

УДК 616-006.446.6-036.12:612.13(616.24+616.12.1)

ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНОЙ И ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.А.Филатова^{1,2}, В.В.Войцеховский¹, Е.С.Филатов²¹Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95²Амурская областная клиническая больница, 675027, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ

Изучены особенности легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных с наиболее распространенными хроническими миелопролиферативными заболеваниями – хроническим миелолейкозом (ХМЛ), истинной полицитемией (ИП) и идиопатическим миелофиброзом (ИМФ). Установлено, что в процессе опухолевой прогрессии, у этих пациентов повышается давление в системе легочной артерии, прогрессируют нарушения систолической и диастолической функции правого и левого желудочков. Наибольшие изменения отмечены у пациентов ХМЛ и ИМФ при развитии бластного криза. В процессе патогенетического лечения ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ, при достижении полного цитогенетического и большого молекулярного ответов выявленные изменения носят обратимый характер. При ИП и ИМФ проводимая цитостатическая терапия не оказывает значительного влияния на показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, идиопатический миелофиброз, легочная и внутрисердечная гемодинамика.

SUMMARY

FEATURES OF PULMONARY AND INTRACARDIAC HEMODYNAMICS IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

E.A.Filatova^{1,2}, V.V.Voytsekhovskiy¹, E.S.Filatov²¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

The features of pulmonary and intracardiac hemodynamics in patients with the most spread chronic myeloproliferative diseases: chronic myeloid leukemia (CML), polycythemia vera (PV) and idiopathic myelofibrosis (IMF) were studied. It was found that during tumor progression, these patients had an increased pulmonary artery pressure; the disorders of systolic and diastolic function of the right and left ventricles progressed. The greatest changes were observed in the patients with CML under development of blast crisis. In the process of pathogenetic treatment of CML by tyrosine kinase inhibitors, in achieving complete cytogenetic and major molecular response the revealed changes are reversible. At PV and IMF the pursued cytostatic therapy had no significant effect on pulmonary and intracardiac hemodynamics.

ardiac hemodynamics.

Key words: chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, idiopathic myelofibrosis, pulmonary and intracardiac hemodynamics.

Хронические миелопролиферативные заболевания представляют собой группу опухолей системы крови – хронических лейкозов, которые возникают на уровне ранних предшественников миелопоэза, все потомства которых (гранулоциты, моноциты, эритрокарициты, мегакарициты) принадлежат к опухолевому клону [9]. Хронический миелолейкоз (ХМЛ), истинная полицитемия (ИП) и идиопатический миелофиброз (ИМФ) – наиболее распространенные хронические миелопролиферативные заболевания.

За последние 25 лет с использованием метода эхокардиографии исследована функциональная способность левых отделов сердца при большинстве хронических гемобластозов [1, 4–7], в том числе и при хронических миелопролиферативных заболеваниях [3, 10, 12, 14]. Но недостаточно изучена гемодинамика малого круга кровообращения у больных хроническими миелопролиферативными опухолями. В тоже время большинство работ, посвященных гемодинамике левых отделов сердца при таком распространенном гемобластозе, как ХМЛ, проведены более десяти лет назад, до того как в лечении этих пациентов стали широко применяться ингибиторы тирозинкиназ и появилась возможность достичь не только гематологическую, но и цитогенетическую и молекулярную ремиссию [2]. Более поздние работы, в которых бы освещались вопросы влияния современной терапии ХМЛ на показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики, в доступной нам литературе не встретились.

В связи с вышеизложенным, целью данной работы явилось изучение особенностей легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронических миелопролиферативных заболеваниях.

Материалы и методы исследования

Обследовано 35 больных ХМЛ, находившихся на учете в гематологическом кабинете Амурской областной консультативной поликлиники в 2009-2012 гг. 26 пациентов включены в исследование в хронической фазе заболевания, 6 – в фазе акселерации, 3 – в стадии бластного криза. Средний возраст больных на момент первичной диагностики заболевания составил 50,6±7,9 года. Отмечается преобладание мужчин над женщинами: 21 (60%) и 14 (40%), соответственно. После назначения терапии иматинибом ожидали результаты в соответствии с международными рекомендациями:

через 3 месяца от начала терапии должен быть достигнут полный клинико-гематологический ответ (ПКГО), через 6 месяцев – большой цитогенетический ответ (БЦО), через 12 месяцев – полный цитогенетический ответ (ПЦО), через 18 месяцев – большой молекулярный ответ (БМО) [11, 15].

У 24 больных, диагноз которым был выставлен в хронической фазе ХМЛ, результаты лечения соответствовали стандартам (при дозе иматиниба 400 мг в сутки). У двух больных через 3 месяца от начала лечения был достигнут ПКГО, но в дальнейшем БЦО, ПЦО, БМО либо не были достигнуты, либо наступили позже необходимого срока; этим пациентам была увеличена доза иматиниба: в одном случае до 600 мг, во втором – до 800 мг. У одного пациента впоследствии удалось достичь ПЦО, и у одного – БЦО.

Шести пациентам диагноз был выставлен в фазе акселерации. У этих больных имели место гиперлейкоцитоз, в гемограмме и миелограмме бластные клетки в сумме с промиелоцитами составляли от 10 до 20%. У всех этих пациентов удалось достичь ПКГО, у двух – ПЦО и у двух – БЦО.

У троих пациентов был диагностирован бластный криз. У всех после проведенной химиотерапии по протоколу «7+3» в комбинации с иматинибом (800 мг) отмечался ПКГО. Однако у двух из них через 12 и 15 месяцев бластный криз рецидивировал. У одного пациента диагноз ХМЛ был выставлен в 2006 г. в хронической фазе. В связи с самовольной отменой иматиниба в 2008 и 2009 г., был диагностирован бластный криз, который удалось купировать. С 2009 г. регулярно принимает иматиниб, достигнут ПКГО, который сохраняется по настоящее время, но цитогенетический ответ не достигнут.

Обследовано 30 больных ИП. 18 пациентов, у которых на момент обследования была диагностирована IIА стадия ИП, (без миелоидной метаплазии селезенки) были отнесены в 1 группу. 12 больных с ИП во IIВ стадии (с миелоидной метаплазией селезенки) включены во 2 группу. Средний возраст больных составил $59,4 \pm 5,5$ года. Наблюдалось незначительное преобладание женщин над мужчинами (16 и 14 человек, соответственно).

Обследовано 24 пациента с ИМФ, из них 13 мужчин и 11 женщин. Средний возраст больных на момент обследования составил $59,8 \pm 2,2$ года. У 12 больных была зарегистрирована клеточная фаза ИМФ (1 группа), у 12 – фаза миелофиброза и остеосклероза (2 группа).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, по возрасту и полу соответствующих больным хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

При проведении исследования соблюдены все этические нормы. На аппаратах Aloka 650SSD (Япония) и Mindray C8 (Китай) проводили комплексное ультразвуковое исследование сердца в М-, В- и доплеровском режимах, использовали датчики с частотой 3,5 МГц, из парастернального и апикального доступов по стандарт-

ной методике, определяли следующие параметры легочной, центральной гемодинамики: конечный диастолический размер правого желудочка ($KDR_{ПЖ}$), толщина миокарда передней стенки правого желудочка (ПЖ) в диастолу ($TMPC_{ПЖ}$), конечно-диастолический объем ПЖ ($KDO_{ПЖ}$), конечно-систолический объем ПЖ ($KCO_{ПЖ}$), ударный индекс ПЖ ($UI_{ПЖ}$), сердечный индекс ПЖ ($СИ_{ПЖ}$), фракция выброса ПЖ ($ФВ_{ПЖ}$), конечный систолический размер левого желудочка ($KCR_{ЛЖ}$), конечный диастолический размер ЛЖ ($KDR_{ЛЖ}$), толщину миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу ($TMЗС_{ЛЖ}$), конечно-диастолический объем ЛЖ ($KDO_{ЛЖ}$), конечно-систолический объем ЛЖ ($KCO_{ЛЖ}$), минутный объем кровообращения ($МО_{ЛЖ}$), ударный объем ЛЖ ($УО_{ЛЖ}$), ударный индекс ЛЖ ($UI_{ЛЖ}$), сердечный индекс ЛЖ ($СИ_{ЛЖ}$), фракция выброса ЛЖ ($ФВ_{ЛЖ}$), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу ($TMЖП_{д}$). По формуле A.Kitabatakae et. al. рассчитывали среднее давление в легочной артерии (СрДЛА). Нормой показателя СрДЛА считали 9-16 мм рт. ст., о легочной гипертензии говорили при повышении СрДЛА в условиях покоя более 20 мм рт. ст. Оценка диастолической функции миокарда ПЖ и ЛЖ проводилась по анализу спектра трансстрикуспидального и трансмитрального доплеровского потоков. Рассчитывали максимальную скорость кровотока в фазу раннего (быстрого) диастолического наполнения ПЖ ($E_{ТК}$), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения ПЖ ($A_{ТК}$), максимальную скорость кровотока в фазу раннего (быстрого) диастолического наполнения ЛЖ ($E_{МК}$), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения ЛЖ ($A_{МК}$), отношение E/A ПЖ и E/A ЛЖ. Для оценки гемодинамики ПЖ использовалась тканевая доплерография.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы Statistica 6.1.

Результаты исследования и их обсуждение

ЭХО-КГ была проведена всем пациентам ХМЛ при первичной диагностике. Первичной патологии левых отделов сердца у этих лиц не выявлено. У больных в хронической фазе заболевания показатели СрДЛА в условиях покоя не превышали 20 мм рт. ст., в среднем составили $15,1 \pm 0,42$ мм рт. ст. (в контроле – $14,99 \pm 0,61$ мм рт. ст.; $p > 0,05$). У всех пациентов с высокими показателями СрДЛА отмечено прогрессирующее течение гемобластоза и значительное увеличение селезенки и печени. Легочная гипертензия (ЛГ) выявлена у 8 больных (в фазе акселерации и бластного криза). Показатели СрДЛА у 5 больных в фазе акселерации находились в пределах 21-28 мм рт. ст., в среднем – $23,4 \pm 0,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$. Наиболее высокие показатели СрДЛА выявлены у 3 больных в фазе бластного криза – $26,7 \pm 0,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$. У этих же пациентов выявлена гипоксемия, вероятно вследствие нарушения экскурсии диафрагмы при ее компрессии увеличенными печенью и селезенкой, лейкоэмической

инфильтрации ткани легкого и бронхов, реологических нарушения в сосудах малого круга кровообращения, тяжелого и затяжного течения инфекционной бронхолегочной патологии при ХМЛ [14].

При исследовании функциональной способности правых отделов сердца методом ЭХО-КГ у больных

ХМЛ отмечалось увеличение ТМПС_{ПЖ} уже в хронической фазе. В фазах акселерации и бластного криза снижалась ФВ, увеличивались КДР, КДО и КСО ПЖ. Выявлено снижение максимальной скорости кровотока в раннюю диастолу (Е_{ТК}) и уменьшение соотношения Е/А (табл. 1).

Таблица 1

Показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных ХМЛ (M±m)

Показатели	Контроль (n=20)	Больные ХМЛ		p
		в хронической фазе заболевания (n=26)	в фазе акселерации и бластного криза (n=9)	
ТМПС _{ПЖ} , см	0,38±0,01	0,5±0,03**	0,51±0,03**	>0,05
КДР _{ПЖ} , см	2,29±0,14	2,48±0,04	2,88±0,09**	<0,05
КДО _{ПЖ} , мл	111,7±3,65	112±1,13	126±3,85*	>0,05
КСО _{ПЖ} , мл	44,5±2,66	43,2±0,42	54,8±3,0*	<0,05
УИ _{ПЖ} , мл/м ²	40,0±1,8	40,2±1,25	42,4±1,17	>0,05
ФВ _{ПЖ} , %	59,7±1,68	57,1±0,92	53,8±1,18*	>0,05
Е _{ТК} , м/с	0,57±0,02	0,5±0,02*	0,44±0,04**	>0,05
А _{ТК} , м/с	0,35±0,03	0,4±0,02	0,41±0,03	>0,05
Е/А _{ТК} , отн. ед.	1,62±0,05	1,3±0,08**	1,19±0,18*	>0,05
ТМЗС _{ЛЖ} , см	1,1±0,05	1,33±0,05**	1,34±0,02**	>0,05
КДР _{ЛЖ} , см	4,9±0,09	5,07±0,04	5,1±0,03*	>0,05
КСР _{ЛЖ} , см	2,87±0,05	3,18±0,06***	3,27±0,09*	>0,05
КДО _{ЛЖ} , мл	124,5±5,0	125±2,53	140±4,0*	<0,05
КСО _{ЛЖ} , мл	45±2,5	43,9±1,36	54,0±3,0*	<0,05
УО _{ЛЖ} , мл	80,5±3,1	79,2±4,47	81,9±5,1	>0,05
МО _{ЛЖ} , л/мин	4,8±0,5	5,74±0,23	6,33±0,44*	>0,05
УИ _{ЛЖ} , мл/м ²	40,5±1,34	38,1±4,53	31,8±4,02*	>0,05
СИ _{ЛЖ} , л/мин/м ²	3,01±0,08	3,27±0,13	3,51±0,29	>0,05
ФВ _{ЛЖ} , %	71,1±2,0	64,8±1,67	54,9±1,2***	<0,01
Е _{МК} , м/с	0,6±0,04	0,65±0,03	0,55±0,05	>0,05
А _{МК} , м/с	0,36±0,03	0,6±0,03***	0,69±0,06***	>0,05
Е/А _{МК}	1,66±0,06	1,19±0,1***	1,01±0,2**	>0,05
ТМЖП _д , см	0,97±0,04	1,11±0,03**	1,13±0,03**	>0,05

Примечание: здесь и далее * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – уровень значимости различий показателей в сравнении с контролем; p – достоверность различий показателей между группами больных.

Таким образом, у больных ХМЛ по мере прогрессирования заболевания отмечается изменение показателей, характеризующих сократительную способность миокарда ПЖ (снижение ФВ_{ПЖ}, увеличение ТМПС_{ПЖ}), а также увеличение его размерных показателей (КДР, КДО и КСО). Выявлено снижение максимальной скорости кровотока в раннюю диастолу (Е_{ТК}) при прогрессировании заболевания и уменьшение соотношения Е/А. Е_{ТК} зависит от разницы градиента давления в полостях правого сердца. Его снижение происходит у больных с развитием дилатации полости ПЖ. Данные показатели свидетельствуют о развитии у больных ХМЛ признаков диастолической дисфункции ПЖ и ее прогрессировании при переходе заболевания в острую фазу (табл. 1).

При анализе функционального состояния миокарда ЛЖ у больных ХМЛ уже в хронической фазе отмечалось увеличение ТМЗС_{ЛЖд}, ТМЖП_д и КСР_{ЛЖ}, сниже-

ние ФВ_{ЛЖ}. Увеличение АМК и снижение отношения Е/А диагностировано у всех больных ХМЛ, независимо от фазы заболевания, что говорит о наличии диастолической дисфункции ЛЖ. При прогрессировании заболевания у больных происходит увеличение МО_{ЛЖ} за счет увеличения ЧСС. Выявлено увеличение размерных показателей ЛЖ (КДР, КСР, КДО и КСО). Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении систолической и диастолической функции ЛЖ (табл. 1).

Установленные изменения можно объяснить опухолевой интоксикацией в результате воздействия продуктов распада лейкозных клеток на миокард, токсическим действием цитостатической терапии, реологическими нарушениями в коронарных сосудах, обусловленными высоким лейкоцитозом с развитием лейкозной инфильтрацией миокарда, анемией. Также у больных ХМЛ старшего возраста нарушению тро-

фики миокарда ЛЖ и развитию недостаточности кровообращения может способствовать наличие ИБС и артериальной гипертензии.

При достижении ПКГО на фоне терапии больных ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ отмечалась нормализация ФВ обоих желудочков. Восстановление размерных и объемных показателей ПЖ и ЛЖ отмечалось только при достижении ПЦО и БМО у всех больных ХМЛ, без сопутствующих ИБС и гипертонической болезни. Это объясняется, в первую очередь, тем, что при достижении ПКГО у них нормализуются основные клинические и лабораторные показатели: купируется анемический и интоксикационный синдромы, восстанавливается функциональная способность диафрагмы, отсутствуют лейкоцитоз и тромбоцитоз и т.д. В дальнейшем происходит постепенное восстановление легочной и внутрисердечной гемодинамики. У пожилых пациентов с наличием ИБС и гипертонической болезни существенных изменений легочной и внутрисердечной гемодинамики не отмечалось.

ЭХО-КГ выполнена 30 больным ИП. Первичной патологии сердца у этих лиц не было. У больных во ПА стадии заболевания показатели СрДЛА в условиях покоя достоверно не отличались от показателей контрольной группы и в среднем составили $15,6 \pm 0,41$ мм рт. ст. (в контроле – $14,99 \pm 0,61$; $p > 0,05$). Показатели СрДЛА во ПБ стадии отличались от показателей как в контрольной группе, так и больных ИП во ПА стадии: $17,6 \pm 0,44$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). ЛГ выявлена лишь у 4 лиц

из второй группы с высоким эритроцитозом и значительной гепатоспленоомегалией – $21,6 \pm 0,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

При исследовании функциональной способности правых отделов сердца методом ЭХО-КГ у больных ИП отмечается увеличение ТМПС_{ПЖ} в обеих группах. Достоверное увеличение КДР_{ПЖ} выявлено в группе больных во ПБ стадии ($3,14 \pm 0,31$; $p < 0,05$). Диагностировано достоверное снижение ФВПЖ при прогрессировании заболевания. Таким образом, у больных ИП диагностировано достоверное снижение показателей, характеризующих сократительную способность миокарда ПЖ (ФВ), и на поздних этапах опухолевой прогрессии снижение объемных показателей ПЖ (КДР), что свидетельствует о наличии дилатации ПЖ. Выявлено снижение максимальной скорости кровотока в раннюю диастолу ($E_{ТК}$), увеличение максимальной скорости потока крови в фазу позднего наполнения ПЖ ($A_{ТК}$) и уменьшение соотношения Е/А. Увеличение ЧСС у данных больных при ИП приводит к повышению $A_{ТК}$. $E_{ТК}$ зависит от разницы градиента давления в полостях правого сердца и не связано с ЧСС. Его снижение происходит у больных с развитием дилатации полости ПЖ. Выявленные изменения свидетельствуют о развитии у больных ИП признаков диастолической дисфункции ПЖ. Достоверных изменений других показателей легочной гемодинамики при ИП не установлено (табл. 2).

Таблица 2

Показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных ИП (M±m)

Показатели	Контроль (n=20)	Больные ИП		p
		ПА стадия (n=18)	ПБ стадия (n=12)	
ТМПС _{ПЖ} , см	0,38±0,01	0,56±0,07*	0,59±0,01***	>0,05
КДР _{ПЖ} , см	2,29±0,14	2,55±0,08	3,14±0,31*	>0,05
КДО _{ПЖ} , мл	111,7±3,65	108±0,9	104±1,8	>0,05
КСО _{ПЖ} , мл	44,5±2,66	44,1±0,4	46,3±0,56	>0,05
УИ _{ПЖ} , мл/м ²	40,0±1,8	40,2±1,25	42,3±1,02	>0,05
ФВ _{ПЖ} , %	59,7±1,68	50,3±3,62*	50,0±3,2*	>0,05
$E_{ТК}$, м/с	0,57±0,02	0,49±0,05	0,46±0,03**	>0,05
$A_{ТК}$, м/с	0,35±0,03	0,47±0,04*	0,51±0,03***	>0,05
Е/А _{ТК} , отн. ед.	1,62±0,05	1,12±0,14**	0,99±0,09***	>0,05
ТМЗС _{ЛЖ} , см	1,1±0,05	1,35±0,03***	1,37±0,04***	>0,05
КДР _{ЛЖ} , см	4,9±0,09	5,2±0,04**	5,24±0,05**	>0,05
КСР _{ЛЖ} , см	2,87±0,05	3,13±0,08**	3,12±0,06**	>0,05
КДО _{ЛЖ} , мл	124,5±5,0	111±4,06*	107±4,42*	>0,05
КСО _{ЛЖ} , мл	45±2,5	37,1±1,75*	35,8±1,52*	>0,05
УО _{ЛЖ} , мл	80,5±3,1	75,1±2,87	84,4±1,82	<0,01
МО _{ЛЖ} , л/мин	4,8±0,5	5,78±0,12	5,71±0,11	>0,05
УИ _{ЛЖ} , мл/м ²	40,5±1,34	40,6±1,67	40,8±1,68	>0,05
СИ _{ЛЖ} , л/мин/м ²	3,01±0,08	3,31±0,13	3,74±0,34*	>0,05
ФВ _{ЛЖ} , %	71,1±2,0	67,2±1,28	64,5±1,65*	>0,05
$E_{МК}$, м/с	0,6±0,04	0,65±0,03	0,58±0,04	>0,05
$A_{МК}$, м/с	0,36±0,03	0,58±0,02***	0,66±0,05***	>0,05
Е/А _{МК}	1,66±0,06	1,18±0,08***	0,95±0,11***	>0,05
ТМЖП _Л , см	0,97±0,04	1,11±0,02**	1,23±0,05***	<0,05

При анализе показателей функционального состояния миокарда ЛЖ у больных ИП, отмечено увеличение размеров $ТМЗС_{ЛЖ}$ и $ТМЖП_{Д}$. Также выявлены признаки гипертрофии ЛЖ – увеличение размерных и снижение объемных показателей (КДР, КСР, КСО, КДО). Диагностировано достоверное изменение показателей, свидетельствующих о наличии диастолической дисфункции ЛЖ у больных ИП: увеличение $A_{МК}$ и снижение отношения E/A . Выявлено снижение параметра, характеризующего сократительную функцию миокарда ЛЖ (ФВ) (табл. 2).

Данные изменения можно объяснить плеторическим синдромом и нарушением реологии крови, артериальной гипертензией у большинства больных ИП, пожилым возрастом большинства пациентов и наличием у них ИБС [13]. В процессе лечения ИП в целом по группам показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики достоверно не изменялись.

ЭХО-КГ выполнено всем пациентам с ИМФ. Показатели СрДЛА в среднем составили $14,8 \pm 0,95$ мм рт. ст. у больных в клеточной фазе заболевания ($p > 0,05$ по сравнению с контролем) и $17,4 \pm 0,4$ мм рт. ст. у больных ИМФ в стадии миелофиброза ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). Таким образом, средние показатели

СрДЛА не превышали 20 мм рт. ст. Однако, у 4 больных второй группы с бластным кризом отмечалось достоверное по сравнению с контролем повышение СрДЛА, в среднем этот показатель у них составил $21,2 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). У этих же пациентов выявлена гипоксемия, вероятно, вследствие нарушения экскурсии диафрагмы при ее компрессии значительно увеличенными селезенкой и печенью, лейкоцитарной инфильтрации ткани легкого и бронхов, реологических нарушений в сосудах малого круга кровообращения.

При анализе показателей легочной гемодинамики у больных ИМФ обеих групп отмечается нарушение сократительной способности миокарда ПЖ – увеличение $ТМПС_{ПЖ}$, и снижение $ФВ_{ПЖ}$, а также увеличение $КДР_{ПЖ}$. Диагностировано снижение $E_{ТК}$, увеличение $A_{ТК}$ и, соответственно, снижение соотношения $E/Атк$. В большей степени указанные изменения характерны для пациентов в стадии миелофиброза, что, по-видимому, связано с наличием тяжелого анемического синдрома. Можно сделать заключение, что у больных ИМФ имеют место признаки систолической и диастолической дисфункции ПЖ, более выраженные при развитее анемии (табл. 3).

Таблица 3

Показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных ИМФ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=20)	Больные ИМФ		p
		в клеточной фазе(n=12)	в фазе миелофиброза (n=12)	
$ТМПС_{ПЖ}$, см	$0,38 \pm 0,01$	$0,45 \pm 0,3^*$	$0,57 \pm 0,04^{***}$	$>0,05$
$КДР_{ПЖ}$, см	$2,29 \pm 0,14$	$2,8 \pm 0,14^*$	$2,8 \pm 0,19^{**}$	$>0,05$
$КДО_{ПЖ}$, мл	$111,7 \pm 3,65$	$115 \pm 1,2$	$116 \pm 0,98$	$>0,05$
$КСО_{ПЖ}$, мл	$44,5 \pm 2,66$	$46,2 \pm 1,65$	$46,3 \pm 0,85$	$>0,05$
$УИ_{ПЖ}$, мл/м ²	$40,0 \pm 1,8$	$39,6 \pm 1,1$	$42,8 \pm 1,32$	$>0,05$
$ФВ_{ПЖ}$, %	$59,7 \pm 1,68$	$50,9 \pm 2,2^{**}$	$49,9 \pm 1,8^{***}$	$>0,05$
$E_{ТК}$, м/с	$0,57 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,03$	$0,6 \pm 0,05$	$>0,05$
$A_{ТК}$, м/с	$0,35 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,01$	$>0,05$
$E/A_{ТК}$, отн. ед.	$1,62 \pm 0,05$	$1,51 \pm 0,1$	$1,43 \pm 0,11$	$>0,05$
$ТМЗС_{ЛЖ}$, см	$1,1 \pm 0,05$	$1,28 \pm 0,04^*$	$1,38 \pm 0,02^{***}$	$>0,05$
$КДР_{ЛЖ}$, см	$4,9 \pm 0,09$	$5,01 \pm 0,13$	$5,39 \pm 0,17^*$	$>0,05$
$КСР_{ЛЖ}$, см	$2,87 \pm 0,05$	$3,46 \pm 0,07^{***}$	$3,58 \pm 0,11^{***}$	$>0,05$
$КДО_{ЛЖ}$, мл	$124,5 \pm 5,0$	$126 \pm 4,83$	$141 \pm 4,0^*$	$>0,05$
$КСО_{ЛЖ}$, мл	$45 \pm 2,5$	$53 \pm 1,63^*$	$55,2 \pm 2,22^{**}$	$>0,05$
$УО_{ЛЖ}$, мл	$80,5 \pm 3,1$	$75,9 \pm 3,7$	$89,6 \pm 3,7$	$<0,05$
$МО_{ЛЖ}$, л/мин	$4,8 \pm 0,5$	$5,43 \pm 0,35$	$7,61 \pm 0,82^{**}$	$<0,05$
$УИ_{ЛЖ}$, мл/м ²	$40,5 \pm 1,34$	$44,9 \pm 3,37$	$49,5 \pm 3,96^*$	$>0,05$
$СИ_{ЛЖ}$, л/мин/м ²	$3,01 \pm 0,08$	$3,9 \pm 0,16^{***}$	$4,54 \pm 0,66^*$	$>0,05$
$ФВ_{ЛЖ}$, %	$71,1 \pm 2,0$	$64,2 \pm 0,53^{**}$	$61,5 \pm 1,69^{**}$	$>0,05$
$E_{МК}$, м/с	$0,6 \pm 0,04$	$0,72 \pm 0,05^*$	$0,79 \pm 0,07^*$	$>0,05$
$A_{МК}$, м/с	$0,36 \pm 0,03$	$0,6 \pm 0,03^{***}$	$0,73 \pm 0,06^{***}$	$<0,05$
$E/A_{МК}$	$1,66 \pm 0,06$	$1,23 \pm 0,1^{***}$	$1,05 \pm 0,08^{***}$	$>0,05$
$ТМЖП_{Д}$, см	$0,97 \pm 0,04$	$1,18 \pm 0,03^{***}$	$1,23 \pm 0,04^{***}$	$<0,05$

У больных ИМФ обеих групп отмечается увеличение $TMЗC_{ЛЖ}$, $TMЖП_{Л}$, $KCP_{ЛЖ}$ и $KCO_{ЛЖ}$. Достоверное увеличение $KDP_{ЛЖ}$ и $KDO_{ЛЖ}$ установлено только в фазу миелофиброза при наличии тяжелого анемического синдрома. При этом большее увеличение данных показателей отмечается у больных в стадии бластного криза с развитием выраженного анемического синдрома. ФВЛЖ в обеих группах была снижена. Снижение параметров, характеризующих сократительную способность миокарда ЛЖ (ФВ) и увеличение размерных показателей (KDP , KCP) прогрессирует в процессе заболевания. Выявлены признаки, свидетельствующие о наличии диастолической дисфункции ЛЖ: увеличение $E_{МК}$ в большей степени – АМК и, как следствие, снижение соотношения $E/A_{МК}$. При наличии анемического синдрома (фаза миелофиброза) происходит увеличение ЧСС и, как следствие, повышение показателей $MO_{ЛЖ}$, $UI_{ЛЖ}$, $SI_{ЛЖ}$ (табл. 3).

Выявленные изменения можно объяснить реологическими нарушениями в коронарных сосудах при анемии, опухолевой интоксикацией, токсическим действием на миокард при проведении цитостатической терапии [8]. Также необходимо учитывать, что больные ИМ – люди преимущественно старшего возраста, с наличием ИБС и гипертонической болезни. В процессе лечения ИМФ показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики, в целом по группам, достоверно не изменялись.

Выводы

1. У больных ХМЛ в фазах акселерации и бластного криза без сопутствующего бронхообструктивного процесса диагностирована ЛГ. Повышению давления в системе ЛА способствует гипоксемия, вследствие нарушения экскурсии диафрагмы, лейкоцитарной инфильтрации ткани легкого и бронхов, реологических нарушения в сосудах малого круга кровообращения, тяжелого и затяжного течения инфекционной бронхолегочной патологии, дистрофия миокарда. По мере прогрессирования ХМЛ отмечаются нарушения систолической и диастолической функций ПЖ и ЛЖ.

2. В процессе опухолевой прогрессии ИП отмечается изменение легочной и внутрисердечной гемодинамики. На поздних этапах опухолевой прогрессии ИП выявлено значительное нарушение систолической и диастолической функций ПЖ и ЛЖ. Этому способствуют плеторический синдром и нарушение реологии крови, артериальная гипертензия, пожилой возраст большинства пациентов.

3. У больных ИМФ в терминальной стадии заболевания и при развитии бластного криза наблюдаются гипоксемия и ЛГ. Этому способствуют нарушение экскурсии диафрагмы, тяжелое течение инфекционных осложнений и опухолевая интоксикация, реологические нарушения в сосудах малого круга кровообращения, дистрофия миокарда. В фазе миелофиброза диагностированы значительные нарушения систолической и диастолической функций ПЖ и ЛЖ, что во многом обусловлено тяжелым анемическим синдромом,

компрессионным синдромом (вследствие значительной спленомегалии), проводимой цитостатической терапией и развитием миокардиодистрофии.

4. При ХМЛ в случае достижения ПЦО и БМО выявленные изменения носят обратимый характер. По мере увеличения тяжести ИП и ИМФ выявленные изменения прогрессируют с формированием легочно-сердечной недостаточности, вне зависимости от проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Эхокардиографические показатели при хроническом лимфолейкозе // Сов. медицина. 1990. №12. С.97–100.
2. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А. Хронический миелолейкоз. СПб.: СпецЛит, 1998. 463 с.
3. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Ультразвуковая диагностика в гематологической практике. СПб: KN, 1997. 176 с.
4. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Поражение сердца при множественной миеломе по данным эхокардиографии // Врачеб. дело. 1991. №7. С.49–52.
5. Бессмельцев С.С. Функциональное состояние миокарда и реологические свойства крови при множественной миеломе // Гематол. и трансфузиол. 1992. Т.37, №1. С.22–25.
6. Морфо-функциональное состояние бронхолегочной системы у больных хроническим лимфолейкозом / В.В.Войцеховский, Ю.С.Ландышев, А.А.Григоренко, А.В.Леншин, Н.Н.Гаврилова, Б.А.Рабинович // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.17. С.96–101.
7. Нарушение эндобронхиальной микрогемодинамики у больных множественной миеломой / В.В.Войцеховский, Ю.С.Ландышев, А.А.Григоренко, С.И.Ткачева, Л.И.Каленбет, Н.Д.Гоборов // Дальневост. мед. журн. 2010. №2. С.30–33.
8. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы / В.В.Войцеховский, Ю.С.Ландышев, С.С.Целуйко, А.В.Лысенко. Благовещенск: Зей, 2013. 250 с.
9. Руководство по гематологии: в 3-х т. / под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002. Т.1. 280 с.
10. Особенности центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных истинной полицитемией / Г.Н.Гороховская, И.В.Курная, С.В.Зиц, Э.А.Свертилова // Клин. геронтол. 2000. Т.6., №9-10. С.15–20.
11. Значимость достижения гематологического и цитогенетического ответов для получения молекулярной ремиссии у больных хроническим миелолейкозом / А.Ю.Зарицкий, К.М.Абдулкадыров, Е.Г.Ломаиа, В.А.Шуваев, А.С.Абдулкадырова, Е.Р.Мачюлайтене, Е.В.Карягина, Н.В.Ильина, Т.В.Шнейдер, Е.Г.Романова, Е.И.Сбитякова, Н.С.Лазорко, И.С.Мартынкевич // Трансляционная медицина. 2011. №1. С.19–23.
12. Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Соболева В.В. Сердечно-сосудистая патология при истинной полицитемии. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 74 с.
13. Соболева В.В. Гемореология и микроциркуляция при истинной полицитемии в сочетании с ишеми-

ческой болезнью сердца и артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 23 с.

14. Филатова Е.А. Морфофункциональное состояние бронхолегочной системы у больных хроническим миелолойкозом // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.46. С.58–63.

15. Bjorkholm M., Ohm L., Stenke L. Chronic myeloid leukemia presenting late in pregnancy. Report of a case and a questionnaire reflecting diversity in management options // *Ann. Hematol.* 2009. Vol.88, №2. P.173–175.

REFERENCES

1. Abdulkadyrov K.M., Bessmel'tsev S.S. Echocardiographic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Sovetskaya meditsina* 1990; (12):97–100 (in russian).

2. Abdulkadyrov K.M., Bessmel'tsev S.S., Rukavitsyn O.A. Chronic myelogenous leukemia. St. Petersburg: SpetsLit; 1998 (in russian).

3. Bessmel'tsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Ultrasound diagnostics in hematologic practice. St. Petersburg: KN; 1997 (in russian).

4. Bessmel'tsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Heart disease in multiple myeloma by echocardiography. *Vrachebnoe delo* 1991; (7):49–52 (in russian).

5. Bessmel'tsev S.S. The functional state of the myocardium and blood rheology in multiple myeloma. *Gematologiya i transfusiologiya* 1992; 37(1):22–25 (in russian).

6. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A. A., Lenshin A.V., Gavrilova N.N., Rabinovich B.A. The morphofunctional condition of the bronchopulmonary system in the patients with chronic lymphatic leukemia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2004; (17):96–101 (in russian).

7. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A., Tkacheva S.I., Kalenbet L.I., Goborov N.D. Endobronchial microhemocirculation disorders in patients with

multiple myeloma. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal – Far Eastern medical journal* 2010; (2):30–33 (in russian).

8. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Tseluyko S.S., Lysenko A.V. Leukemoid response and erythrocytoses. Blagoveshchensk: Zeya; 2013 (in russian).

9. Vorob'ev A.I., editor. Manual on Hematology: Book 1. Moscow: N'yudiamed; 2002 (in russian).

10. Gorokhovskaya G.N., Kurnaya I.V., Zits S.V., Svertilova E.A. Peculiarities of central and intracardiac hemodynamics in patients with polycythemia vera. *Klinicheskaya gerontologiya* 2000; 6(9-10):15–20 (in russian).

11. Zaritskiy A. Yu., Abdulkadyrov K.M., Lomaia E.G., Shuvaev V.A., Machulaitene E.R., Abdulkadyrova A.S., Koryagina E.V., Ilina N.V., Shneider T.V., Romanova E.G., Sbityakova E.I., Lazorko N.S., Martinkevich I.S. The importance of cytogenetic and molecular remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Translyatsionnaya meditsina* 2011; (1):19–23 (in russian).

12. Martynov A.I., Gorokhovskaya, G.N. Soboleva V.V. Cardiovascular disease in polycythemia vera. Moscow: GTOTAR-Med; 2004 (in russian).

13. Soboleva V.V. Hemorheology and microcirculation in polycythemia vera in combination with coronary heart disease and hypertension: abstract of PhD thesis. Moscow; 2000 (in russian).

14. Filatova E.A. Morphologic and functional state of bronchopulmonary system in patients with chronic myeloleukemia *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; (46):58–63 (in russian).

15. Bjorkholm M., Ohm L., Stenke L. Chronic myeloid leukemia presenting late in pregnancy. Report of a case and a questionnaire reflecting diversity in management options. *Ann. Hematol.* 2009; 88(2):173–175.

Поступила 05.02.2016

Контактная информация

Екатерина Александровна Филатова,
кандидат медицинских наук, врач гематолог,
Амурская областная клиническая больница,
675028, г. Благовещенск ул. Воронкова 26.

E-mail: Ekaterina.gladun.86@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina A. Filatova,

MD, PhD, Hematologist of Amur Regional Clinical Hospital,
26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation.

E-mail: Ekaterina.gladun.86@mail.ru