

6. Об утверждении Положения о проведении социально-гигиенического мониторинга: постановление Правительства РФ от 02 февраля 2006 г. № 60: в ред. постановления Правительства РФ от 25 мая 2017 г. № 631 // Собр. законодательства РФ. 2006. № 6, ст. 713.
7. Пособие по токсикологии, гигиене, химии, индикации, клинике, диагностике и профилактике профессиональных заболеваний при работе с несимметричным диметилгидразином / Под общ. ред. М.Ф. Киселева, В.Р. Рембовского, В.В. Романова. СПб., 2009. 252 с.
8. Сборник методических указаний по определению 1,1-диметилгидразина и продуктов его деструкции в объектах производственной, окружающей среды и биосредах. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2011. 726 с.
9. Токсикология и гигиенические аспекты жидких ракетных топлив: учебное пособие. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. 180 с.

Статья поступила в редакцию 17.04.2018

Координаты для связи

Семёнова Ольга Николаевна, к. м. н., зав. лабораторией №31 «Гигиена и индикация при работе с компонентами ракетных топлив» ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. E-mail: osemenova@fmbcfmba.ru

Иванов Сергей Евгеньевич, к. м. н., ст. н. с. лаборатории № 31 «Гигиена и индикация при работе с компонентами ракетных топлив» ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. E-mail: sivanov@fmbcfmba.ru

Чистяков Сергей Владимирович, ст. н. с. лаборатории №31 «Гигиена и индикация при работе с компонентами ракетных топлив» ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА. E-mail: serga.1964@yandex.ru

Рябова Татьяна Васильевна, н. с. лаборатории № 31 «Гигиена и индикация при работе с компонентами ракетных топлив» ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. E-mail: t-ryabova@yandex.ru

Почтовый адрес лаборатории № 31 «Гигиена и индикация при работе с компонентами ракетных топлив» ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России: 123182, г. Москва, ул. Живописная, д. 46.

УДК 616-006.446 : 26

Е.А. Филатова,¹ В.М. Калинин,²
В.В. Войцеховский³

ГАУЗ АО «Амурская областная
клиническая больница»¹
г. Благовещенск

ООО «Клиника семейной медицины»²
г. Благовещенск

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России³
г. Благовещенск

ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ И ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ОПУХОЛЯХ

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) 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 ХМПЗ.

За последние 25 лет с использованием метода эхокардиографии исследована функциональная способность левых отделов сердца при большинстве хронических гемобластозов [1, 4, 5, 6, 7], в том числе и при ХМПЗ [3, 10, 12, 14]. Но недостаточно изучена гемодинамика малого круга кровообращения (МКК) у больных хроническими миелопролиферативными опухолями. В то же 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 достигать не только гематологической, но и цитогенетической и молекулярной ремиссий [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 ХМПЗ.

Материалы и методы

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 пациентов на момент первичной диагностики заболевания составил $50,6 \pm 7,9$ лет. Отмечается преобладание мужчин над женщинами: 60% (n=21) и 40% (n=14) соответственно. После назначения терапии иматинибом ожидали результатов в соответствии с

международными рекомендациями: через 3 месяца от начала терапии должен был 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 2 больных через 3 месяца от начала лечения был достигнут ПКГО, но в дальнейшем БЦО, ПЦО, БМО либо не были достигнуты, либо были достигнуты позже ожидаемого срока. Им была увеличена доза иматиниба: одному до 600 мг, другому - до 800 мг. В результате у одного пациента впоследствии удалось достичь ПЦО и у одного - БЦО.

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

У 3 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 пациентов 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 истинной полицитемией (ИП). 18 пациентов, у которых на момент обследования была диагностирована IIA стадия (без миелоидной метаплазии селезенки), были отнесены в I группу. 12 больных с ИП во IIB стадии (с миелоидной метаплазией селезенки) включены во II группу. Средний возраст больных составил $59,35 \pm 5,5$ лет. Наблюдалось незначительное преобладание женщин над мужчинами (16 и 14 человек соответственно).

Обследованы 24 пациента с ИМФ, из них 13 мужчин и 11 женщин. Средний возраст больных на момент обследования составил $59,8 \pm 2,21$ лет. У 12 обследованных больных была зарегистрирована клеточная фаза ИМФ (I группа), у 12 – фаза

миелофиброза и остеосклероза (II группа).

На аппаратах Aloka 650SSD (Япония) и Mindray C8 (Китай) проводили комплексное ультразвуковое исследование сердца в М-, В- и доплеровском режиме, использовали датчики с частотой 3,5 мГц, из парастернального и апикального доступов по стандартной методике, определяли параметры легочной, центральной гемодинамики: конечный диастолический размер правого желудочка ($KDR_{пж}$), толщина миокарда передней стенки правого желудочка (ПЖ) в диастолу ($ТМПС_{пж}$), конечно-диастолический объем ПЖ ($KDO_{пж}$), конечно-систолический объем ПЖ ($KCO_{пж}$), ударный индекс ПЖ ($УИ_{пж}$), сердечный индекс ПЖ ($СИ_{пж}$), фракция выброса ПЖ ($ФВ_{пж}$), конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ) ($KCR_{лж}$), конечный диастолический размер ЛЖ ($KDR_{лж}$), толщину миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу ($ТМЗС_{лж}$), 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 ($УИ_{лж}$), сердечный индекс ЛЖ ($СИ_{лж}$), фракция выброса ЛЖ ($ФВ_{лж}$), толщину межжелудочковой перегородки в диастолу ($ТМЖП_д$). По формуле А. 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 правого и левого желудочков проводилась по анализу спектра трансстрикуспидального и трансмитрального доплеровского потоков. Рассчитывали максимальную скорость кровотока в фазу раннего (быстрого) диастолического наполнения правого желудочка ($E_{тк}$), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения правого желудочка ($A_{тк}$), максимальную скорость кровотока в фазу раннего (быстрого) диастолического наполнения левого желудочка ($E_{мк}$), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения левого желудочка ($A_{мк}$), 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. (StatSoftInc., 1984-2001).

Результаты и обсуждение

ЭХО-КГ была проведена всем пациентам ХМЛ при первичной диагностике. Первичной патологии

Резюме Изучены особенности легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных с наиболее распространенными хроническими миелолифолиферативными заболеваниями – хроническим миелолейкозом (ХМЛ), истинной полицитемией (ИП) и идиопатическим миелофиброзом (ИМФ). В процессе опухолевой прогрессии у этих пациентов повышается давление в системе легочной артерии, прогрессируют нарушения систолической и диастолической функций правого и левого желудочков. Наибольшие изменения отмечены у пациентов с 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.

Таблица 1. Показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных ХМЛ (M±m)

Показатели	Контроль (n=20)	Больные ХМЛ в хронич. фазе заболевания (n=26)	Больные ХМЛ в фазе акселерации и бластного криза (n=9)
ТМПС _{ГЛЖД} , см	0,38±0,01	0,5±0,03, p ₁ <0,01	0,51±0,03, p ₁ <0,01, p ₂ >0,05
КДР _{ПЖ} , см	2,29±0,14	2,48±0,04, p ₁ >0,05	2,88±0,09, p ₁ <0,01, p ₂ <0,05
КДО _{ПЖ} , мл	111,7±3,65	112±1,13, p ₁ >0,05	126±3,85, p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
КСО _{ПЖ} , мл	44,5±2,66	43,2±0,42, p ₁ >0,05	54,8±3,0, p ₁ <0,05, p ₂ <0,05,
УИ _{ПЖ} , мл/м ²	40,0±1,8	40,2±1,25, p ₁ >0,05	42,4±1,17, p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
ФВ _{ПЖ} , (%)	59,7±1,68	57,1±0,92, p ₁ >0,05	53,8±1,18, p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
Е _{ТК} , м/с	0,57±0,02	0,5±0,02, p ₁ <0,05	0,44±0,04, p ₁ <0,01, p ₂ >0,05
А _{ТК} , м/с	0,35±0,03	0,4±0,02, p ₁ >0,05	0,41±0,03, p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
Е/А _{ТК}	1,62±0,05	1,3±0,08, p ₁ <0,01	1,19±0,18, p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
ТМЗС _{ЛЖД} , см	1,1±0,05	1,33±0,05, p ₁ <0,01	1,34±0,02, p ₁ <0,01, p ₂ >0,05
КДР _{ЛЖ} , см	4,9±0,09	5,07±0,04, p ₁ >0,05	5,1±0,03, p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
КСР _{ЛЖ} , см	2,87±0,05	3,18±0,06, p ₁ <0,001	3,27±0,09, p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
КДО _{ЛЖ} , мл	124,5±5,0	125±2,53, p ₁ >0,05	140±4,0, p ₁ <0,05, p ₂ <0,05
КСО _{ЛЖ} , мл	45±2,5	43,9±1,36, p ₁ >0,05	54,0±3,0, p ₁ <0,05, p ₂ <0,05
УО _{ЛЖ} , мл	80,5±3,1	79,2±4,47, p ₁ >0,05	81,9±5,1, p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
МО _{ЛЖ} , л/мин	4,8±0,5	5,74±0,23, p ₁ >0,05	6,33±0,44, p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
УИ _{ЛЖ} , мл/м ²	40,5±1,34	38,1±4,53, p ₁ >0,05	31,8±4,02, p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
СИ _{ЛЖ} , л/мин/м ²	3,01±0,08	3,27±0,13, p ₁ >0,05	3,51±0,29, p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
ФВ _{ЛЖ} , (%)	71,1±2,0	64,8±1,67, p ₁ <0,05	54,9±1,2, p ₁ <0,001, p ₂ <0,01
Е _{МК} , м/с	0,6±0,04	0,65±0,03, p ₁ >0,05	0,55±0,05, p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
А _{МК} , м/с	0,36±0,03	0,6±0,03, p ₁ <0,001	0,69±0,06, p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
Е/А _{МК}	1,66±0,06	1,19±0,1, p ₁ <0,001	1,01±0,2, p ₁ <0,01, p ₂ >0,05
ТМЖП _Д , см	0,97±0,04	1,11±0,03, p ₁ <0,01	1,13±0,03, p ₁ <0,01, p ₂ >0,05

Примечание, p – достоверность различий: p₁ – с контролем, p₂ – между группами б-х ХМЛ.

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±0,42 мм рт. ст., по сравнению с контролем - 14,99±0,61мм 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 больных в фазе акселерации (n

= 5) находились в пределах 21-28 мм рт. ст., в среднем - 23,4 ± 0,5 мм рт. ст., p<0,001. Наиболее высокие показатели СрДЛА выявлены у больных в фазе бластного криза (n=3) – 26,7±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 нарушений в сосудах МКК, тяжелого и затяжного течения инфекционной бронхолегочной патологии при ХМЛ [14].

REGULARITIES OF PULMONARY AND INTRACARDIAC HEMODYNAMIC DISORDERS IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE TUMORS

Е.А. Filatova,¹ V.M. Kalinnikov,² V.V. Voytsekhovskiy³

GAUZ JSC "Amur Regional Clinical Hospital"¹, Blagoveshchensk; Family medicine clinic, Blagoveshchensk;² FSBEI HE the Amur state medical Academy of Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk,³ Russia

Abstract The features of pulmonary and intracardiac hemodynamics in patients with the most common chronic myeloproliferative diseases - chronic myeloid leukemia (CML), polycythemia vera (PV) and idiopathic myelofibrosis (IPM) were studied. During tumor progression, these patients have an increased pressure in the pulmonary artery, progressive disorder of systolic and diastolic function of the right and left ventricles. The greatest changes were observed in patients with CML and IPM in the development of blast crisis. In the process of pathogenetic treatment of CML with tyrosine kinase inhibitors, in achieving complete cytogenetic and major molecular response the revealed changes are reversible. In case of PV and IPM the cytostatic therapy had no significant effect on pulmonary and intracardiac hemodynamics.

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

DOI 10.22448/AMJ.2018.3.19-25

Таблица 2. Показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных ИП (M±m)

Показатели	Контроль (n=20)	Больные ИП IIA стадия (n=18)	Больные ИП IIB стадия (n=12)
ТМПС _{ЛЖД} , см	0,38±0,01	0,56±0,07, p<0,05	0,59±0,01, p<0,001, p₁>0,05
КДР _{ПЖ} , см	2,29±0,14	2,55±0,08, p>0,05	3,14±0,31, p<0,05, p ₁ >0,05
КДО _{ПЖ} , мл	111,7±3,65	108±0,9, p>0,05	104±1,8, p>0,05, p₁>0,05
КСО _{ПЖ} , мл	44,5±2,66	44,1±0,4, p>0,05	46,3±0,56, p>0,05, p ₁ >0,05
УИ _{ПЖ} , мл/м ²	40,0±1,8	40,2±1,25, p>0,05	42,3±1,02, p>0,05, p₁>0,05
ФВ _{ПЖ} , (%)	59,7±1,68	50,3±3,62, p<0,05	50,0±3,2, p<0,05, p ₁ >0,05
Е _{ТК} , м/с	0,57±0,02	0,49±0,05, p>0,05	0,46±0,03, p<0,01, p₁>0,05
А _{ТК} , м/с	0,35±0,03	0,47±0,04, p<0,05	0,51±0,03, p<0,001, p ₁ >0,05
Е/А _{ТК}	1,62±0,05	1,12±0,14, p<0,01	0,99±0,09, p<0,001, p₁>0,05
ТМЗС _{ЛЖД} , см	1,1±0,05	1,35±0,03, p<0,001	1,37±0,04, p<0,001, p ₁ >0,05
КДР _{ЛЖ} , см	4,9±0,09	5,2±0,04, p<0,01	5,24±0,05, p<0,01, p₁>0,05
КСР _{ЛЖ} , см	2,87±0,05	3,13±0,08, p<0,01	3,12±0,06, p<0,01, p ₁ >0,05
КДО _{ЛЖ} , мл	124,5±5,0	111±4,06, p<0,05	107±4,42, p<0,05, p₁>0,05
КСО _{ЛЖ} , мл	45±2,5	37,1±1,75, p<0,05	35,8±1,52, p<0,05, p ₁ >0,05
УО _{ЛЖ} , мл	80,5±3,1	75,1±2,87, p>0,05	84,4±1,82, p>0,05, p₁<0,01
МО _{ЛЖ} , л/мин	4,8±0,5	5,78±0,12, p>0,05	5,71±0,11, p>0,05, p ₁ >0,05
УИ _{ЛЖ} , мл/м ²	40,5±1,34	40,6±1,67, p>0,05	40,8±1,68, p>0,05, p₁>0,05
СИ _{ЛЖ} , л/мин/м ²	3,01±0,08	3,31±0,13, p>0,05	3,74±0,34, p<0,05, p ₁ >0,05
ФВ _{ЛЖ} , (%)	71,1±2,0	67,2±1,28, p>0,05	64,5±1,65, p<0,05, p₁>0,05
Е _{МК} , м/с	0,6±0,04	0,65±0,03, p>0,05	0,58±0,04, p>0,05, p ₁ >0,05
А _{МК} , м/с	0,36±0,03	0,58±0,02, p<0,001	0,66±0,05, p<0,001, p₁>0,05
Е/А _{МК}	1,66±0,06	1,18±0,08, p<0,001	0,95±0,11, p<0,001, p ₁ >0,05
ТМЖП _Д , см	0,97±0,04	1,11±0,02, p<0,01	1,23±0,05, p<0,001, p₁<0,05

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с контролем; p₁ – достоверность различий между группами больных ИП.

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).

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}, снижение ФВ_{ЛЖ}. Увеличение А_{МК} и снижение

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

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 инфильтрации миокарда, анемией. Так же у больных ХМЛ старшего возраста нарушению трофики 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

Таблица 3. Показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных ИМФ (M±m)

	(n=20)	в клеточной фазе(n=12)	в фазе миелофиброза (n=12)
ТМПС _{ПЖД} , см.	0,38±0,01	0,45±0,3, p ₁ <0,05	0,57±0,04, p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
КДР _{ПЖ} , см.	2,29±0,14	2,8±0,14, p ₁ <0,05	2,8±0,19, p ₁ <0,01, p ₂ >0,05
КДО _{ПЖ} , мл.	111,7±3,65	115±1,2, p ₁ >0,05	116±0,98, p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
КСО _{ПЖ} , мл	44,5±2,66	46,2±1,65, p ₁ >0,05	46,3±0,85, p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
УИ _{ПЖ} , мл/м ²	40,0±1,8	39,6±1,1, p ₁ >0,05	42,8±1,32, p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
ФВ _{ПЖ} , (%)	59,7±1,68	50,9±2,2; p ₁ <0,01	49,9±1,8; p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
Е _{ТК} , м/с	0,57±0,02	0,53±0,03, p ₁ >0,05	0,6±0,05, p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
А _{ТК} , м/с	0,35±0,03	0,37±0,02, p ₁ >0,05	0,41±0,01, p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
Е/А _{ТК}	1,62±0,05	1,51±0,1, p ₁ >0,05	1,43±0,11, p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
ТМЗС _{ЛЖД} , см.	1,1±0,05	1,28±0,04, p ₁ <0,05	1,38±0,02, p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
КДР _{ЛЖ} , см.	4,9±0,09	5,01±0,13, p ₁ >0,05	5,39±0,17, p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
КСР _{ЛЖ} , см.	2,87±0,05	3,46±0,07, p ₁ <0,001	3,58±0,11, p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
КДО _{ЛЖ} , мл.	124,5±5,0	126±4,83, p ₁ >0,05	141±4,0, p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
КСО _{ЛЖ} , мл.	45±2,5	53±1,63, p ₁ <0,05	55,2±2,22, p ₁ <0,01, p ₂ >0,05
УО _{ЛЖ} , мл.	80,5±3,1	75,9±3,7, p ₁ >0,05	89,6±3,7, p ₁ >0,05, p ₂ <0,05
МО _{ЛЖ} , л/мин.	4,8±0,5	5,43±0,35, p ₁ >0,05	7,61±0,82, p ₁ <0,01, p ₂ <0,05
УИ _{ЛЖ} , мл/м ²	40,5±1,34	44,9±3,37, p ₁ >0,05	49,5±3,96, p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
СИ _{ЛЖ} , л/мин/м ²	3,01±0,08	3,9±0,16, p ₁ <0,001	4,54±0,66, p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
ФВ _{ЛЖ} , (%)	71,1±2,0	64,2±0,53, p ₁ <0,01	61,5±1,69, p ₁ <0,01, p ₂ >0,05
Е _{МК} , м/с	0,6±0,04	0,72±0,05, p ₁ <0,05	0,79±0,07, p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
А _{МК} , м/с	0,36±0,03	0,6±0,03, p ₁ <0,001	0,73±0,06, p ₁ <0,001, p ₂ <0,05
Е/А _{МК}	1,66±0,06	1,23±0,1, p ₁ <0,001	1,05±0,08, p ₁ <0,001, p ₂ >0,05
ТМЖП _Д , см.	0,97±0,04	1,18±0,03, p ₁ <0,001	1,23±0,04, p ₁ <0,001, p ₂ >0,05

Примечание: доточность различий: p₁ – между больными ИМ и контролем, p₂ – между группами ИМ.

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 ГБ 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 IIА стадии заболевания показатели СрДЛА в условиях покоя достоверно не отличались от показателей контрольной группы, в среднем составили - 15,6±0,41 мм рт. ст. (по сравнению с контролем - 14,99±0,61, p>0,05). Показатели СрДЛА во IIБ стадии отличались от показателей, как в контрольной группе так и больных ИП во IIА стадии: 17,6 ±0,44 мм рт. ст., p<0,01. Легочная гипертензия выявлена лишь у 4 лиц из второй группы с высоким эритроцитозом и значительной гепатоспленомегалией - 21,6 ± 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 IIБ стадии (3,14±0,31, p<0,05). Диагностировано достоверное снижение ФВ_{ПЖ} 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), свидетельствующие о наличии дилатации ПЖ. Выявлено снижение максимальной скорости кровотока в раннюю диастолу (Е_{ТК}), увеличение максимальной скорости потока крови в фазу позднего наполнения ПЖ (А_{ТК}) и уменьшение соотношения Е/А. Увеличение ЧСС у данных больных при ИП приводит к повышению А_{ТК}. Е_{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).

Анализируя показатели функционального состояния миокарда ЛЖ у больных ИП, отмечено увеличение размеров ТМЗС_{ЛЖД} и ТМЖП_Д. Так же 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. (по сравнению с контролем $p > 0,05$), у больных в клеточной фазе заболевания; $17,4 \pm 0,4$ мм рт. ст., ($p < 0,05$) – в стадии миелофиброза. 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 увеличенной селезенкой и печенью, лейкоэмической инфильтрации ткани легкого и бронхов, реологических нарушений в сосудах МКК.

Анализируя показатели легочной гемодинамики у больных ИМФ обеих групп, отмечали 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 $E/А_{ТК}$. 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 имеются признаки систолической и диастолической дисфункции ПЖ, более выраженные при развитии анемии (табл. 3).

У больных ИМФ обеих групп отмечается увеличение $ТМЗС_{ЛЖд}$, $ТМЖП_{д}$, $КСР_{ЛЖ}$ и $КСО_{ЛЖ}$. Достоверное увеличение $КДР_{ЛЖ}$ и $КДО_{ЛЖ}$ 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. $ФВ_{ЛЖ}$ в обеих группах была снижена. Снижение параметров, характеризующих сократительную способность миокарда ЛЖ (ФВ) и увеличение размерных показателей (КДР, КСР), прогрессирует в процессе заболевания. Выявлены признаки, свидетельствующие о наличии диастолической дисфункции ЛЖ: увеличение $E_{МК}$ и в большей степени – $A_{МК}$ и, как следствие, снижение соотношения $E/A_{МК}$. При наличии анемического синдрома (фаза миелофиброза) происходит увеличение ЧСС и, как следствие, повышение показателей $МО_{ЛЖ}$, $УИ_{ЛЖ}$, $СИ_{ЛЖ}$ (табл. 3).

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

Заключение

У больных ХМЛ в фазах акселерации и бластного криза без сопутствующего бронхообструктивного процесса диагностирована легочная гипертензия. Повышению давления в системе ЛА способствует гипоксемия, вследствие нарушения экскурсии диафрагмы, лейкоэмической инфильтрации ткани легкого и бронхов, реологических нарушений в сосудах МКК, тяжелого и затяжного течения инфекционной бронхолегочной патологии, дистрофии миокарда. По мере прогрессирования ХМЛ отмечаются нарушения систолической и диастолической функций правого и левого желудочков.

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

У больных ИМФ в терминальной стадии заболевания и при развитии бластного криза наблюдаются гипоксемия и легочная гипертензия. Этому способствуют нарушение экскурсии диафрагмы, тяжелое течение инфекционных осложнений и опухолевая интоксикация, реологические нарушения в сосудах МКК, дистрофия миокарда. В фазу миелофиброза диагностированы значительные нарушения систолической и диастолической функций правого и левого желудочков, что во многом обусловлено тяжелым анемическим синдромом, компрессионным синдромом (вследствие значительной спленомегалии), проводимой цитостатической терапией и развитием миокардиодистрофии.

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 // Совет. медицина. 1990. № 12. С. 97–100.

2. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Руковицин О.А. Хронический миелолейкоз. СПб : «Специальная литература», 1998. 463 с.
3. Бессмельцев, С. С. Ультразвуковая диагностика в гематологической практике / С. С. Бессмельцев, К. М. Абдулкадыров. Санкт-Петербург, «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 // Гематология и трансфузиология. 1992. № 1. С. 22–25.
6. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. и др. Морфо-функциональное состояние бронхолегочной системы у больных хроническим лимфолейкозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2004. №17. С. 96 – 101.
7. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. и др. Нарушение эндобронхиальной микрогемодинамики у больных множественной миеломой // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. №2. С. 30 – 33.
8. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Лысенко А.В. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы. Благовещенск. 2013. ПКИ «Зея». 250 с.
9. Воробьев, А. И. Руководство по гематологии, 2-е изд.: В 3 т. Т. 1. М.: Ньюдиамед, 2002. 280 с.
10. Гороховская Г.Н., Курная И.В. Особенности центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных истинной полицитемией // Клиническая геронтология. 2000. Т. 6. №3. С. 15 – 20.
11. Зарицкий А.Ю., Абдулкадыров К.М., Ломаи Е.Г. Значимость достижения гематологического и цитогенетического ответов для получения молекулярной ремиссии у больных хроническим миелолейкозом // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. №1. С.19 – 23.
12. Мартынов А.И., Гороховская В.В., Соболева Г.Н. 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 ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией : автореф. дис...канд. мед. наук : 14.00.06 / Соболева Вероника Владимировна. М., 2000. 23 с.
14. Филатова, Е. А. Морфофункциональное состояние бронхолегочной системы у больных хроническим миелолейкозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Выпуск 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. P. 173 – 175.

Статья поступила в редакцию 10.09.2018

Координаты для связи

Филатова Екатерина Александровна, аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Мин-здрава России, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: Ekaterina.gladun.86@mail.ru

Почтовый адрес ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»: 675027, г. Благовещенск, ул. Воронкова 26.

Калинников Виктор Михайлович, врач ультразвуковой диагностики ООО «Клиника семейной медицины».

Почтовый адрес ООО «Клиника семейной медицины»: 675016, г. Благовещенск, ул. Красноармейская, 125.

Войцеховский Валерий Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95.