

carbonic acid gas baths in combination with physical trainings on bicycle ergometer or curative gymnastics. Condition of physical efficiency was estimated with the help of spiroergometry, bicycle ergometry; influence of physical factors on rhythm disturbance and myocardial ischemia - monitoring of electrocardiogram per Holter. It's proved, that the general carbonic acid gas baths with physical trainings on bicycle ergometer give authentically identical increase of the direct and follow up results of treatment of patients with coronary heart disease (CHD) and hypertonic illness on short (14 days) and usual (21 day) courses of sanatorium treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клеменков С.В., Левицкий Е.Ф., Давыдова О.Б. Физиотерапия больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма. — Красноярск-Томск-М.: Сибирь, 2002. — 336 с.
2. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Давыдова О.Б. и др. Бальнеотерапия и физические тренировки в восстановительном лечении больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма и проводимости. — Красноярск-Томск-М.: Сибирь, 2002. — 296 с.
3. Клеменков С.В., Явися А.М., Разумов А.Н. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма и проводимости длительным комбинированным применением бальнеотерапии и физических тренировок. — Красноярск-М.: Сибирь, 2002. — 125 с.
4. Клеменков С.В., Каспаров Э.В., Разумов А.Н. и др. Восстановительное лечение больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма и проводимости с помощью физических факторов. Т.1. — Красноярск-М.-Томск-Пятигорск: Кларетианум, 2003. — 332 с.
5. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Левицкий Е.Ф., Клеменков А.С. Восстановительное лечение больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма и проводимости с помощью физических факторов. Т.2. — Красноярск-М.-Томск-Пятигорск: Кларетианум, 2003. — 276 с.
6. Кубушко И.В., Каспаров Э.В., Клеменков С.В. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца с нарушением ритма комбинированным применением бальнеотерапии с электротерапией или физическими тренировками. — Красноярск-М.: Сибирь, 2003. — 151 с.
7. Клеменков С.В., Каспаров Э.В., Петрова М.М. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма комбинированным применением электросна с психотерапией или углекислыми ваннами. — Красноярск: Кларетианум, 2004. — 144 с.
8. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Каспаров Э.В. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца с нарушением ритма длительным применением бальнеотерапии в амбулаторных условиях. — Красноярск-М.: Кларетианум, 2004. — 120 с.
9. Мышенко О.А. Качество и эффективность укороченных сроков санаторно-курортного лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с начальной дисциркуляторной энцефалопатией: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — Томск, 2006. — 24 с.
10. Серебряков В.Г., Клеменков С.В., Клеменков А.С. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных стабильной стенокардией с нарушением ритма (непосредственные и отдаленные результаты) разными методами бальнеотерапии в амбулаторных условиях. — Красноярск-М.: Кларетианум, 2005. — 124 с.

© ГОЛУБЕВ С.С., КОЗЛОВА Н.М., ТЮРЮМИН Я.Л., РАЕВСКАЯ Л.Ю., НЕСТЕРОВ Н.Г. — 2006

УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 И ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ В СТЕНКЕ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

С.С. Голубев, Н.М. Козлова, Я.Л. Тюрюмин, Л.Ю. Раевская, Н.Г. Нестеров

(Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. М.Л. Меньшиков; Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. Ф.И. Белялов; Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН, директор — д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Изучен уровень экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в зависимости от степени выраженности воспаления в стенке желчных пузырей, полученных от больных хроническим калькулезным холециститом после холецистэктомии. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 была определена в 81% в эпителиальных клетках, в 86% — в гладкомышечных, в 57% — в стромальных клетках, в 71% — в стенках сосудов, в 37% — синусах Рокитанского-Ашоффа. Выявлена положительная корреляция между выраженностью воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках и стенках сосудов.

Ключевые слова. Экспрессия циклооксигеназы-2, хронический калькулезный холецистит, асептическое воспаление.

В настоящее время начало хронического некалькулезного холецистита связывают с развитием асептического воспаления в слизистой оболочке желчного пузыря (ЖП) [2].

Не вызывает сомнения тот факт, что некалькулезный холецистит представляет собой начальную стадию калькулезного холецистита, то есть еще до развития камней в желчном пузыре уже обнаруживаются литогенные свойства желчи [1].

Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) вовлечена в воспалительный ответ при хронических холециститах [10].

Повышение экспрессии ЦОГ-2 обнаружено в препаратах ЖП, полученных после холецистэктомии (ХЭ) при хронических холециститах, а также при экспериментальном остром холецистите [5,6,7,11]. Степень экспрессии циклооксигеназы-2 в строме ЖП при хроническом холецистите значительно выше, чем в норме [6].

При анализе современной литературы нам не встретилось исследований, посвященных уровню экспрес-

сии ЦОГ-2 в зависимости от выраженности воспаления при хронических холециститах.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучить уровень экспрессии ЦОГ-2 в зависимости от степени выраженности воспаления в стенке желчного пузыря у больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ).

Материалы и методы

Проводили гистологическое (n=52) и иммуноморфологическое исследования (n=21) препаратов стенки желчных пузырей, полученных во время холецистэктомии у больных ХКХ. Кроме того, была обследована контрольная группа препаратов желчных пузырей (гистологическое исследование), полученных при аутопсии умерших от заболеваний, не связанных с патологией органов пищеварения (без наличия камней и признаков воспаления в желчном пузыре) (n=21).

Микроскопическое исследование стенки желчного пузыря проводилось после стандартной фиксации 10% нейтральным формалином и подготовки микропрепарата. Окраска гистологических препаратов проводилась гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Для количественного морфометрического изучения объек-

тов и их подсчета была использована система компьютерного анализа цветового изображения «ВидеоТест — Морфо 4,0». Количественные измерения проводились в 3-х препаратах (дно, тело, шейка желчного пузыря) в 5 репрезентативных полях со стандартной измерительной рамкой при увеличениях $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$. При исследовании препаратов проводилась количественная оценка следующих параметров: 1) количество клеточных элементов воспаления в поле зрения; 2) лимфо-плазматический индекс; 3) среднее число нейтрофилов в поле зрения; 4) среднее число эозинофилов в поле зрения; 5) среднее число плазматических клеток в поле зрения. Кроме того, полуколичественно определяли интенсивность воспалительного инфильтрата, наличие острого или хронического воспаления, метаплазии, воспаление в синусах Рокитанского-Ашоффа, наличие очаговой и диффузной лимфоцитарной инфильтрации стромы слизистой оболочки.

Иммуноморфологическое исследование проводили по протоколу DakoCytomation с первичным моноклональным антителом Cyclooxygenase-2 (Novocastra). Экспрессию ЦОГ-2 в стенке ЖП оценивали полуколичественно.

Статистическую обработку проводили, используя программу Statistica 5 for Windows. Достоверность различий определяли по критерию u -Манна-Уитни. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Направление корреляционной связи оценивали по знаку коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании стенки желчного пузыря после холецистэктомии у больных ХКХ ($n=52$) преобладали: 1) слабо выраженные (52% в дне, 56% - в шейке, 46% - в теле) и умеренно выраженные признаки хронического воспаления (40% - в дне, 29% - в шейке, 56% - в теле); 2) очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы слизистой оболочки желчного пузыря (79%); 3) диффузная лимфоцитарная инфильтрация стромы слизистой оболочки желчного пузыря (21%); 4) умеренно выраженная атрофия слизистой оболочки ЖП (44% - в дне, 52% - в шейке, 48% - в теле); 5) умеренно выраженный склероз стенки (54% - в дне, 52% - в шейке, 58% - в теле); 6) умеренно выраженная гипертрофия мышечного слоя (44% - в дне, 56% - в шейке, 44% - в теле); 7) метаплазия по желудочному типу (29% - в дне, 25% - в шейке, 29% - в теле). Все приведенные гистологические изменения значительно различались по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Наши результаты согласуются с данными литературы [1,2,3,4].

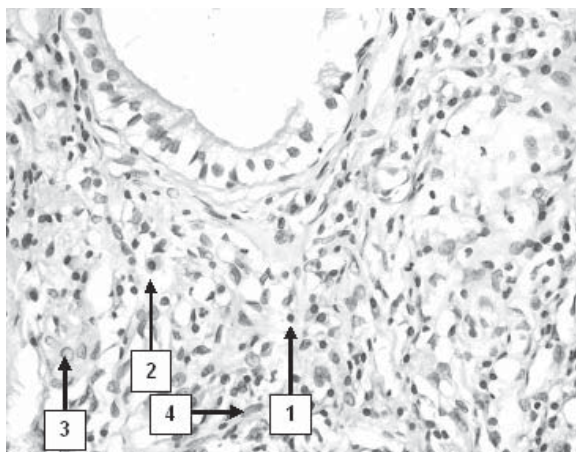


Рис. 1. Хронический воспалительный инфильтрат. Лимфоциты (1), плазматические клетки (2), макрофаги (3), фибробласты (4). Окраска гематоксин-эозин. Увеличение $\times 400$.

Количество клеточных элементов в поле зрения: в дне — 32,0 (23,0-48,5) ($p < 0,05$, по отношению к контролю), в шейке — 28,0 (15,5-50,0) ($p < 0,05$), в теле — 33,0 (22,0-50,0) ($p < 0,05$) (рис. 1). Лимфо-плазматический индекс составил 9/1 ($p < 0,05$).

Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в стенке ЖП в препаратах, полученных после ХЭ от больных ХКХ ($n=21$) была определена в 81% в эпителиальных клетках, в 86% — в гладкомышечных, в 57% — в стромальных клетках, в 71% — в стенках сосудов, в 37% — синусах Рокитанского-Ашоффа (рис. 2). При интенсивности воспаления в стенке ЖП слабой степени ($n=12$) повышенная экспрессия

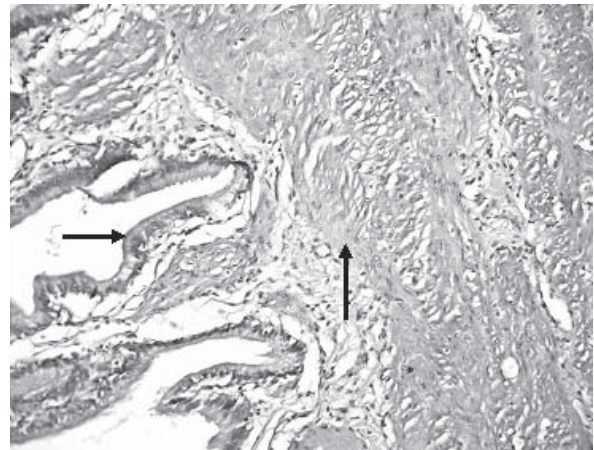


Рис. 2. Экспрессия COX-2 в эпителии слизистой и мышечном слое. РАР-метод. DAB. Увеличение $\times 200$.

рессия ЦОГ-2 обнаружена в эпителии — 83%, в гладкомышечных клетках — 75%, в стромальных — 33%, в стенке сосудов — 78%, в синусах Рокитанского-Ашоффа — 17%. В группе, включающей более выраженную степень воспаления (умеренную и резкую, $n=9$), повышенная экспрессия ЦОГ-2 была определена в эпителиальных клетках — 78%, в гладкомышечных — 100%, в стромальных клетках — 78%, в стенках сосудов — 89%, в синусах Рокитанского-Ашоффа — 67%. Выявлена положительная корреляция между выраженностью воспаления в стенке ЖП и выраженностью экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках ($r_s = +0,71$, $p < 0,001$) и стенках сосудов ($r_s = +0,51$, $p < 0,05$) (рис. 3 и 4).

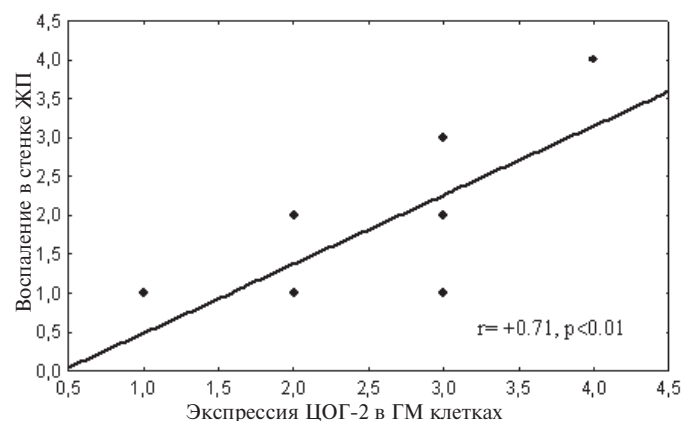


Рис. 3. Положительная взаимосвязь между выраженностью степени воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в гладкомышечных клетках (ГМ) у больных ХКХ ($n=21$).

В группе желчных пузырей, имеющих желудочную метаплазию слизистой оболочки (n=8), повышенная экспрессия ЦОГ-2 была определена: в эпителиальных клетках — 100%, в гладкомышечных — 87%, в стромальных — 63%, в стенках сосудов — 75%, в синусах Рокитанского-Ашоффа — 37%.

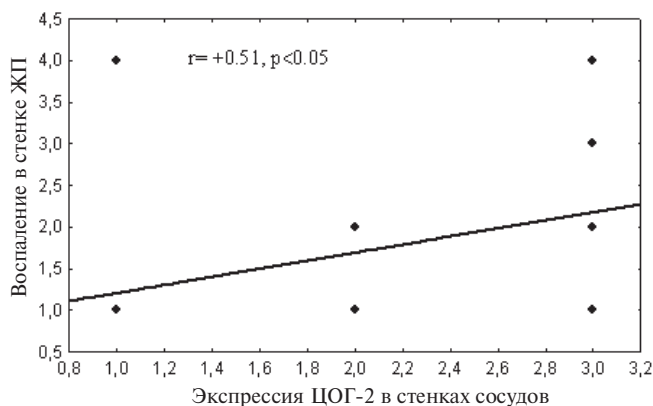


Рис. 4. Положительная взаимосвязь между выраженностью степени воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в стенках сосудов у больных ХХХ (n=21).

В этой группе обнаружена корреляция между интенсивностью воспаления и выраженностью экспрессии ЦОГ-2 в стромальных клетках ($r_s = +0,72, p < 0,05$).

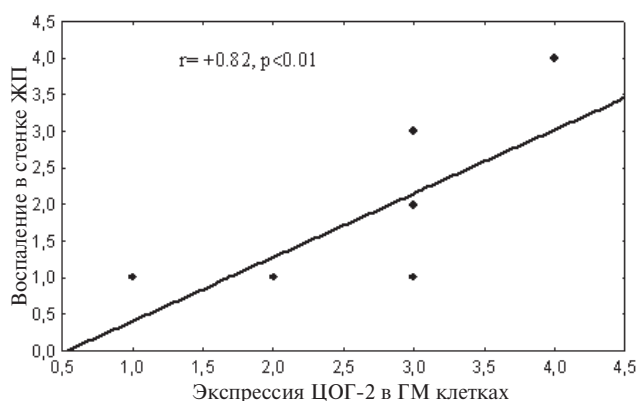


Рис. 5. Взаимосвязь между выраженностью степени воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в гладкомышечных клетках (ГМ) у больных ХХХ (n=13, без метаплазии).

При исследовании желчных пузырей без метаплазии (n=13) повышенная экспрессия ЦОГ-2 обнаружена в эпителиальных клетках — 69%, в гладкомышечных — 85%, в стромальных — 54%, в стенках сосудов — 69%, в синусах Рокитанского-Ашоффа — 38%.

Интенсивность воспаления в стенке ЖП зависела от экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках ($r_s = +0,82, p < 0,001$) в этой группе (рис. 5).

Повышение экспрессии ЦОГ-2 обнаружено также другими авторами в эпителиальных и стромальных клетках препаратов ЖП, полученных после ХЭ при острых и хронических холециститах, а также в гладкомышечных клетках при экспериментальном остром холецистите [6,7,8].

Мы не встретили указаний на повышенную экспрессию ЦОГ-2 в стенках сосудов и в синусах Рокитанского-Ашоффа.

На модели острого и хронического холециститов продемонстрировано, что увеличение освобождения простагландинов PGE_2 , 6-keto- PGF_1 -alpha в мышечных клетках, вызванное увеличением синтеза ЦОГ-2, приводит к воспалению в желчном пузыре [8] и блокируется селективными ингибиторами ЦОГ-2 [10]. В эксперименте показано, что количество рецепторов к холецистокинину уменьшается, а к PGE_2 , напротив, повышается при остром холецистите [12]. Холецистокинин подавляет освобождение PGE_2 [9].

Учитывая выше сказанное, повышение экспрессии ЦОГ-2 в эпителиальных клетках может быть причиной нарушения абсорбционной функции, в гладкомышечных клетках — снижения моторики ЖП, то есть повышенная экспрессия в указанных клетках может быть причиной хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза. Повышенная экспрессия в гладкомышечных клетках, эпителиальных клетках и стенках сосудов может быть причиной развития хронического асептического воспаления стенки желчного пузыря.

Таким образом, повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках, эпителиальных клетках и стенках сосудов может быть причиной хронического асептического воспаления, хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза и гипомоторной дисфункции ЖП. Избыточная экспрессия ЦОГ-2 в эпителиальных клетках может быть важным патогенетическим звеном воспалительно-метапластического процесса.

THE LEVEL OF THE CYCLOOXYGENASE-2 EXPRESSION AND THE DEGREE OF INFLAMMATION IN THE GALLBLADDER WALL OF PATIENTS WITH CHRONIC CALCULOSIS CHOLECYSTITIS

S.S. Golubev, N.M. Kozlova, J.L. Turumin, L.Ju. Raevskaja, N.G. Nesterov

(Irkutsk Regional Diagnostic Centre, Irkutsk State Medical University, Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, ESSC SB RAMS)

The level of COX-2 expression in the gallbladder wall was studied depending on the degree of inflammation in the pts with CCC. The increase of COX-2 expression in the gallbladder wall (n=21) was determined in 86% of the smooth muscle cells, in 81% of the epithelial cells, in 71% of the vascular smooth muscle cells, in 57% of the stromal cells and in 37% of the Rokitansky-Aschoff sinuses. Positive correlations were revealed between the degree of inflammation in the gallbladder wall and the degree of COX-2 expression in the smooth muscle cells and in the vascular smooth muscle cells.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин В.А. Хронический некалькулезный холецистит. — М.: Медицина, 1986. — 128 с.
2. Ильченко А.А. Хронический бескаменный холецистит // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 6. — С.456-459.
3. Тюрюмин Я.Л. Закономерности морфофункциональных нарушений в желчном пузыре и печени в патогенезе холестеринового холецистита: Дисс. ...д-ра мед. наук. — Иркутск, 2000. — 258 с.

4. Шапочников А.В. Холецистит. Патогенез, диагностика и хирургическое лечение. — Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1984. — 224 с.
5. Fumino S., Tokiwa K., Ono S. *et al.* Cyclooxygenase-2 expression in the gallbladder of patients with anomalous arrangement of pancreaticobiliary duct // J. Pediatr. Surg. — 2003. — Vol. 38, № 4. — P.585-589.
6. Ghosh M., Kawamoto T., Koike N. *et al.* Cyclooxygenase expression in the gallbladder // Int. J. Mol. Med. — 2000. — Vol. 6, № 5. — P.527-532.
7. Longo W.E., Panesar N., Mazuski J.E. *et al.* Synthetic pathways of gallbladder mucosal prostanoids: the role of cyclooxygenase-1 and 2 // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. — 1999. — Vol. 60, № 2. — P.77-85.
8. Myers S.I., Bartula L.I., Colvin M.P. *et al.* Bile duct ligation induced acute inflammation up-regulates cyclooxygenase-2 content and PGE2 release in guinea pig gallbladder smooth muscle cell cultures // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. — 2005. — Vol. 72, № 5. — P.327-333.
9. Myers S.I., Bartula L.I., Colvin M.P. *et al.* Cholecystokinin (CCK) down regulates PGE2 and PGI2 release in inflamed Guinea pig gallbladder smooth muscle cell cultures // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. — 2005. — Vol. 73, № 2. — P.121-126.
10. Nilsson B., Delboro D., Hedin L. *et al.* Role of cyclooxygenase-2 for fluid secretion by the inflamed gallbladder mucosa // J. Gastrointest. Surg. — 1998. — Vol. 2, № 3. — P.269-277.
11. Orellana M., Rodrig R., Thielemann L. *et al.* Bile duct ligation and oxidative stress in the rat effects in liver and kidney // Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. — 2000. — Vol. 126, № 2. — P.105-111.
12. Xiao Z.-L., Chen Q., Biancani P. *et al.* Abnormalities of gallbladder muscle associated with acute inflammation in guinea pigs // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2001. — Vol. 281. — P.G490-497.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© КАПОРСКАЯ Т.С., КИСЕЛЕВ И.В., СИЛИН А.П., СЕНДЕРОВА О.М., РОМАНОВА Е.В.,
КАПОРСКАЯ Д.В. — 2006

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.С. Капорская, И.В. Киселев, А.П. Силин, О.М. Сендерова, Е.В. Романова, Д.В. Капорская

(ГУЗ «Иркутская областная клиническая больница», гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин, Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. Представлены результаты наблюдения с 1986 по 2005 гг. 373 больных с морфологически и иммунохимически подтвержденным диагнозом множественной миеломы. В структуре заболеваемости гемобластозами множественная миелома стойко занимает третье место. Заболеваемость множественной миеломой за анализируемый период выросла с 0,62 в 1992 г. до 1,37 в 2004 г. Накопление больных происходило в основном, за счет проживающих в промышленных районах области, что свидетельствует о повышении онкологической настороженности врачей.

Ключевые слова. Множественная миелома, гемобластоз, заболеваемость.

Множественная миелома (ММ) — клональный В-лимфопротеративный процесс, представляющий собой опухоль, возникающую на уровне самых ранних предшественников В-лимфоцитов. Моноклональный пул потомков первично-трансформированной клетки сохраняет способность к дифференцировке до конечного этапа — плазматических клеток, секретирующих иммуноглобулины [1,2]. Основной морфологический субстрат ММ представлен плазмочитами той или иной степени зрелости, часто с чертами атипичности, хотя в состав опухолевого пула входят и моноклональные лимфоциты — предшественники в периферической крови и костном мозге [1,3].

Характерными чертами ММ является поражение костного мозга (диффузное, диффузно-очаговое, реже — очаговое), сопровождающееся костно-деструктивными изменениями (остеопороз, остеолиты), и развитие моноклональной иммуноглобулинопатии (сывороточ-

ный М-компонент и/или белок Бенс-Джонса в моче) [1]. ММ — широко распространенное тяжелое заболевание, частота которого неуклонно растет [1,2,3]. Болезнь отличается чрезвычайным разнообразием форм и вариантов, многоликостью клинической симптоматики, которая определяется, с одной стороны, поражением костного мозга и костей (миелодепрессия, синдром остеодеструкции — боли, патологические переломы, костные опухоли, гиперкальциемия), с другой — наличием моноклональной иммуноглобулинопатии (синдром белковой патологии — нефропатия, амилоидоз; полинейропатия; синдром повышенной вязкости, нарушение гемостаза) и вторичным гуморальным иммунодефицитом за счет снижения уровней нормальных иммуноглобулинов (рецидивирующие бактериальные инфекции, синдром недостаточности антител) [9,10]. Висцеральные поражения редки. Все это затрудняет своевременную диагностику заболевания и его лечение.