

4. Состояние процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и липидного обмена сыворотки крови беременных, больных хронической герпес-вирусной инфекцией [Текст]/ Ю.А.Попова//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2003.- Вып.14.-С.19-21.

5. Свободнорадикальные реакции и рак [Текст]/Чевари С. [и др.]//Вопр. мед. химии.-1992.- Т.38, №5.-С. 4-5.

6. Effect of superoxsid anions on red cell deformability and membrane proteins [Text]/ Uyesaka N. [et al.]//Biology.-1992.-Vol.29, №2.-P.217-229.

Поступила 30.01.2007

УДК 616.248-08:615.234:616.155.1-008.1:612.235

Е.В.Надточий

ВЛИЯНИЕ ЗАФИРЛУКАСТА НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ГАЗОТРАНСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

Изучалась эффективность применения зафирлукаста в комплексном лечении больных бронхиальной астмой средней степени тяжести. Всем пациентам проводилась традиционная лекарственная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами. У 32 больных комплексное лечение дополнялось курсом зафирлукаста в дозе 40 мг в течение 30 дней, а 20 пациентов получали только ингаляционный глюкокортикостероид. Полученные результаты показывают, что клиническое применение зафирлукаста усиливает эффективность традиционной терапии больных бронхиальной астмой средней степени тяжести, что подтверждается достоверным уменьшением клинических симптомов болезни, увеличением объемных и потоковых показателей функции внешнего дыхания и сопровождается снижением количества 2,3-ДФГ, PCO_2 увеличением АТФ, PO_2 .

SUMMARY

E.V.Nadtochy

EFFECTS OF ZAFIRLUKAST ON LUNG FUNCTION AND BLOOD GAS-TRANSPORT FUNCTION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Efficiency of zafirlukast application in complex treatment of patients with bronchial asthma of moderate severity was studied. All patient carried out traditional medicinal therapy by inhalation of glucocorticoids. At 32 patients complex treatment was supplemented with zafirlukast in a doze of 40 mg during 30 days, and 20 patients have made only inhalation of glucocorticoid. The received results show, that clinical application of zafirlukast strengthens efficiency of traditional therapy of moderate bronchial asthma that proves to be true significant reduction of clinical symptoms of illness, increase of parameters of lung function and is accompanied by decrease of 2,3-DPG, PCO_2 and increase of ATP, PO_2 .

В современном обществе бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. Так, среди взрослого населения болезнь регистрируется более чем в 5% случаев, а среди детей – до 10%. Основываясь на этих наиболее достоверных данных, можно утверждать, что БА так же актуальна в России, как и в других странах Европы: общее число больных астмой в стране приближается к 7 млн. человек [2].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении БА, во многих странах мира отмечается рост смертности от этого заболевания. Современная фармакотерапия, включающая глюкокортикоиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, симпатомиметики и другие средства, продолжает оставаться основным звеном в комплексном лечении больных БА [4].

Изучение патогенеза тканевой гипоксии и разработка новых методов ее коррекции является одной из фундаментальных и актуальных проблем медицины [1]. Гипоксия – широко распространенное явление, возникающее как в условиях дефицита кислорода во внешней среде, так и в результате разных патологических состояний, связанных с нарушением функций дыхательной, сердечно-сосудистой систем, а также транспортной функции крови. Одним из решающих условий для возникновения гипоксических состояний является ограничение доставки кислорода из внешней среды к клетке, где он участвует в реакциях аэробного образования энергии [3]. Большинство авторов считают, что при воспалении повреждение тканей возможно и активными метаболитами кислорода. Свободнорадикальное повреждение легких характеризуется не только вентиляционными нарушениями, но и повышенной секрецией биологически активных веществ, что ведет к воспалительной клеточной инфильтрации, повышению сосудистой проницаемости, отеку тканей, местной гипоксии, нарушению диффузии O_2 через аэрогематический барьер и гипоксемии [6, 8].

Закономерное усиление на этом фоне метаболизма арахидоновой кислоты приводит к увеличению

концентрации биологически активных веществ. Учитывая, что структурные изменения сосудов легких находятся в зависимости от выраженности воспалительного процесса в дыхательных путях [5, 9], вполне обоснован поиск препаратов, оказывающих мощное противовоспалительное действие на слизистую оболочку бронхиального дерева и предотвращение ранних нарушений легочной микроциркуляции. Наиболее перспективным является применение ингибиторов лейкотриенов, относящихся к новому классу противоастматических препаратов. Имеющиеся данные указывают, что блокирование синтеза или активности лейкотриенов эффективно как при индуцированных, так и при спонтанных приступах БА. Эти результаты свидетельствуют о важной биологической роли лейкотриенов как медиаторов, ответственных за развитие симптомов БА. Несмотря на обнадеживающие результаты клинических испытаний антилейкотриенов, для выработки практических рекомендаций по их оптимальному использованию при БА необходимы дальнейшие исследования [7].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности сочетанного применения беклометазона дипропионата и зафирлукаста при лечении больных БА средней степени тяжести с позиций коррекции гипоксического состояния.

Материалы и методы исследования

Обследовано 52 больных смешанной формой БА, средней степени тяжести. Средний возраст больных составил 44,4±2,4 года, средняя продолжительность заболевания – 15,1±2,1 года. Пациентов наблюдали в фазе обострения. Всем больным проводили традиционную лекарственную терапию, включающую ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) – беклометазона дипропионат в суточной дозе 800-1000 мкг, β₂-агонисты короткого действия. В 1-ю группу было включено 32 пациента, лечение которых дополнялось приемом зафирлукаста (*Аколат* фирмы «Zeneca», Ве-

ликобритания) в дозе 40 мг/сут в течение 4 недель. Группу 2-ю составляли 20 больных БА, получавших только беклометазона дипропионат. В контрольной группе находилось 16 практически здоровых лиц.

В соответствии с поставленными задачами, программа обследования включала исследование газотранспортной функции эритроцитов спектрофотометрическим методом с определением в одной пробе концентрации 2,3 дифосфоглицериновой кислоты (2,3-ДФГ) и аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в эритроцитах.

При поступлении в стационар и в динамике лечения исследовался газовый состав крови с применением аппарата «Chiron» (Ciba Corning, США), позволяющего определять содержание PCO₂, PO₂. Венозная кровь отбиралась для анализа из локтевой вены с использованием системы вакуумного отбора. Капиллярная кровь была взята из пальца, выбранный участок сначала был разогрет. Минимальный объем пробы составлял 10 мл. Для отбора капиллярной пробы использовали капиллярную трубку с соответствующим сбалансированным содержанием гепарина.

У всех больных оценивали функцию внешнего дыхания (ФВД) с использованием аппарата «Ultrascreen» (Эрих Егер, Германия). Вентиляционная функция легких оценивалась по кривой «поток-объем» форсированного выдоха: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), мгновенные объемные скорости на уровне 25, 50 и 75% выдыхаемой ФЖЕЛ (соответственно, МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅).

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по непарному и парному критерию Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждение

В результате лечения клиническое улучшение было достигнуто в обеих группах.

Таблица 1

Динамика показателей ФВД у больных БА в процессе терапии (в % от должной величины)

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=16)	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=20)		p ₁
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
ЖЕЛ	107,05±5,26	91,16±2,47	111,58±4,54*	95,42±2,97	112,37±4,35*	>0,05
		p<0,01		p<0,01		
ФЖЕЛ	119,2±4,45	88,00±2,42	109,89±3,75*	90,05±3,54	105,26±3,09	>0,05
		p<0,01		p<0,05		
ОФВ ₁	105,6±2,60	61,16±3,84	88,37±4,59	70,47±4,24	86,63±3,62	>0,05
		p<0,01		p<0,01		
МОС ₂₅	98,16±6,47	37,79±5,14	68,95±6,18	40,37±4,47	57,95±5,42	>0,05
		p<0,01		p<0,01		
МОС ₅₀	85,16±6,47	29,79±3,45	56,32±5,74	22,89±3,91	38,58±4,58	<0,05
		p<0,01		p<0,05		
МОС ₇₅	81,33±7,08	27,68±2,52	52,05±4,05	21,26±1,77	39,63±2,62	<0,01
		p<0,01		p<0,05		

Примечание: здесь и далее: * – показатели статистически не отличаются от значений в контрольной группе; p – уровень значимости различий показателей до и после лечения в 1-й и 2-й группах; p₁ – достоверность различия показателей после лечения между 1-й и 2-й группами.

Таблица 2

Динамика изменения содержания 2,3-ДФГ, АТФ, PO₂, PCO₂ в крови у больных БА в процессе терапии

Показатели	Контрольная группа (n=16)	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=20)		p ₁
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
2,3-ДФГ общая, мкМ/мл	4,5±0,10	6,89±0,07 p<0,001	6,14±0,11	6,52±0,04 p<0,05	6,28±0,09	>0,05
АТФ общая, мкМ/мл	0,60±0,11	0,40±0,01 p<0,001	0,66±0,01*	0,48±0,01 p>0,05	0,50±0,02*	<0,001
PO ₂ , мм рт. ст.	93,50±1,02	65,34±2,04 p<0,001	87,95±1,56	63,93±1,50 p<0,001	73,80±1,91	<0,001
PCO ₂ , мм рт. ст.	40,00±0,61	41,53±0,82 p<0,001	36,66±0,79	43,71±0,80 p<0,001	38,96±0,71	<0,05

У больных уменьшились кашель, отделение мокроты, исчезли приступы удушья, хрипы в легких. Однако, результаты функциональных и лабораторных исследований дают основание считать клиническую эффективность применения сочетанной терапии беклометазона дипропионатом и зафирлукастом более высокой, что подтверждалось более выраженной положительной динамикой показателей бронхиальной проходимости и улучшением вентиляционной способности легких у больных 1-й группы (табл. 1).

У больных БА в обеих группах до начала лечения регистрировалось статистически достоверное снижение всех показателей ФВД по сравнению с группой контроля. При анализе результатов спирографического исследования после курса лечения у пациентов в обеих группах отмечено достоверное улучшение всех параметров ФВД. В большей степени в исследуемых группах восстановление произошло со стороны показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ, а у больных 1-й группы они не отличались от параметров, установленных у здоровых лиц. Положительная динамика реагирования показателей бронхиальной проходимости у пациентов 1-й группы была более выраженной, чем у больных 2-й группы, особенно на уровне средних и мелких бронхов. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют, что предложенная комбинированная терапия оказывает более выраженный эффект на восстановление ФВД за счет мощного сочетанного противовоспалительного и бронхорасширяющего действия кортикостероидов и антилейкотриеновых препаратов на слизистую оболочку бронхов в отличие от монотерапии ИГКС.

Показатели газотранспортной функции эритроцитов и газов крови представлены в таблице 2. Проведенные нами исследования показали, что у больных БА при первичном обследовании до начала лечения в обеих группах установлено достоверное повышение содержания уровня 2,3-ДФГ (p<0,001) и снижение АТФ (p<0,01). Известно, что процесс метаболизма в эритроцитах обеспечивает поддержание довольно высокого уровня 2,3-ДФГ – вещества, снижающего сродство гемоглобина к кислороду, что облегчает передачу кислорода тканям. АТФ является аккумулятором химической энергии в клетке.

Многие реакции протекают за счет энергии, выделяющейся при ее гидролизе. Среди многих сотен процессов, запускаемых гидролизом, следует отметить активный транспорт через клеточные мембраны кислорода, углекислого газа и т.д. При изучении газового состава крови было выявлено значительное снижение PO₂ и повышение PCO₂ (p<0,01).

Анализируя показатели крови после лечения, можно отметить положительную динамику исследуемых показателей в обеих группах. У больных в 1-й и 2-й группах наблюдалось снижение количества 2,3-ДФГ и увеличение содержания АТФ. Вместе с тем, у больных 1-й группы с более высокой степенью достоверности в сравнении с показателями у пациентов во 2-й группе выявлено уменьшение количества 2,3-ДФГ и увеличение уровня АТФ (p<0,001), при значительном приросте PO₂ (p<0,001) и снижении PCO₂ (p<0,001). При сопоставлении между исследуемыми группами показателей кислотно-щелочного состояния крови после курса терапии, нами отмечены достоверно более высокий прирост PO₂ (p<0,001) и снижение PCO₂ (p<0,05) у больных 1-й группы по сравнению с показателями во 2-й группе.

Результаты нашего исследования представляются вполне закономерными. На сегодня не вызывает никакого сомнения, что ключевыми моментами в патогенезе БА является накопление в тканевых компонентах бронхов большого количества лейкотриенов, которые проявляют бронхоконстрикторную активность. На этом фоне в клеточных мембранах резко возрастает активность перекисей жирных кислот, что незамедлительно отражается на тканевом метаболизме, формировании гипоксии.

Таким образом, с позиции устранения гипоксического состояния, терапия с дополнительным применением антилейкотриеновых средств является наиболее эффективной в сравнении с лечением только ИГКС.

Выводы

1. Сочетанное применение беклометазона дипропионата и зафирлукаста в стандартной суточной дозе в течение 4 недель у больных БА средней степени тяжести оказывает более выраженное положительное влияние на показатели ФВД и газового со-

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].