

А.В. КУЗНЕЦОВ¹, д.м.н., И.С. ИРХИНА, С.В. АСТРАКОВ², д.м.н., профессор, Т.И. ПОСПЕЛОВА¹, д.м.н., профессор, О.В. ПОПКОВА²
¹ Новосибирский государственный медицинский университет, ² Городская клиническая больница №25, Новосибирск

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И РЕАКЦИЯ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ НЕБНЫХ МИНДАЛИН У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ ПРИ ДЕЙСТВИИ АНТИОКСИДАНТНЫХ СРЕДСТВ (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В клинической практике нередко ситуации, когда у пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) одновременно диагностируются артериальная гипертензия (АГ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Было проведено исследование влияния антиоксидантного препарата Мексидол на качество жизни и степень контроля бронхообструктивного синдрома (БОС) у таких больных.

Ключевые слова: ХОБЛ, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, реакция лимфоидной ткани небных миндалин, качество жизни, Мексидол

Цель исследования – изучение влияния препарата Мексидол на качество жизни и степень контроля бронхиальной обструкции (БО) у пациентов с ХОБЛ на фоне АГ и ХСН, а также определение возможностей оценки антигипоксического действия данного средства у таких пациентов с помощью методики выполнения цитограмм небных миндалин (НМ).

Проведено исследование по изучению влияния антиоксидантного и антигипоксического препарата Мексидол на качество жизни и степень контроля бронхиальной обструкции (БО) у пациентов с ХОБЛ на фоне АГ и ХСН. Кроме того, были определены возможности оценки антигипоксического действия препарата у таких пациентов с помощью методики выполнения цитограмм НМ в соответствии со способом оценки гипоксии, закрепленным патентом №2390019 РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 107 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст $66,5 \pm 2,2$ года). Диагноз ставили по общепринятым критериям на основании клинико-инструментальных признаков поражения респираторных отделов легких и дыхательной недостаточности. Пациенты были разделены на группы следующим образом: 1-я группа (контроль) – не страдающие ХОБЛ, АГ и ХСН – 37;

2-я группа – больные с ХОБЛ, АГ и ХСН без базисной терапии ХОБЛ – 20 человек. Далее в зависимости от проводимой терапии больные были распределены так: 3-я группа (сравнения) – 30 пациентов с ХОБЛ, АГ и ХСН, в комплексное лечение которых был включен Мексидол («Фармасофт», Россия) в дозе 125 мг 2 раза в сутки перорально в течение 2 мес. Мексидол – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, антиоксидант и антигипоксикант прямого энергизирующего действия с широким спектром фармакологических эффектов. В 4-ю группу (сравнения) было включено 20 больных ХОБЛ, АГ и ХСН, получавших стандартную терапию, в которую не был включен Мексидол. В схемы стандартной терапии по поводу кардиологической патологии включались иАПФ, дигоксин, антагонисты кальция, мочегонные препараты, селективные β-блокаторы. По поводу ХОБЛ пациенты без базисной терапии получали фенотерол/ипратропиума бромид ситуационно, в качестве базисного препарата применялся тиотропиума бромид.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту, длительности заболевания, степени бронхиальной обструкции (2–3-я степень) и функциональному классу ХСН (2–3-й ФК). Клетки небных миндалин получали с помощью соскоба. Из полученного материала изготавливались мазки, которые окрашивались по Романовскому – Гимзе. Клетки в мазках идентифицировались и подсчитывались (в каждом наблюдении 500 клеток) общепринятым методом сплошного прохождения мазка с помощью светового микроскопа при увеличении в 900 раз. Анализ полученных данных проводили с использованием стандартных методов статистики, все сведения представле-

ны в виде средних стандартных величин и их отклонений ($M \pm m$). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. До начала терапии Мексидолом и через 2 мес. перорального приема препарата проводились соскобы с НМ пациентов для оценки цитологической картины, отражающей степень гипоксических изменений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Включение Мексидола в стандартную курсовую терапию больных ХОБЛ с АГ и ХСН способствовало более быстрому, чем в группе сравнения, достижению стабилизации симптомов бронхиальной обструкции при отсутствии ухудшения ФК ХСН ($p < 0,001$). Мексидол не оказывал отрицательного влияния на содержание калия, натрия, глюкозы и билирубина в сыворотке крови. Уровень общего холестерина, триглицеридов плазмы крови в процессе курсового лечения не изменялся ($p > 0,1$). На фоне терапии Мексидолом отмечалось уменьшение количества эпизодов диспноэ, имела место тенденция к снижению артериального давления и ЧСС, что коррелирует с улучшением цитограммы НМ. В группе сравнения указанные показатели имели тенденцию к улучшению, однако статистически достоверных различий не выявлено. При анализе основных показателей гемодинамики установлено, что на фоне приема Мексидола увеличивается дистанция теста 6-минутной ходьбы, что говорит о повышении толерантности к физическим нагрузкам ($p < 0,001$).

Положительная динамика цитологических показателей кислородного обмена свидетельствует об уменьшении гипоксии. На фоне традиционной терапии не наблюдали достоверных различий между цитограммами в начале и в конце периода наблюдения. При анализе влияния различных видов терапии на систему крови выявлено, что в обеих группах на фоне проводимого лечения имело место снижение количества тромбоцитов, несколько менее выраженное в основной группе. Данные являются предварительными, позволяют предположить возможность уменьшения вязкости крови по мере снижения гипоксии на фоне лечения Мексидолом. Анализ динамики клинических признаков ХОБЛ, протекающей на фоне АГ и ХСН 2–3-го ФК, показал, что у 16 пациентов, комплексное лечение которых включало прием Мексидола, отмечен более высокий комплаенс в отношении терапии как Мексидолом, так и препаратами ингаляционной и кардиологической терапии. У основной группы наблюдалась тенденция к уменьшению одышки, снижению частоты перебоев в работе сердца, достоверно уменьшились пастозность или отеки. Суммарный балл ШОКС снизился ($p < 0,01$) ко 2-му месяцу наблюдения.

При осмотре НМ у всех пациентов 1, 2, 3 и 4-й групп они выглядели как небольшие возвышения слизистой оболочки обычного цвета, расположенные в миндалинковых ямках. Отмечалась выраженная гипотрофия. В мазках у пациентов 1, 2, 3 и 4-й групп обнаруживались клетки многослойного плоского эпителия, бласты, большие и средние лимфоциты, малые лимфоциты, митозы, плазматические клетки, моно-

МЕКСИДОЛ®

Эталон антиоксидантной нейропротекции

Применение Мексидола® в неврологии:

- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Энцефалопатии различного генеза
- Черепно-мозговая травма и ее последствия
- Глаукомная оптическая нейропатия
- Легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- Синдром вегетативной дистонии
- Тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях

В клинической практике с 1996 года

СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОГО ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ИНСУЛЬТОМ
УТВЕРЖДЕН** В
СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОГО ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ИНСУЛЬТОМ

УТВЕРЖДЕН В ПЕРЕЧНЕ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

МЕКСИДОЛ®
МЕКСИДОЛ®
МЕКСИДОЛ®

Реклама

Рисунок 1. Участок пролиферации эпителия небных миндалин пациента при ХСН IIА/ЛСН II. Окраска по Романовскому – Гимзе, × 200

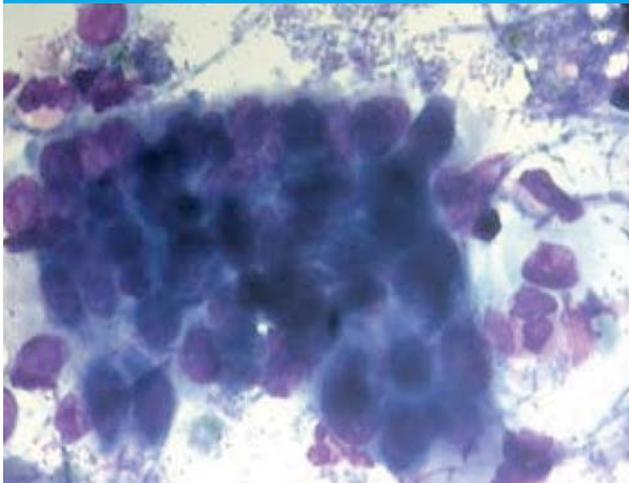
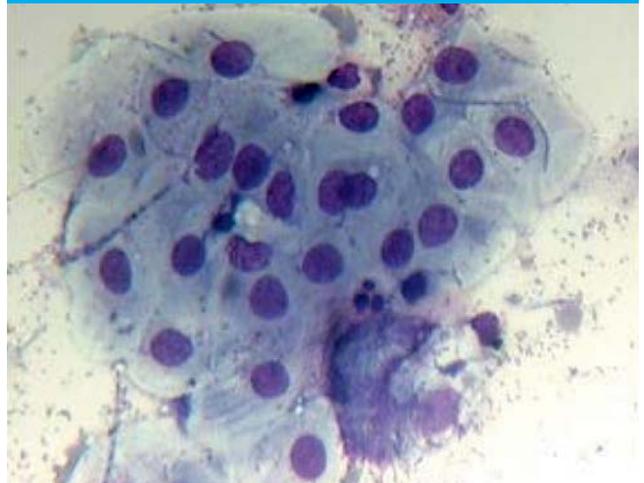


Рисунок 2. Эпителий небных миндалин пациента контрольной группы. Окраска по Романовскому – Гимзе, × 200



циты, тени Гумпрехта, фагоциты, отростчатые клетки – фибробласты и ретикулярные клетки, полинуклеары (базофилы, эозинофилы, нейтрофилы), пролимфоциты, миелоциты. Из перечисленных цитологических показателей НМ у пациентов 2, 3 и 4-й групп достоверно изменялось количество малых лимфоцитов. При этом отмечено появление островков пролиферации (гиперплазия) клеток многослойного плоского эпителия (рис. 1).

Для сравнения вид эпителия НМ у практически здоровых пациентов (рис. 2).

Ранними работами пролиферация эпителия в клеточных мазках НМ выявлена при хроническом тонзиллите как ответ на воспаление [1]. Однако у пациентов указанных групп исключался тонзиллит или какая-либо другая патология со стороны НМ. К тому же у всех пациентов наблюдалась выраженная гипотрофия НМ, причиной которой являются известные физиологические возрастные изменения НМ. Так, результаты клинических исследований доказывают снижение способности к ответу на иммунизацию и увеличение активности аутоиммунитета с возрастом. При этом соматическая гипер-

мутация была полностью сохранена или даже повышенной на восьмой декаде жизни. Процент простых и В-клеточных субпопуляций изменяется в течение второго периода жизни. Это заставляет думать, что даже с повышением возраста остающиеся человеческие возможности генерализации разнообразия иммуноглобулинов соответствуют спектру иммуноглобулиновых перестроек, инициированных первоначальной реакцией герминативного центра [2]. Инволюция НМ выражается также и в снижении пролиферации В-лимфоцитов [3]. Уменьшение количества лимфоцитов в мазках клеток НМ пациентов 2-й и 3-й групп, страдающих ХОБЛ на фоне ХСН и АГ, скорее всего, является также следствием инволюции НМ, отягощенной хронической сердечной недостаточностью и легочно-сердечной недостаточностью. Определенная роль в пролиферации клеток герминативных центров НМ отводится FANCD2-белку: высокая экспрессия этого белка обнаружена у пациентов, страдающих анемией Фанкони, в гемопоэтических клетках, в плоском эпителии региона головы и шеи, респираторном эпителии, эпителии шейки матки и грудной железы и фоллопиевых трубах [4]. Проллиферация эпителия, ассоциированного с лимфоидной тканью, изучена и в эксперименте [5]. Однако в представленных нами наблюдениях пролиферация не обнаруживается у пациентов 1-й группы, не страдающих ХОБЛ на фоне ХСН и АГ. Проллиферация эпителия НМ у пациентов при указанных заболеваниях (2-я и 3-я группы) настолько выражена, что можно говорить о гиперплазии эпителия. Следует думать, что причиной этому являются вещества, индуцирующие пролиферацию эпителия НМ, которые синтезируются в нефизиологических количествах при гипоксии. Гипоксия является одним из ведущих синдромов при сердечной недостаточности и легочно-сердечной недостаточности. При гипоксии обнаружено повышение экспрессии фактора роста эндотелия (VEGF) и эндотелина-1 (ET-1) [6]. Гипоксия и синдром удушья (нарушение дыхания) тесно взаимосвязаны и представляют серьезное кардиоваскулярное заболевание. Гипоксия, скорее всего, является первичным стимулятором

Таблица 1. Некоторые показатели клеточного состава небных миндалин обследуемых пациентов

Группы пациентов	Количество участков пролиферации, шт.	Количество клеток в участках пролиферации, шт.	Диаметр участков пролиферации, мкм	Количество лимфоцитов, %
Группа 1	-	-	-	14,6 ± 0,71%
Группа 2	11,5 ± 0,26 *	39,3 ± 1,6 *	135 ± 14,26	6,7 ± 0,2% *
Группа 3	2,0 ± 0,1 *	5,4 ± 0,23 *	10,5 ± 0,08 *	13,7 ± 0,14 *
Группа 4	5,1 ± 0,1 *	16,3 ± 0,17 *	64 ± 1,1 *	12,5 ± 0,8

* Различия значимы при $p \leq 0,05$.

развития гипертензии и повышения активности симпатической нервной системы [7]. Клинически установлено, что генетические факторы могут влиять на гетерогенность ответного ангиогенеза при сердечно-сосудистых заболеваниях, пролиферативной диабетической ретинопатии и неоплазии. Ангиогенные лиганды и факторы дериватов пигментного эпителия также потенцируются гипоксией [8]. Приведенные данные научной литературы и собственных исследований позволяют заключить, что пролиферация эпителия НМ пациентов, страдающих ХОБЛ на фоне ХСН и АГ, индуцируется различными факторами (известными и неизвестными), которые увеличивают свою активность или вновь синтезируются в условиях гипоксии.

Указанные цитологические показатели НМ в условиях применения Мексидола в составе основной терапии ХОБЛ на фоне ХСН и АГ существенно изменяются в сравнении с таковыми показателями в условиях только базовой терапии и приближаются к указанным показателям 1-й контрольной группы пациентов (табл. 1).

Пролиферация эпителия НМ и изменение количества лимфоцитов характеризуют степень гипоксии. Это утверждение составляет суть патента, использованного в работе, и подтверждается зарубежными публикациями [5, 9].

Приведенные клинические данные подтверждают благоприятное влияние Мексидола на клинические проявления бронхиальной обструкции и сердечной недостаточности, вероятно обусловленное уменьшением степени гипоксии у пациентов на фоне приема Мексидола.

Показатели пикфлоуметрии (ПФ) на протяжении 2 мес. наблюдения у пациентов группы Мексидола свидетельствуют об их стабилизации.

В процессе курсовой терапии Мексидол переносился больными хорошо, только у 1 (0,3%) больного наблюдались побочные эффекты, что сравнимо с частотой нежелательных проявлений при использовании плацебо.

Таким образом, даже курсовая терапия Мексидолом больных ХОБЛ, текущей на фоне АГ и ХСН 2–3-го ФК, оказалась эффективно уменьшающей явления гипоксии у данной группы пациентов.

ВЫВОДЫ

Применение Мексидола в комплексной терапии больных ХОБЛ, коморбидной с АГ, осложненной ХСН 2–3-го ФК, положительно влияет на качество жизни таких пациентов и степень контроля БОС даже при курсовом лечении.

Мексидол является эффективным и безопасным средством для лечения больных ХОБЛ в сочетании с ХСН 2–3-го ФК, обладает хорошей переносимостью и минимальным числом побочных эффектов, сравнимым с плацебо.

Длительное применение Мексидола у больных ХОБЛ, текущей на фоне АГ, осложненной ХСН, в индивидуально подобранных дозах требует дальнейшего изучения для оценки полных возможностей препарата для уменьшения степени гипоксии у пациентов с бронхиальной обструкцией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Теодор И.Л., Чумаков Ф.И., Шатохина С.Н., Михайлова Г.Е. Цитологическая диагностика заболеваний ЛОР-органов. М.: МОНИКИ, 1995.
2. Kolar GR, Mehta D, Wilson PC, Capra JD. Diversity of the Ig repertoire is maintained with age in spite of the reduced germinal center cells in human tonsil lymphoid tissue. *Scand J Immunol.*, 2006, 64 (3): 314-324.
3. Siegel G. Theoretical and clinical aspects of the tonsillar function. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 1983, 6 (1): 61-75.
4. Holzel M, van Diest PJ, Bier P et al. FANCD2 protein is expressed in proliferating cells of human tissues that are cancer-prone in Fanconi anaemia. *J Pathol.*, 2003, 201 (2): 198-203.
5. Takeuchi T, Kitagawa H, Imagawa T, Uehara M. Proliferation and cellular kinetics of villous epithelial cells and M cell in the chicken caecum. *J Anat.*, 1998, 193(Pt 2): 233-239. (1)
6. Chen XY, Zeng YM, Hunag ZY et al. Effect of chronic intermittent hypoxia on hypoxia inducible factor-1alpha in mice. *Zhonghua Jie He He Hu Za Zhi*, 2005, 28(2): 93-96.
7. Prabhakar NR, Peng YJ, Jacono FJ, Kumar GK, Dick YE. Cardiovascular alterations by chronic intermittent hypoxia: importance of carotid body chemoreflexes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 2005, 32(5-6): 447-449.
8. Chan CK, Pham LN, Zhou J. Differential expression of pro- and antiangiogenic factors in mouse strain-dependent hypoxia-induced retinal neovascularization. *Lab Invest.*, 2005, 85(6): 721-733.
9. Postolow F, Fediuk J, Nolette N, Hinton M, Dakshinamurti S. Hypoxia and nitric oxide exposure promote apoptotic signaling in contractile pulmonary arterial smooth muscle but not in pulmonary epithelium. *Pediatr Pulmonol.*, 2011 Dec, 46(12):1194-208. (2)