

Н.В. Макарова

ГАУЗ АО «Амурская областная
клиническая больница»
г. Благовещенск**ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНОЙ
ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**

Множественная миелома (ММ) – это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей [7]. Заболеваемость ММ постоянно увеличивается [2, 6]. Последнее время в лечении ММ достигнуты определенные успехи, позволяющие увеличить продолжительность жизни пациентов с этим неизлечимым заболеванием [8, 9, 11, 12]. Поражение миокарда при ММ, обусловленное как самим опухолевым процессом, так и воздействием цитостатической терапии [2, 3, 4, 5], является важным фактором, влияющим на выживаемость данной группы больных [9, 10].

Целью данной работы явилось изучение сердечной гемодинамики у пациентов с ММ методом доплеровской эхокардиографии.

Материалы и методы

Эхокардиография была проведена 90 больным. Пациенты с гипертонической болезнью, ИБС (за исключением стабильной стенокардии I и II ФК – 28 чел.), заболеваниями, сопровождающимися первичным поражением левых отделов сердца, из исследования были исключены.

Комплексное ультразвуковое исследование сердца проводили на аппарате Mindrey-8

(Китай). Использовался секторный датчик, работающий в диапазоне 3,5 – 5 МГц, по стандартной методике с использованием М-, В режимов сканирования в сочетании с доплеровскими методиками. Доступы при проведении методики использовались субкостальный и апикальный. При проведении ЭхоКГ в протокол включались усредненные значения из серии 5 последовательных кардиоциклов с определением параметров центральной гемодинамики левых отделов с помощью спектрального доплера: конечный систолический размер ЛЖ (КСРЛЖ), конечный диастолический размер ЛЖ (КДРЛЖ), конечно-систолический объем ЛЖ (КСОЛЖ), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДОЛЖ), минутный объем кровообращения (МО), ударный объем кровообращения (УО), толщина миокарда задней стенки левого желудочка в диастолу (ТМЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), сердечный индекс (СИ), фракция выброса (ФВ), пик А на митральном клапане (АМК), пик Е на митральном клапане (ЕМК), соотношение пика Е к пику А на митральном клапане (Е/АМК), частота сердечных сокращений (ЧСС). Основные показатели систолической функции ЛЖ рассчитывали по следующим формулам.

Ударный объем характеризует объем крови, проходящей через сечение выходного тракта ЛЖ. В норме составляет 70–100 мл. $УО = КДО - КСО$.

Минутный объем – объем крови, перекачиваемый сердцем за 1 минуту. В норме составляет 5–7 л/мин. $МО = УО \cdot ЧСС$.

Фракция выброса ЛЖ (ФВ). Расчет показателя фракции выброса производят с помощью расчета объемов по формуле Teichholz. $ФВ = (КДО - КСО) / КДО$, где КДО – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСО – конечно-систолический размер ЛЖ. В норме процент фракции выброса составляет 60–65%.

Толщина миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу (ТМЗСЛЖД) и толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ (ТМЖПЛЖД) измерялись с помощью М-режима.

При распределении пациентов на группы использовали классификацию В. Durie, S.

РЕЗЮМЕ

Проведено исследование сердечной гемодинамики у пациентов с множественной миеломой (ММ) с использованием метода доплеровской эхокардиографии. Уже на ранних стадиях опухолевой прогрессии ММ отмечается увеличение толщины миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки, а также нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). В процессе развития гемобластоза данные нарушения прогрессируют. В I, II, IIIA стадиях миеломы они обусловлены опухолевой интоксикацией, плазмоклеточной инфильтрацией миокарда, тканевым протеинозом, нарушением реологических свойств крови вследствие парапротеинемии, анемией, кардиотоксическим действием цитостатиков. Но дилатация полости ЛЖ, увеличение его размеров и соответствующих объемов, снижение фракции выброса диагностированы только у больных ММ с почечной недостаточностью. Это свидетельствует о важной роли миеломной нефропатии в развитии патологии сердечно-сосудистой системы при ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, сердечная гемодинамика. DOI10.22448/amj.2017.17.36-40

Salmon (1975) [13].

I группу составили 20 пациентов (с IA и IIA стадиями заболевания). При анализе иммунохимических вариантов миеломы среди пациентов I группы получены следующие данные: 13 пациентов с миеломой G и 7 – с несекретирующей миеломой. У пациентов данной группы отсутствовала или была единичная очаговая костная деструкция, уровень гемоглобина был выше 85 г/л, отмечен нормальный уровень кальция в сыворотке и невысокий уровень M-компонента (Ig G <70 г/л или Ig A <50 г/л; белок B₂ <12 г в сутки). У двух пациентов зафиксирована солитарная плазмоцитома. Средний возраст пациентов группы составил 54 ±4,2 года (табл.1).

Во вторую группу вошли пациенты с IIIA стадией заболевания – 50 человек. Для них был характерен выраженный остеодеструктивный синдром. Уровень M-компонента был высоким: Ig G >70 г/л или Ig A >50 г/л; белок B₂ >12 г в сутки. Отмечались анемия (Hb <85 г/л), гиперкальциемия. Средний возраст пациентов данной группы составил 53±7,3 года. У большинства больных II группы наблюдалась развернутая клиническая картина MM с наличием остеодеструктивного (костномозгового), гипервискозного, гиперкальциемического, анемического, геморрагического синдромов, синдрома недостаточности антител, неврологической симптоматики и др. В данную группу включены 33 больных с миеломой G, 3 – с несекретирующей миеломой, 11 – с миеломой A и трое с миеломой B₂ (табл.1).

III группу - 20 пациентов (22,2%) – составили больные MM II (4) – IIIБ (16) стадии (с миеломной нефропатией, осложнившейся хронической почечной недостаточностью – ХПН). Средний возраст пациентов – 58±5,2 года. В III группе, согласно иммунохимическим вариантам, было 8 пациентов с миеломой G, 6 - с миеломой A, с миеломой Бенс–Джонса – 6. Данные большинства пациентов этой группы (11) соответствовали хронической болезни почек (ХБП) 3Б стадии, 5 больных – 3А стадии, одного – 2 стадии и троих – 4 стадии (табл. 1).

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе эхокардиографических показателей левых отделов сердца на различных стадиях MM выявлены следующие изменения (табл. 2). Достоверное увеличение линейных размеров полости ЛЖ (КДР, КСР) выявлено только в третьей группе – у больных с наличием миеломной нефропатии и ХПН. Однако тенденция к увеличению размеров полости ЛЖ отмечена уже в I, II и IIIA стадиях (I и II группы). Такие же изменения диагностированы при анализе конечных объемов ЛЖ в систолу и диастолу. УО и УИ у больных MM не изменялись. МО и СИ увеличиваются в процессе опухолевой прогрессии, но достоверных значений по сравнению с контролем достигают только в IIIБ стадии MM (III группа). Это обусловлено ростом частоты сердечных сокращений в терминальной стадии гемобластоза как следствия миеломатозного поражения миокарда (плазмноклеточная инфильтрация, тканевой протеиноз, нарушение кровотока в коронарных сосудах при гипервискозном синдроме), опухолевой, уремической интоксикацией и анемией. Фракция выброса напротив имела тенденцию к снижению, но достоверных различий по сравнению с контролем достигала только при наличии ХПН (III группа). При изучении функциональной способности ЛЖ, а именно, его диастолической составляющей, отмечены изменения уже в IIIA стадии заболевания, что проявлялось возрастанием пика А на митральном клапане и соответственно увеличением соотношения Е/АМК. В третьей группе (при наличии ХПН) отмечено более выраженное нарушение этих показателей. Во II и III группах, наряду с вышеуказанными изменениями, отмечено так же снижение пика Е, хотя и недостоверное по сравнению с контролем, что привело к максимальному снижению соотношения Е/АМК во второй и третьей группах. Полученные результаты свидетельствуют о значительном нарушении систолической и диастолической функций левого желудочка у больных MM при наличии ХПН.

ТМЖПЛЖД в начальной стадии MM достоверно не отличалась от контроля. В процессе опухолевой прогрессии у больных II, III групп

FEATURES OF CARDIAC HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Makarova N.V.

Abstract

A study of cardiac hemodynamics in patients with MM was carried out using the method of Doppler echocardiography. In the early stages of tumor progression of MM increase in the thickness of the left ventricle and interventricular septum, as well as disorder of LV diastolic function the marked. In the development of these changes hemoblastosis progresses. In the I, II, III stages of myeloma these changes are present due to intoxication of the tumor, plasma cell infiltration of the myocardium, tissue proteinosis, impaired blood rheology due to paraproteinemia, anemia, cardiotoxic action of cytostatic agents. However, dilation of the left ventricular chamber, an increase in its size and the relative volumes, low ejection fraction are diagnosed only in MM patients with renal insufficiency. This suggests an important role of myeloma nephropathy in the development of cardiovascular system pathology in MM.

Key words: multiple myeloma, cardiac hemodynamics.

Таблица 1. Основные клиничко – гематологические показатели больных ММ на момент постановки диагноза

Показатель		I группа		II группа		III группа	
		абс,	%	абс.	%	абс	%
Пол	Мужской	11	12,2	27	30	7	77,8
	Женский	9	10%	23	25,6	13	14,4
Стадия по B.Durie, S.Salmon							
IA		3	3,3	-	-	-	-
IIA		17	18,9	-	-	-	-
IIIA		-	-	50	55,6	-	-
IV		-	-	-	-	2	2,2
IIV		-	-	-	-	7	7,8
IIIV		-	-	-	-	11	12,2
Парапротеины:							
IgG		13	14,4	34	37,8	8	8,9
IgA		-	-	21	23,3	3	3,3
Несекретирующая миелома BJ		7	7,8	-	-	-	-
Легкие цепи		-	-	-	-	9	10
Тромбоциты:							
<100 +10 ⁹ /л		-	-	10	11	20	11
>100+10 ⁹ /л		20	22	8	8,9	-	-
Лейкоциты:							
<3+10 ⁹ /л		-	-	22	24	9	10
>3+10 ⁹ /л		20	22	28	31	11	12
Плазмоциты (в костном мозге):							
<40%		13	14,4	27	30	8	8,8
>40%		-	-	23	25,6	12	13,3
Миелемия да		-	-	13	14,4	6	6,7
нет		20	22	37	41,1	14	15,6

ТМЖПЛЖД достоверно увеличивалась. Увеличение ТМЗСЛЖД диагностировано уже у больных в I и II A стадиях ММ. По мере прогрессирования заболевания ТМЗСЛЖД продолжает увеличиваться и достигает максимальных значений в III группе (табл. 2).

Нарушения функциональной способности левых отделов сердца (систолическая и диастолическая функции) объясняются патофизиологическими механизмами гемобластоза: опухолевой интоксикацией, плазмоклеточной инфильтрацией миокарда, тканевым протеинозом, нарушением реологических свойств

крови вследствие парапротеинемии, анемией, кардиотоксическим действием цитостатиков, в ряде случаев – сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы (ИБС, стенокардия напряжения ФК I – II). Но дилатация полости левого желудочка, увеличение его размеров и соответствующих объемов, снижение фракции выброса диагностированы только у больных ММ с почечной недостаточностью.

Именно токсическим поражением миокарда при ХПН следует объяснить наибольшие изменения систолической и диастолической функций ЛЖ, дилатацию его полости и гипер-

Таблица 2. Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных ММ (М±м)

Показатели	Контроль (n=20)	I группа (n=20)	II группа (n=50)	III группа(n=20)
КДР _{лж} , см	4,8±0,3	5,0±0,05	5,24±0,16	6,2±0,2**
КСР _{лж} , см	2,8±0,07	2,93±0,08	3,12±0,18	3,3±0,16**
КДО _{лж} , мл	121±4,3	123±0,07	136±6,4	146±7,6**
КСО _{лж} , мл	44±3,6	46,5±0,06	55,6±4,9	63±8,3**
УО _{лж} , мл	78,9±4,5	77,3±0,04	82±5,5	79±4,2
МО _{лж} , л/мин	4,5±0,7	4,9±0,37	6,2±0,56	6,2±0,45*
УИ _{лж} мл/м ²	40,5±1,34	41±1,4	42,6±2,0	44±3,0
СИ _{лж} , л/мин/м ²	2,86±0,11	3,1±1,1	3,57±0,46	4,2±0,34***
ФВ _{лж} , %	66±3,4	61±3,5	58,4±5,2	55,9±3,0*
ТМЗС _{лжд} , см	1,1±0,07	1,26±0,02*	1,31±0,04*	1,40±0,02***
ТМЖП _д , см	0,97±0,08	1,05±0,06	1,18±0,05*	1,23±0,07*
Е _{мк} , м/с	0,6±0,06	0,6±0,04	0,54±0,09	0,49±0,08
А _{мк} , м/с	0,44±0,03	0,46±0,05	0,53±0,02*	0,55±0,03*
Е/А _{мк}	1,36±0,02	1,3±0,2*	1,0±0,03***	0,8±0,03***
ЧСС, уд/мин	72±7,7	68±8,3	70±6,9	78±5,5

Примечание: Достоверность по сравнению с контролем - * - <0,05, ** - <0,01, *** - <0,001

трофию миокарда. У больных с ХПН наблюдается поражение миокарда по типу миокардиодистрофии [2, 3, 4]. Поражение миокарда при ХПН проявляется болями постоянного характера в области сердца, одышкой, сердцебиением, перебоями в области сердца, глухостью тонов, в тяжелых случаях – левожелудочковой недостаточностью. В третьей группе диагностировано наибольшее количество пациентов с клиническими проявлениями поражения сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН) (табл. 3).

В процессе лечения, при улучшении клинико-лабораторных показателей, у 20 пациентов отмечали исчезновение одышки, сердцебиения, отсутствовали боли в сердце. У 28 пациентов с сопутствующим диагнозом – ИБС, стенокардия напряжения ФК I, II – интенсивность и частота болей снижалась и соответствовала своему функциональному классу. Пастозность и отеки голеней после лечения и улучшения клинико-лабораторных показателей отсутствовали у всех 48 больных. Наши исследования соответствуют работам других авторов, изучавших поражение сердца при ММ. С.С. Бессмельцев и К.М. Абдулкадыров (2004, 2016) показали, что имеется взаимосвязь между содержанием общего белка, реологическими феноменами эритроцитов и основными показателями ЭхоКГ [1, 2].

Заключение

На основании проведенного исследования следует сделать заключение о том, что уже на ранних стадиях опухолевой прогрессии при

ММ отмечаются увеличение толщины миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки, а также нарушение диастолической функции ЛЖ. В процессе развития гемобластоза данные изменения прогрессируют. В I, II, IIIA стадиях миеломы данные изменения следует объяснять опухолевой интоксикацией, плазмоклеточной инфильтрацией миокарда, тканевым протеинозом, нарушением реологических свойств крови вследствие парапротеинемии, анемией, кардиотоксическим действием цитостатиков. Но дилатация полости левого желудочка, увеличение его размеров и соответствующих объемов, снижение фракции выброса диагностированы только у больных ММ с почечной недостаточностью. Это свидетельствует о важной роли миеломной нефропатии в развитии патологии сердечно-сосудистой системы при ММ.

Литература

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. СПб.: Диалект, 2004. 446 с.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Руководство для врачей. СПб.: Специальное издательство медицинских книг. 2016. 448 с.
3. Бабушкина Г.Ф. Клинико-морфологические изменения в легких и сердце при парапротеинемических гемобластозах: дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 184 с.
4. Войно-Ясенецкая О.В. Актуальные вопросы клинической морфологии миеломной болезни: дис. ... канд. мед. наук. М., 1976. 192 с.
5. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. Морфофункциональное состояние бронхолегочной системы у больных множественной миеломой // Пульмонология. 2010. № 4. С. 49–53.
6. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Малиновская Е.А. и др. Ретро-

Таблица 3. Клинические признаки поражения сердца и ХСН при ММ

СИМПТОМ	Количество больных					
	I группа (n=20)		II группа (n=50)		III группа (n=20)	
	Абс.	% от данной группы	Абс.	% от данной группы	Абс.	% от данной группы
Боли в области сердца	5	25	25	50	16	80
Нарушения ритма	-	-	-	-	2	10
Одышка	2	10	15	30	18	90
Глухость тонов при аускультации	2	10	10	20	20	100
«застойные» явления в легких при аускультации	-	-	10	20	8	40
Отеки или пастозность на нижних конечностях	-	-	5	10	7	35
Увеличение ЧСС	-	-	20	40	20	100

спективный анализ результатов лечения больных множественной миеломой в Амурской области // Амурский медицинский журнал. 2013. № 1 (1). С. 46–49.

7. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома // Клиническая онкогематология / под редакцией М.А. Волковой, издание второе переработанное и дополненное. М, 2007. С. 847–871.

8. Менделеева Л.П., Покровская Л.П. Протокол диагностики и лечения множественной миеломы // Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. М., 2012. С. 515–578.

9. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. 2014. / Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. 43 с.

10. Basic-Jukic N., Kes P., Labar B. Myeloma kidney: pathogenesis and treatment// Acta Med. Croatica. 2001. Vol.55, N 4-5. P. 169-175;

11. Benakil M., Ahmed Nacer R., Talbi A. et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: long term follow-up in a single centre. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(Suppl. 1): S327 (abstr. P901).

12. Cook L., Macdonald D.H.C. Management of paraproteinemia // Postgr M J. 2007. Vol. 83. P. 217–223.

13. Durie B. G. M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival // Cancer. 1975. Vol. 36, N 3. P. 842–854.

Статья поступила в редакцию 02.02.2017

Координаты для связи

Макарова Наталья Владимировна, заведующая отделением ультразвуковой диагностики перинатального центра ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: makarovoynv@mail.ru

Почтовый адрес ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»: 675000, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26.