39%) - N1, 90 (16,79%) - N2; отдаленных - 453 (30,92%), из них с метастазами 262 (57,83%), в т.ч. 96 (21,19%) - уровня N1, 133 (36,64%) - N2, 33 (7,28%) - N3; большого сальника - 324 (22,12%), из них с метастазами 115 (35,5%), в т.ч. 77 (23,77%) - N1, 38 (11,73%) - N2; малого сальника - 152 (10,37%), из них с метастазами 38 (25,0%) - N1.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о высокой корреляции кишечной формы РЖ с более частым выявлением и ранним внутриорганным (эмболическим) и внеорганным метастатическим, в том числе обширным (уровня N2 – N3) вовлечением не только близлежащих, но и отдаленных лимфатических узлов. Такие результаты не исключают разных способов прогрессии при основных (кишечной, диффузной) гистологических формах РЖ, инициируют углубленное клеточно-молекулярное исследование и требуют дифференцированного, в том числе комбинированного лечебного подхода и индивидуальной предсказательной оценки.

#### 079. ИЗУЧЕНИЕ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА