

проблем Севера СО РАМН, тел.: 8(391) 228-06-56, e-mail: tjulia@bk.ru; Каспаров Эдуард Вильямович — доктор мед. наук, профессор, гл. врач НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, тел.: 8(391) 228-06-62; Цуканов Владислав Владимирович — доктор мед. наук, профессор, рук. отдела физиологии и патологии органов пищева-

варения НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, тел.: 8(391) 212-53-63, 256-81-20, e-mail: gastro@impn.ru; Васютин Александр Викторович — канд. мед. наук, мл. науч. сотр. гастроэнтерологического отделения НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, тел.: 8-913-180-71-89, e-mail: alexander@kraslan.ru.



УДК 616 - 006.448 : 616.3 + 611.3

Ю.С. Ландышев¹, А.В. Груздова¹, В.В. Войцеховский¹, А.А. Григоренко¹, Е.М. Дердюк²

ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

*Амурская государственная медицинская академия¹,
675013, ул. Горького, 95, тел.: 8(416) 52-68-28, e-mail: agma@amur.ru;
Амурская областная клиническая больница², 675000, ул. Воронкова, 26, г. Благовещенск*

Множественная миелома (ММ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей [6]. Количество больных ММ постоянно возрастает, что лишь частично связано с увеличением продолжительности их жизни [1, 3, 4].

Специфическое поражение желудка и кишечника при ММ наблюдается очень редко. Средний возраст больных, у которых находили поражение желудочно-кишечного тракта миеломными клетками, составил 46,3 г., соотношение мужчин и женщин 1 : 1 [2]. Описаны случаи диагностики солитарной плазмоцитомы толстой кишки [10, 12]. Клинические проявления зависят от месторасположения миеломной опухоли в желудочно-кишечном тракте. Дифференциальный диагноз следует проводить с другими злокачественными новообразованиями и воспалительными псевдоопухолями. Необходимо проведение рентгенологического, радиографического и гистологического исследований. Единственным методом лечения солитарной плазмоцитомы желудочно-кишечного тракта является ее хирургическое удаление.

При ММ наблюдается поражение слизистой оболочки полости рта. У больных гемобластомами часто обнаруживаются эрозивные и язвенные поражения слизистой оболочки полости рта, некротические изменения, что может быть связано как с присоединением инфекции, так и с прогрессированием лейкозного процесса. Частота поражений слизистой оболочки полости рта у онкогематологических больных широко варьирует и составляет, по данным разных авторов, 19-99% [2, 8, 9].

Большое количество публикаций посвящено такому серьезному осложнению цитостатической терапии, как некротическая энтеропатия [5, 7]. В подавляющем боль-

Резюме

Изучено клиническое и морфофункциональное состояние желудка у больных множественной миеломой (ММ). У больных ММ состояние слизистой оболочки желудка меняется в процессе опухолевой прогрессии. Преобладают атрофические изменения, декомпенсация ощелачивающей функции антрального отдела, значительно снижена кислотообразующая функция желудка. Установлены причины, способствующие этому. Специфическая опухолевая плазмноклеточная инфильтрация при ММ встречается очень редко, на поздних этапах опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: множественная миелома, желудок, 12-перстная кишка.

Yu.S. Landyshev, A.V. Gruzдова, V.V. Voicehovsky,
A.A. Grigorenko, E.M. Derduk

THE STATE OF STOMACH AND DUODENUM IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

*Amur state medical academy;
Amur regional clinical hospital, Blagoveschensk*

Summary

The clinical and morpho-functional state of the stomach in patients with multiple myeloma (MM) was studied. In patients with MM the state of gastric mucus changes during tumor progression. Atrophic changes of hypo- and anacidous state prevail; acidic function of the stomach with decompensation of alkaline function of antrae section prevails. Causes responsible for these changes are determined. Specific tumoral plasma cellular infiltration in MM occurs very seldom, at the late stages of the tumor progression.

Key words: multiple myeloma, stomach, duodenum.

шинстве случаев некротическая энтеропатия развивается при агранулоцитозе.

В то же время очень мало выполнено работ, посвященных патологии желудка и 12-перстной кишки при ММ. В связи с вышеизложенным, целью данной работы явилось изучение особенностей клинического и морфофункционального состояния желудка и 12-перстной кишки у больных ММ.

Материалы и методы

Обследованы 50 больных множественной миеломой, находившихся на учете у гематолога в Амурской областной поликлинике в 2007-2010 гг. Больные ММ были разделены на три группы в соответствии с классификацией В. Durie и S. Salmon (1975): в I группу включено 8 больных ММ в стадиях IA и IIA (из них 5 с солитарной плазмцитомой) в возрасте $56 \pm 4,6$ лет; II группу составили 32 пациента в стадии IIIA (средний возраст $58 \pm 6,5$ лет) и III группу — 10 больных в стадии IIIB (с наличием хронической почечной недостаточности — ХПН) в возрасте $57 \pm 6,6$ лет.

Эндоскопическое исследование желудка и 12-перстной кишки проводили с использованием гастроскопа «Olimpus» (Япония). Для оценки морфологического состояния слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки выполнялась прицельная биопсия из фундального, антрального отделов желудка и мест наиболее выраженных изменений с проведением гистологического исследования биопсийного материала. У всех больных была исследована кислотообразующая функция желудка и ощелачивающая способность антрального отдела желудка методом внутрижелудочной pH-метрии с использованием ацидогастрометра «Гастроскан-5 М» («Исток-система», Россия). Измерения pH производились с использованием pH-метрического зонда, в трех стандартных точках — нижняя треть пищевода, тело и антральный отдел желудка. Для диагностики хеликобактерной инфекции использовали биопсию, производимую во время эндоскопического исследования желудка и 12-перстной кишки с последующим тестированием на наличие уреазы, гистологическим исследованием и выделением хеликобактера на питательных средах, а также определение титра антител в крови к антигенам H. Pylori методом ИФА.

Контрольную группу составили 20 чел., аналогичных по полу и возрасту, без лимфопролиферативных заболеваний и заболеваний желудка и 12-перстной кишки.

Результаты и обсуждение

Наличие отягощенного анамнеза по гастродуоденальной патологии выявлено у 12 больных, в том числе по язвенной болезни 12-перстной кишки у 7 чел. Диагноз язвенной болезни всем пациентам был выставлен до верификации ММ. Диагноз хронического гастрита до верификации миеломы был выставлен 5 больным (различные варианты в соответствии с Сиднейской классификацией 1990 г., модифицированной в Хьюстоне в 1994 г.). Клинические проявления поражения желудка были выявлены у 5 чел. с обострением язвенной болезни 12-перстной кишки (у двух пациентов язвенная болезнь была в стадии ремиссии). Болевой абдоминальный синдром был ведущим в клинике только у 5 пациентов с обострением язвенной болезни желудка.

Гораздо чаще у этих пациентов отмечался диспептический синдром. Во II группе он диагностирован у 24 больных: тошнота у 20, рвота у 12, метеоризм у 8, изжога у 15 больных. Диспептические расстройства у пациентов этой группы следует объяснять приемом высоких доз глюкокортикоидов и токсическим действием цитостатиков. Тошнота во всех случаях отмечалась после проведения курсов химиотерапии (VMP, PAD, velk+dexa). В III группе желудочная диспепсия объясняется еще и проявлениями ХПН. В этой группе анорексия отмечалась у всех 10 больных, тошнота и рвота у 8, изжога у 6, метеоризм у 6 больных. Тошнота и рвота у больных III группы отмечались на фоне нарастающей азотемии. У больных I группы, не получавших химиотерапию, диспептических расстройств не отмечено.

При проведении эндоскопического исследования в I группе у двух пациентов была диагностирована умеренная атрофия слизистой желудка. При гистологическом исследовании биоптатов из очагов поражения, железы лишь слегка были укорочены, обрешены тонкими фиброзными прослойками, в фундальных железах отмечалась умеренная гиперплазия добавочных glanduloцитов, главные париетальные glanduloциты большей частью были сохранены, лишь некоторые из них заменены мукоидными. При исследовании секреторной функции желудка, по данным внутрижелудочной pH-метрии, у больных I группы преобладало нормальное кислотообразование тела желудка с субкомпенсацией ощелачивания (таблица).

Во II группе при проведении эндоскопического исследования желудка и 12-перстной кишки патология выявлена у гораздо большего количества пациентов — 24 чел. У большинства больных (15 чел.) отмечались диффузные атрофические изменения слизистой желудка и 12-перстной кишки. При гистологическом исследовании биоптатов у этих пациентов диагностированы тяжелые атрофические изменения и кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка. Были видны массивные поля склероза и полиморфно-клеточный инфильтрат на месте бывших желез. Сохранившиеся железы короткие, париетальные, и главные клетки целиком вытеснены слизеобразующими. У больных с высоким содержанием сыровоточного парапротеина в сосудах микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка были диагностированы белковые стазы разной степени выраженности, вызывающие нарушение микрогемоциркуляции. При исследовании секреторной функции желудка, по данным внутрижелудочной pH-метрии, у этих больных получены следующие результаты. У большинства выявлена гипоацидность тела желудка — 10 чел. (таблица), в сочетании с декомпенсацией ощелачивающей способности антрального отдела желудка. Анацидность тела желудка, в сочетании с компенсацией ощелачивания, зарегистрирована у 5 пациентов. У 9 пациентов с атрофическими изменениями слизистой желудка выявлено инфицирование H. Pylori: в 2 случаях — выраженная, в 6 случаях — умеренная, в 1 — слабая степень обсемененности; у 6 пациентов инфицирования H. Pylori не выявлено.

У 9 больных II группы при проведении ФГДС диагностирован поверхностный гастрит. При гистологическом исследовании биоптатов у этих больных слизистая оболочка желудка имела нормальную толщину, иногда

Оценка кислотопродуцирующей функции тела и нейтрализующей функции антрального отдела желудка у больных множественной миеломой

Группа	Кислотопродуцирующая функция тела желудка			Нейтрализующая функция антрального отдела желудка	
	Заключение	Оценка кислотопродуцирующей функции желудка (ед. pH)		Заключение	pH макс (анtrum) - pH мин (тело) (ед.)
		базальные условия	после стимуляции гистамином		
Контроль (n=20)	Нормоацидность	1,8±0,1	1,6±0,1	Компенсация	5,1±0,38
I группа (n=8)	Нормоацидность	1,82±0,09; p ₁ >0,05	1,61±0,05; p ₂ >0,05	Субкомпенсация	2,7±0,38; p ₃ <0,01
II группа (n=32)	Нормоацидность (n=8)	1,8±0,2; p ₁ >0,05	1,7±0,2; p ₂ >0,05	Компенсация	5,5±0,2; p ₃ >0,05
	Нормоацидность (n=9)	1,78±0,15; p ₁ >0,05	1,67±0,1; p ₂ >0,05	Субкомпенсация (n=9)	2,7±0,38; p ₃ <0,01
	Гипоацидность (n=10)	3,5±0,3; p ₁ <0,001	2,7±0,3; p ₂ <0,01	Декомпенсация (n=10)	1,84±0,36; p ₃ <0,001
	Анацидность (n=5)	6,5±0,4; p ₁ <0,001	6,1±0,5; p ₂ <0,001	Компенсация (n=5)	6,2±0,25; p ₃ <0,05
III группа (n=10)	Нормоацидность (n=2)	1,76±0,14; p ₁ >0,05	1,7±0,2; p ₂ >0,05	Субкомпенсация (n=2)	3,0±0,4; p ₃ <0,05
	Гипоацидность (n=4)	3,6±0,5; p ₁ <0,001	2,8±0,1; p ₂ <0,001	Декомпенсация (n=4)	1,83±0,3; p ₃ <0,001
	Анацидность (n=4)	6,7±1,2; p ₁ <0,001	6,2±0,8; p ₂ <0,001	Компенсация (n=4)	6,1±0,5; p ₃ <0,05

Примечания. Р₁ — достоверность различий, по сравнению с контролем, показателей базальной секреции; Р₂ — достоверность различий, по сравнению с контролем, показателей кислотопродуцирующей функции желудка после стимуляции гистамином; Р₃ — достоверность различий, по сравнению с контролем, показателей нейтрализующей функции антрального отдела желудка.

была слегка утолщена, покровно-ямочный эпителий с умеренно выраженными дистрофическими изменениями, в собственной пластинке слизистой оболочки на уровне валиков отмечалась выраженная лимфоцитарная и плазмочитарная инфильтрация, железы тела и антрального отдела желудка были интактны. При исследовании секреторной функции желудка отмечено нормальное кислотообразование тела желудка с субкомпенсацией ощелачивания (таблица). Инфицирования Н. Рylori у этих больных не выявлено.

Эрозии в различных отделах желудка были диагностированы у 10 больных, у большинства они локализовались в антральном отделе желудка.

У больных III группы (с наличием ХПН) в желудке и 12-перстной кишке отмечались следующие изменения. У 8 больных при эндоскопическом исследовании были диагностированы эрозии слизистой оболочки, из них у 4 чел. тотально на всем протяжении желудка имели место множественные эрозии (до 0,2-0,8 мм в диаметре), осложнившиеся кровотечениями. Возникновению кровотечений способствовало нарушение тромбоцитарного звена гемостаза. При исследовании секреторной функции желудка, по данным внутрижелудочной pH-метрии, у 4 больных III группы выявлена гипоацидность тела желудка в сочетании с декомпенсацией ощелачивающей способности антрального отдела желудка (таблица). Анацидность тела желудка в сочетании с компенсацией ощелачивания зарегистрирована у 4 пациентов (таблица). У 2 больных отмечено нормальное кислотообразование с субкомпенсацией ощелачивания (таблица). Биопсия слизистой желудка этим больным не выполнялась из-за опасности кровотечения. Только у 2 пациентов диагностирована умеренная степень инфицированности Н. Рylori методом ИФА.

Летальный исход констатирован у всех больных III группы (непосредственная причина смерти - ХПН и ее осложнения) и у 10 больных II группы (непосредственная причина смерти — присоединение инфекционных осложнений). При гистологическом исследовании желудка после аутопсии больных ММ, умерших при

явлениях ХПН, диагностировали тяжелую атрофию слизистой оболочки желудка, большие поля склероза, полиморфно-клеточный инфильтрат на месте бывших желез, очаги кишечной метаплазии. У больных с высоким содержанием сывороточного парапротеина в сосудах микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка были диагностированы белковые стазы, вызывающие нарушение микрогемоциркуляции. Очаговая инфильтрация желудка опухолевыми плазматическими клетками была диагностирована у 5 больных III группы и у 3 больных II группы.

Выводы

1. У больных ММ состояние слизистой оболочки желудка меняется в процессе опухолевой прогрессии. Наибольшее распространение имеют атрофические изменения, значительно снижена кислотообразующая функция желудка, преобладает субкомпенсация ощелачивающей функции антрального отдела желудка.

2. Причинами выявленных изменений могут служить следующие факторы: белковые стазы в сосудах у больных с высоким содержанием парапротеина крови, способствующие нарушению микрогемоциркуляции в слизистой оболочке и развитию атрофических изменений; инфицированность Н. Рylori; проводимая химиотерапия, оказывающая действие не только на опухолевые, но и на здоровые ткани организма с повышенной пролиферативной активностью, в первую очередь страдают слизистые оболочки гастроинтестинального тракта; пожилой возраст большинства больных; при наличии ХПН уремическое поражение слизистой оболочки.

3. Специфическая опухолевая плазмноклеточная инфильтрация при ММ встречается очень редко, на поздних этапах опухолевой прогрессии.

Л и т е р а т у р а

1. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парапротеинемические гемобласты: руководство по гематологии [под ред. А.И. Воробьева]. - Изд. 3-е. - М., 2003. - Т.2. - С. 151-184.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. - СПб., 2004. - 446 с.

3. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. и др. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Амурской области // Дальневост. мед. журнал. - 2004. - №2. - С. 34-37.

4. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Есенин В.В. и др. Анализ результатов лечения больных множественной миеломой // Дальневост. мед. журнал. - 2007. - №1. - С. 47-50.

5. Воробьев А.И. Цитостатическая болезнь: руководство по гематологии. - 3-е. изд., перераб. и доп. - М.: Нью-диамед, 2003. - Т.2. - С. 206-209.

6. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома // Клиническая онкогематология [под ред. М.А. Волковой]. - Изд. 2-е, перераб. и доп. - М., 2007. - С. 847-871.

7. Птушкин В.В. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями // Клиническая онкогематология [под ред. М. А. Волковой]. - М., 2007. - С. 1001-1024.

8. Рукавицин О.А., Сидорович Г.И. Множественная миелома и родственные заболевания. - М.: БИНОМ, 2006. - 212 с.

9. Рукавицин О.А., Сидорович Г.И. Паранепротеинемические гемобластозы. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 304 с.

10. Янченко Д.Е., Шишкин А.Н., Максимов Г.А. Случай солитарной миеломы толстой кишки // Новые Санкт-

Петербургские врачебные ведомости. - 2007. - №4. - С. 100-102.

11. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. // Cancer. - 1975. - Vol. 36, №3. - P. 842-854.

12. Wendum D., Vissuzaine C., Bellanger J. et al. A case of polypoid solitary colonic plasmocytoma // Ann. Patol. - 1994. - Vol. 14. - P. 248-250.

Координаты для связи с авторами: Ландышев Юрий Сергеевич — доктор мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии АГМА, засл. деятель науки РФ, академик РАЕН, профессор, тел.: 8(4162) 42-94-19; Груздова Анна Владимировна — аспирант кафедры госпитальной терапии АГМА, тел.: 8(4162) 42-54-97, e-mail: gruzdovablg@mail.ru; Войцеховский Валерий Владимирович — доктор мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии АГМА, тел.: 8(4162) 49-54-97, e-mail: voitsehovskij@yandex.ru; Григоренко Алексей Александрович — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии АГМА, тел.: 8(4162) 44-52-21; Дердюк Елена Марковна — канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики Амурской областной клинической больницы.



УДК 616.332 - 085 : 615.7^{даларгин}-092.4/.9 - 001.8

Е.Ю. Животова¹, Н.А. Болоняева³, М.Ю. Флейшман¹, А.Н. Евсеев¹, Л.П. Исаенко³,
О.А. Лебедько², Е.Н. Сазонова¹, С.А. Алексеев¹, С.С. Тимошин¹

ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Дальневосточный государственный медицинский университет¹,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8(4212) 32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;
Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания
СО РАМН - НИИ охраны материнства и детства², 680022, ул. Воронежская, 49, кор. 1, e-mail: iomid@yandex.ru;
ГУЗ «Консультативно-диагностический центр «Вивея»³,
тел.: 8(4212) 45-15-40, e-mail: glavvrach.viveya@inbfox.ru, г. Хабаровск

В ранее проведенных исследованиях нами была установлена способность даларгина снижать частоту возникновения НПВП-гастропатий и оказывать положительное воздействие на их течение [3]. При этом имела место активация пролиферативных процессов. Нарушение тканевого гомеостаза, проявляющееся при гастропатиях эрозиями и язвами, обусловлено не только нарушением пролиферации эпителия, но и активацией апоптоза и усилением оксидативного стресса.

Целью настоящего исследования было изучение характера влияния корригирующей терапии даларгином при НПВП-гастропатиях на гистоморфологическую картину слизистой оболочки желудка, выраженность оксидативного стресса и индуцируемые им процессы апоптоза.

Материалы и методы

Экспериментальная часть работы выполнялась на мышак-самцах массой 25-30 г. Животные были разделены