

става крови в сравнении с монотерапией ИГКС.

2. Зафирлукаст является патогенетически обоснованным и эффективным препаратом для коррекции гипоксического состояния у больных БА средней степени тяжести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция [Текст]/Ю.В.Архипенко.-М.: Медицина,1997.-103 с.

2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 [Текст].-М.: Атмосфера, 2002.-160 с.

3. Нормобарическая гипокситерапия больных бронхиальной астмой [Текст]/Иванова И.П. [и др.]/Клин. медицина.-2001.-№9.-С.36-39.

4. Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и лечения [Текст]/Н.П.Княжеская//Consilium Medicum.-2001.-Т.3, №12.-С.575-579.

5. Механизмы этиопатогенеза бронхиальной астмы [Текст]/М.Т.Луценко, В.И.Коненков, А.Б.Пирогов.-Новосибирск; Благовещенск, 2002.-239 с.

6. Роль фосфолипидов в патогенезе и терапии бронхиальной астмы [Текст]/А.В.Лисица, С.К.Соодаева, И.А.Климанов//Пульмонология.-2006.-№4.-С.112-115.

7. Применение антилейкотриенов при бронхиальной астме [Текст]/П.М.О'Бирне, Э.Израэль, Дж.М.Дрейзен//Международ. журн. мед. практ.-1999.-№5.-С.32-40.

8. Метаболическая активность легких [Текст]/Н.В.Сыромятников, В.А.Гончарова, Т.В.Котенко.-Л.: Медицина, 1987.-С.164.

9. The role of Map kinases in intracellular signal bronchial epithelium [Text]/S.M.Puddicombe, D.E.Davies//Clin. Exp. Allergy.-2000.-Vol.30-P.37-41.

Поступила 30.01.2007

УДК 616.-006.448:616.24

В.В.Войцеховский¹, А.А.Григоренко¹, Б.А.Рабинович³, Т.В.Билько²

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹*Амурская государственная медицинская академия,*

²*Амурская областная клиническая больница,*

³*ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН*

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ летальности больных множественной миеломой (ММ). По данным аутопсийного материала изучены морфологические изменения в легких, бронхах и плевре у этих пациентов. У 80% умерших от ММ имела место миеломная нефропатия осложнившаяся хронической почечной недостаточностью (ХПН). Для больных умерших при явлениях ХПН характерно наличие уремического отека легких, уремического пневмонита и метастатического кальциноза. Проявления легочно-альвеолярного парапротеиноза выявлены в 60% случаев. У 36,7% умерших имела место специфическая лимфоидная и плазмоклеточная инфильтрация легочной ткани. Амилоидоз легких выявлены в 8% случаев. Миеломное поражение плевры встречается у 13,3% больных ММ. Пневмонии при ММ чаще возникают у пациентов с деформацией грудной клетки вследствие наличия костных деструкций, в 45% случаев они являются непосредственной причиной смерти.

SUMMARY

**V.V.Voitshovskii, A.A.Grigorenko,
B.A.Rabinovith, T.V.Bilko**

MORPHOLOGIC CHARACTERISTICS OF BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Multiple myeloma (MM) patients lethally has been analized. Morphological changes in pul-

mones, bronchus and pleura have been studied with the aid of these patients autopsy materials. The 80% patients died from MM, suffered from myeloma nephropaty, chonic renal unsufficiency (CRI). The presence of uremic pulmonary edema, uremic pneunonitis and metastatic calcification was typical for the patients died under the conditions of CRI. Pulmonary-alveolar paraproteinosis manifestations were fixed in 60% events. Specific limphoid and interstitial plasma cell infiltration of pulmonary tissue was peculiar to 36,7% of the died patients. 8% suffered from pulmonary amiloidosis. 13,3% of MM patients had myeloma pleura involvement. This is most probably related to increased frequency of pneumonia for MM with chests deformity.

Множественная миелома (ММ) – это лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [7]. ММ составляет 1% онкологических заболеваний и немногим более 10% гемобластозов [7]. Заболевание встречается у людей всех рас, но люди монголоидной расы болеют реже, а негроидной чаще чем белой [3, 7]. В последние годы во всем мире отмечается рост заболеваемости ММ, лишь частично связанный с успехами диагностики и увеличением продолжительности жизни [10]. В Амурской области ММ составляет 9,8% в общей структуре гемобластозов, среднегодовая заболеваемость составляет 1,4 на 100000 населения [5, 6].

Как и для всех лимфатических опухолей, для ММ характерно развитие вторичного иммунодефицита. Синдром недостаточности антител является причиной повышенной склонности этих больных к бактериальным инфекциям, прежде всего, со стороны бронхолегочной системы [2]. Наиболее часто у больных ММ развиваются пневмонии. Важным фактором, предрасполагающим к легочной локализации инфекционных процессов при ММ, служит патологоанатомическая основа для поражений легких обозначенная О.В.Войно-Ясенецкой (1975) как легочно-альвеолярный парапротеиноз [4]. В основе легочно-альвеолярного парапротеиноза при ММ, по мнению О.В.Войно-Ясенецкой, лежит отложение амилоидоподобного вещества, заполнение части альвеол амилоидоподобными тельцами, «гиалиноз мембран». Первичным является поражение сосудов (прежде всего капилляров) и межальвеолярных перегородок. Нарушение кровообращения ведет к дистрофии каркаса лёгких и эмфиземе, которая в дальнейшем приобретает компенсаторный характер в связи с «выключением» части альвеол, заполненных белково-полисахаридным веществом [4]. Восприимчивости этих больных к бронхолегочным инфекциям способствует также специфическая миеломная плазмноклеточная инфильтрация, определенная Г.А.Алексеевым и Н.Е.Андреевой (1966) как «миеломное легкое» [1]. При длительном течении ММ наблюдается поражение органов дыхания с развитием серозитов. Рентгенологически при этом обнаруживаются гомогенные затемнения в легочной ткани, иногда увеличение медиастинальных лимфатических узлов, а в плевральной полости жидкость [3]. Опухоли ребер, вторично поражающие респираторный аппарат или сдавливающие соответствующие зоны легочной ткани, могут исходить из любого ребра, обычно разрушая его, при этом они сдавливают находящиеся рядом зоны легочной ткани и создают рентгенологический эффект «опухоли легких» [8].

Целью нашего исследования явилось изучение морфологических изменений в легких, бронхах и плевре у больных, умерших от ММ.

Материалы и методы

За 12 лет (1993-2004 гг.) на лечении в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы находилось 115 больных множественной миеломой. Миелома G была диагностирована у 66 человек (57,4% от общего количества больных ММ), Миелома А у 26 (22,6%), Миелома Бенс-Джонса (секреция только лёгких цепей) у 10 (8,7%), несекретирующая миелома у 13% (11,3%) больных. Наиболее часто заболевание выявлялось в возрасте 50-70 лет. Средний возраст больных ММ составил $57 \pm 5,8$ лет. Отмечено незначительное преобладание мужчин над женщинами (52 и 48%, соответственно). У 60 пациентов констатирован летальный исход. По данным аутопсийного материала изучены морфологические изменения в легких, бронхах и плевре у этих пациентов.

Результаты исследования и обсуждение

У многих умерших больных изменения в грудной полости были выявлены прижизненно рентгенологическими методами. В большинстве случаев имели место характерные для ММ множественные деструкции ребер, патологические переломы ребер. У 5 пациентов отмечены опухоли исходящие из ребер, сдавливающие соответствующие зоны легочной ткани и создающие эффект опухоли легких. Впоследствии при гистологическом исследовании опухолей исходящих из ребер регистрировали характерные миеломноклеточные разрастания (рис. 1). Интерстициальные изменения (усиление сосудистого рисунка, пневмосклероз, эмфизема) были диагностированы прижизненно рентгенологическими методами у 40 пациентов. Увеличение медиастинальных лимфоузлов отмечено только у одной больной. Очень редко все перечисленные изменения удавалось выявить на ранних этапах опухолевой прогрессии (IA, IIA стадии по классификации В.Дюри и С.Салмон, 1975 г). Рентгенологические признаки поражения межзачаточной ткани легких, чаще регистрировали у больных в III стадии заболевания, особенно при наличии миеломной нефропатии и хронической почечной недостаточности. Усиление и деформацию легочного рисунка при ММ мы объясняем застоем крови в мелких сосудах и развитием пневмосклероза, поскольку в связи с повышенной вязкостью плазмы, замедляется кровоток в системе легочных капилляров. Наличие воспалительных инфильтратов было диагностировано у 27 пациентов (45% от всех умерших). В большинстве случаев (24 больных) имела место нижнедолевая локализация пневмоний. Заболеваемость пневмониями увеличивается на поздних этапах опухолевой прогрессии у больных ММ с деформацией грудной клетки, вследствие наличия костных деструкций и эмфиземы легких. Очень часто пневмонии при ММ приобретали тяжёлый, затяжной, рецидивирующий характер, особенно при наличии хронической почечной недостаточности. У пациентов с терминальными проявлениями хронической почечной недостаточности при проведении рентгенографических методов исследования выявлялись рентгенологические признаки уремического отека легких.

В подавляющем большинстве случаев смерть наступала вследствие прогрессирования основного заболевания – наличия миеломной нефропатии, осложнившейся хронической почечной недостаточностью; геморрагического синдрома, вследствие глубокой тромбоцитопении; анемического синдрома. Пневмония и ее осложнения диагностированы у 27 больных (45 % от всех умерших) (табл. 1). У 22 из 48 больных ММ (46%), умерших при явлениях миеломной нефропатии и хронической почечной недостаточности, в легких были выявлены воспалительные инфильтраты.

Масса легких была определена во всех случаях

Таблица 1
Непосредственные причины смерти больных ММ

Причины смерти	Количество больных	
	абс	%
Хроническая почечная недостаточность	26	43
Пневмония	27	45
Анемический синдром	2	3,3
Геморрагический синдром	2	3,3
Сердечно-сосудистая патология	3	5,4
Всего	60	100

аутопсии. Она соответствовала норме (800-1100 г) у 30 умерших (50%), незначительно превышала норму (1200-1400 г) у 20 (33,3%) и была существенно выше нормы (1500-1900г) у 10 (16,7%). Сращения междулевой плевры, париетальной и висцеральной плевры имели место в 17 наблюдениях. Большинство из этих больных имели в анамнезе перенесенные пневмонии и плевриты. Жидкость в плевральных полостях была обнаружена у 25 умерших при явлениях миеломной нефропатии, осложнившейся хронической почечной недостаточностью, это был трансудат, обусловленный гипергидратацией. В 8 случаях имел место экссудативный плеврит, вследствие миеломной инфильтрации плевры. У двух пациентов при аутопсии диагностирована макроскопически различимая (впоследствии подтвержденная гистологически) миеломная инфильтрация клетчатки средостения (табл. 2).

Макроскопические признаки гнойного бронхита были выявлены в двух случаях. Ткань легких на ощупь, в большинстве случаев, была тестоватой консистенции и при наличии пневмонии содержала разного размера очаги уплотнения, чаще в нижних долях. У 12 пациентов макроскопически отмечены явления эмфиземы. В 6 случаях ткань легких отличалась малой воздушностью, на разрезе имела сетчатый рисунок. Стенки средних и мелких бронхов были резко укреплены и имели вид гусиных перьев. В этих наблюдениях уже при макроскопическом исследовании можно было говорить о выраженном пневмосклерозе. У таких пациентов на разрезе выявлялся значительно выраженный отек ткани легких и полнокровие нижних долей. У 27 пациентов определялись очаги пневмонии, которая имела чаще очаговый, очагово-сливной, сегментарный, реже (2 случая) долевой характер. Необходимо отметить, что ни у одного пациента умершего от ММ, при проведении рентгенологических методов исследования и впоследствии на аутопсии макроскопически не удалось выявить массивной диффузной миеломной инфильтрации ткани легких.

При гистологическом исследовании легких больных умерших от ММ были выявлены следующие изменения. У 22 человек (36,7%) имела место лимфоидная и плазмноклеточная инфильтрация в виде тяжелей или узлов в межальвеолярных перегородках, по ходу сосудистой адвентиция, в подслизистой бронхов и в перибронхиальных пространствах

(рис. 2). Межальвеолярные перегородки были утолщены за счет их инфильтрации миеломными клетками. У 36 пациентов (60%) отмечены проявления легочно-альвеолярного парапротеиноза. Белковые массы, заполняющие легочные альвеолы, создавали картину белкового отека легких, импрегнировали утолщенные, гиалинизированные межальвеолярные перегородки и заполняли мелкие сосуды (рис. 3). Часто отложения параамилоида локализовались в местах специфической миеломной инфильтрации легкого. Гистологически по периферии масс параамилоида часто удавалось обнаружить плазматические клетки и лимфоциты. Массы параамилоида не давали типичной окраски при проведении пробы на амилоид (конго-рот). Проявления истинного амилоидоза в нашем исследовании выявлены только у 5 пациентов (8% от всех умерших). У этих больных отмечалось отложение аморфных белковых масс в альвеолярных пространствах, периваскулярно и перибронхиально. Они окрашивались в красный цвет при использовании окраски конго-рот. Вышеуказанные специфические изменения в легких более выражены на поздних этапах опухолевой прогрессии, так как синдром «повышенной вязкости» чаще встречается у пациентов с большой опухолевой массой и значительной продукцией сывороточного парапротеина. Необходимо отметить, что гистологическое исследование легких пациентов с несекретирующей миеломой, у которых при жизни не отмечалось повышенного содержания белка в плазме, не выявило каких либо проявлений легочно-альвеолярного парапротеиноза и амилоидоза. В то же время, отложения параамилоида удалось выявить у части умерших больных с миеломой Бенс-Джонса. У 30 пациентов при гистологическом исследовании легких были выявлены признаки пневмосклероза (рис. 4). У 15 человек в бронхиальных хрящах и интерстиции были выявлены очаги кальцификации. У многих больных отмечено неравномерное кровенаполнение легочных сосудов, небольшие периваскулярные кровоизлияния. Очаги дистелектазов чередовались с участками эмфизематозного расширения альвеол. Стенки субсегментарных и сегментарных бронхов были полнокровны, отёчны, с микрогеморрагиями. Слизистая оболочка бронхов на значительном протяжении была истончена, склерозирована, сохранившийся эпителий частично метаплазирован в многослойный плоский.

У большинства пациентов умерших от хронической почечной недостаточности уже при макроскопическом исследовании был выявлен отек легких. Для больных ММ умерших при явлениях хронической почечной недостаточности при гистологическом исследовании характерно наличие уремических поражений – уремического пневмонита и метастатического кальциноза. Проявлениями уремического пневмонита были мелкоочаговый характер поражения, распространяющийся на 5-10-20 альвеол. Наличие в одном и том же очаге нарушений кровообращения, отека и фибринозного воспаления создавало типичный для уремического пневмонита большой полиморфизм. У этих пациентов при микроскопиче-

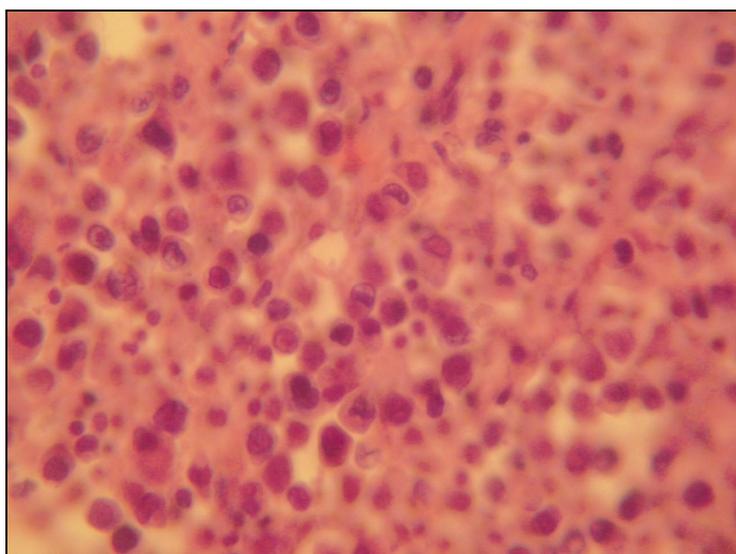


Рис. 1. Гистологическая картина миеломной опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

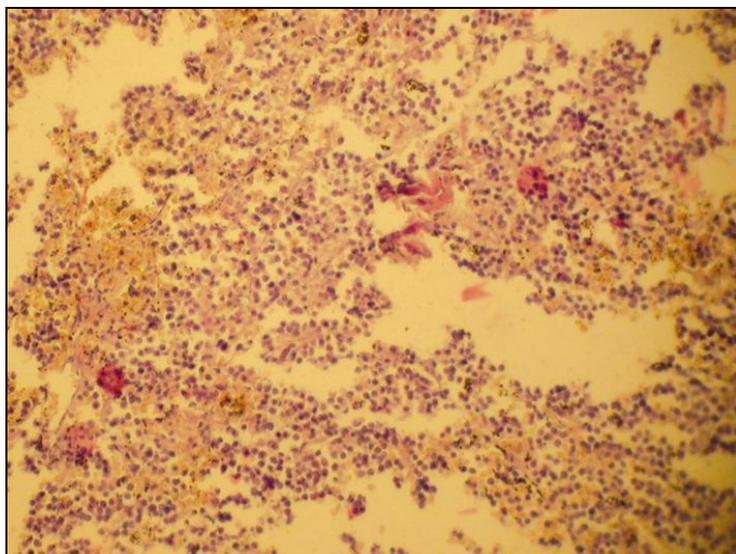


Рис. 2. Диффузная инфильтрация легких лимфоцитами и плазматическими клетками с развитием ателектаза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 160$.

Таблица 2

Частота различных морфологических изменений бронхолегочной системы пациентов умерших от ММ

Морфологические изменения	Количество больных	
	абс	%
Лимфоидная и плазмноклеточная инфильтрация легочной ткани	22	36,7
Легочно-альвеолярный парапротеиноз	36	60
Амилоидоз	5	8
Уремический пневмонит	16	26,6
Кальциноз	15	25
Уремический отек легких	48	80
Пневмосклероз	40	67
Эмфизема легких	40	67
Пневмонии	27	45
Миеломная инфильтрация плевры	8	13,3
Гнойный бронхит	2	3,3
Миеломная инфильтрация клетчатки средостения	2	3,3
Увеличение бронхопульмональных лимфоузлов	1	1,7

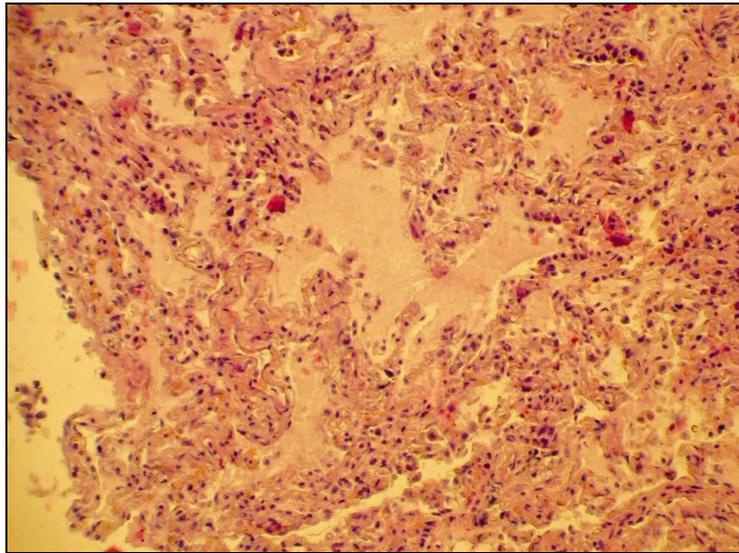


Рис. 3. Просветы расширенных альвеол заполнены белковыми массами. Легочно-альвеолярный парапротеиноз. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 240$.

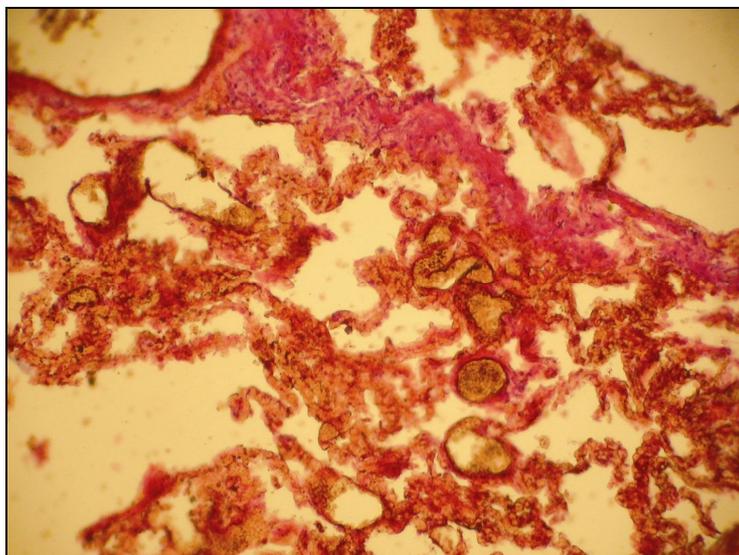


Рис. 4. Диффузный пневмосклероз. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

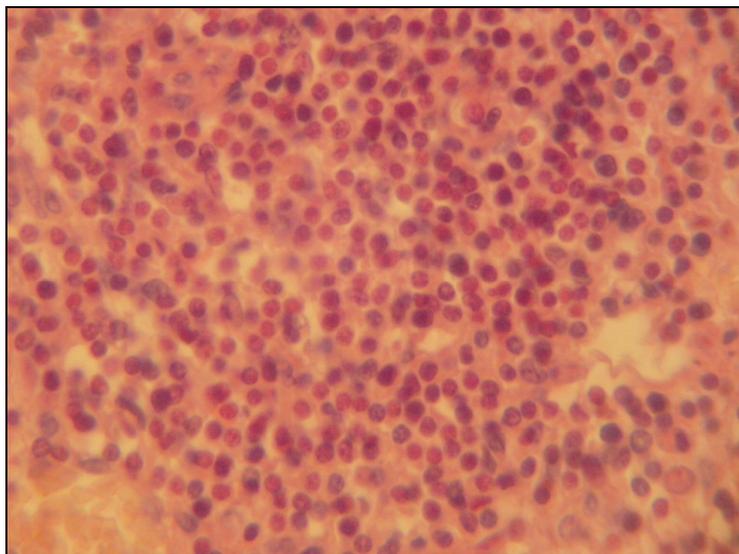


Рис. 5. Очаг экстрамедуллярного кроветворения в плевре. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

ском исследовании были выявлены выраженные расстройства кровообращения в мелких сосудах – стаз, капиллярспазм, небольшие экстравазаты. Определялся выраженный интерстициальный отек, диффузная или очаговая пролиферация гранулярных клеток и заполнение альвеол глыбками гиалина или гиалиновыми мембранами. Реже удавалось выявить фибринозное воспаление бронхов и бронхиол с наличием экссудата. У большинства умерших от хронической почечной недостаточности, гистологически часто удавалось выявить признаки легочно-альвеолярного парапротеиноза.

У 27 пациентов умерших от ММ была выявлена бактериальная пневмония. Гистологическое исследование легких таких больных выявляло чередование участков острой и хронической эмфиземы, дистелектазов с группами альвеол, содержащими застойно-воспалительное содержимое (сегментоядерные, палочкоядерные нейтрофилы с примесью макрофагов и слущенного эпителия). На обширных участках просветы альвеол и мелких бронхов были заполнены фибрином. Местами отмечены очаги расплавления легочной ткани с формированием абсцессов. В трех наблюдениях сформировавшиеся полости абсцессов были заполнены грибковым мицелием.

При миеломном поражении плевры (8 человек – 13,3%) имел место одно или двусторонний плеврит, часто сопровождающийся геморрагическим выпотом. При цитологическом исследовании экссудата выявлялось большое количество лимфоцитов и плазматических клеток. Присоединение миеломной инфильтрации плевры и развитие экссудативного плеврита отмечалось у пациентов в терминальной стадии заболевания и являлось крайне неблагоприятным прогностическим фактором. Продолжительность жизни таких больных не превышала 12 месяцев с момента диагностики плеврита. При макроскопическом исследовании плевры была утолщена. При гистологическом исследовании в ней были обнаружены различные по величине миеломные узлы, лимфоидная и плазмноклеточная инфильтрация (рис. 5).

Выводы

1. При множественной миеломе довольно часто встречается поражение бронхолегочной системы. В большинстве случаев имеют место проявления легочно-альвеолярного парапротеиноза (60%) и специфическая лимфоидная и плазмноклеточная инфильтрация (36,7%), которые наряду с выраженным вторичным иммунодефицитом являются причиной повышенной склонности этих больных к инфекциям бронхолегочной системы.

2. Легочные проявления амилоидоза при ММ встречаются гораздо реже, в 8% случаев.

3. Вышеуказанные специфические миеломные изменения в легких более выражены на поздних этапах опухолевой прогрессии, что связано с большой

массой опухоли и значительной продукцией парапротеина у этих больных.

4. Пневмонии при ММ чаще возникают у пациентов с деформацией грудной клетки вследствие наличия костных деструкций. В 45% случаев пневмонии являются непосредственной причиной смерти больных ММ.

5. Для больных ММ умерших при явлениях хронической почечной недостаточности характерно наличие уремического отека легких, уремического пневмонита и метастатического кальциноза.

6. Миеломное поражение плевры встречается у 13,3% больных ММ и сопровождается развитием экссудативного плеврита, что является крайне неблагоприятным прогностическим фактором.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миеломная болезнь [Текст]/Г.А.Алексеев, Н.Е.Андреева.-М.: Медицина, 1966.-245 с.
2. Парапротеинемические гемобластозы. [Текст]/Н.Е.Андреева, Т.В.Балакирева. Руководство по гематологии/под ред. А.И. Воробьева.-3-е изд., перераб. и доп.-М., 2003.-Т.2.-С.151-184.
3. Множественная миелома [Текст]/С.С.Бесмельцев, К.М.Абдулкадыров.-СПб., 2004.-446 с.
4. Легочно-альвеолярный парапротеиноз у больных миеломной болезнью [Текст]/О.В.Войно-Ясенецкая//Проблемы гематологии.-1975.-№10.-С.32-35.
5. Клинико-эпидемиологические особенности множественной миеломы в Амурской области [Текст]/Войцеховский В.В. [и др.]//Новое в гематологии и трансфузиологии.-Киев, 2005.-№3.-С.86-92.
6. Выживаемость больных множественной миеломой при стандартной терапии [Текст]/Войцеховский В.В. [и др.]//Превентивные и информационные технологии, методы диагностики и лечения заболевания внутренних органов/под ред. Ю.С.Ландышева.-Благовещенск, 2006.-С.214-221.
7. Множественная миелома [Текст]/О.М.Вотякова, Е.А.Демина//Клиническая онкогематология/под ред. М.А.Волковой.-М.: Медицина, 2001.-С.423-448.
8. Solitaires plasmazytom der Thoraxwand [Text]/J.Besznyad, A.Balogh, J.Hindy//Prax. Pneum.-1975.-Bd.29, №10.-S.575-579.
9. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival [Text]/B.G.M.Durie, S.E.Salmon//Cancer.-1975.-Vol.36, №3.-P.842-854.
10. Identical twin marrow transplantation in multiple myeloma [Text]/E.F.Osserman, L.B.Di Re, J.Pi Re//Acta Hematol.-1982.-Vol.68.-P.215-223.

Поступила 20.06.2006