

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И МНОГОФАКТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Коптев В.Д.¹, Поспелова Т.И.², Горчаков В.Н.³

¹ ФГАОУВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2), e-mail: chaton06@rambler.ru;

² ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52), e-mail: postatgem@mail.ru;

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск, Россия (630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2), e-mail: vgorchak@yandex.ru

Проведено изучение ремоделирования сосудистой стенки плечевой артерии на основании морфометрических показателей (ТИМ и индекса Керногана) и динамики чувствительности ее к изменению напряжения сдвига (способности к вазодилатации) у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) на различных этапах развития заболевания. Обследованы 40 пациентов с ЛХ. Среди них: 13 больных имели I и II стадии заболевания — первая группа, а 27 — III и IV стадии — вторая группа. Все больные осмотрены в дебюте заболевания до начала полихимиотерапии (ПХТ) и после ее проведения. Уже в дебюте заболевания выявлены увеличение толщины сосудистой стенки и уменьшение внутреннего диаметра сосуда. Внешний диаметр сосуда оставался неизменным, что расценено как проявление гипертрофического ремоделирования, которое имело прямую корреляцию со стадией развития заболевания. После проведения ПХТ и достижения клинико-гематологической ремиссии величина отклонения исследуемых показателей достоверно уменьшилась. В первой группе выявлена более выраженная положительная динамика. Аналогичные результаты получены и при исследовании изменения напряжения сдвига (НС) на эндотелии, но исследование чувствительности плечевой артерии (К) к изменению напряжения сдвига является более точным и информативным.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ремоделирование, напряжение сдвига, ультразвуковое исследование

COMPARATIVE ESTIMATION REMODELING OF THE VASCULAR WALL AND MULTIFACTORIAL RESEARCH OF FUNCTION OF THE ENDOTHELIUM OF PERIPHERIC ARTERIES FOR PATIENTS BY LYMPHOMA'S OF HODGKIN'S

Koptev V. D.¹, Pospelova T.I.², Gorchakov V.N.³

¹Novosibirsk State University, e-mail: chaton06@rambler.ru;

²Novosibirsk State Medical University, e-mail: postatgem@mail.ru;

³Institute of clinical and experimental lymphology, Novosibirsk, Russia, e-mail: vgorchak@yandex.ru

Study remodelling a vascular wall of a humeral artery on the basis morphometrical indicators (intimal - medial thickness - IMT and Kernogan's index) and dynamics of its sensitivity to tension of change (ability to vasodilation) at patients lymphoma of Hodgkin's (LH) at various stages of development of disease is spent. 40 patients with various stages of a LH are surveyed. Among them: 13 patients had I and II stages of disease - 1 group, and 27 - III and IV stages - 2 group. All patients are examined in a debut of disease prior to the beginning of polychemotherapy (PChT) and after its carrying out. Already in a disease debut the increase in a thickness of a vascular wall and reduction of internal diameter of a vessel are revealed. External diameter of a vessel remained invariable that is regarded as display hypertrophic remodelling which had direct correlation with a stage of development of disease. After carrying out polychemotherapy and achievement remissions the size of a deviation of investigated indicators has authentically decreased. In the first group more expressed positive dynamics is taped. Similar results are received and at research of tension of change on endothelium, but research of sensitivity of a humeral artery to tension of change is more exact and informative.

Keywords: lymphoma of Hodgkin's, remodelling, tension of change, ultrasonic scanning, sonography

Гематология, несмотря на большие успехи, достигнутые в последние годы при лечении различных форм гемобластозов, продолжает сталкиваться с рядом весьма важных проблем. Одной из них является низкая широта терапевтического действия применяемых

противоопухолевых препаратов, другой — диагностика, профилактика и лечение полиорганных поражений [7]. В связи с этим важную роль приобретает ранняя диагностика поражения различных органов и систем. УЗИ в современной онкогематологии применяется достаточно широко и повсеместно, однако область применения, как правило, ограничена исследованием ряда органов (таких как печень, селезенка, поджелудочная железа, почки) в виде повышения эхогенности и утолщения стенки сосуда или сдавления сосуда извне увеличенными отдельными лимфатическими узлами (ЛУ) или пакетами ЛУ [2].

Однако в современной литературе есть свидетельства того, что продукты распада опухоли, а также применяемая агрессивная высокодозная полихимиотерапия (ПХТ) не только приводят к повреждению эндотелия сосуда, но и имеет место инфильтрация опухолевыми клетками стенки кровеносного сосуда как процесс, сопровождающий развитие онкогематологического процесса [6].

Исследованию сосудов посвящены лишь отдельные публикации [3], однако и они являются одномоментными и не рассматривают исследование сосуда при гемобластозах как комплексный процесс, который следует проводить на различных этапах развития заболевания.

Целью настоящего исследования являлось изучение ремоделирования сосудистой стенки плечевой артерии на основании морфометрических показателей и динамики чувствительности ее к изменению напряжения сдвига (способности к вазодилатации) у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) на различных этапах развития заболевания.

Материал и методы

Обследованы 40 пациентов с ЛХ. Среди них: 13 больных имели I и II стадии заболевания — первая группа, а 27 — III и IV стадии — вторая группа. Средний возраст в первой группе составил $36,6 \pm 0,6$ лет, во второй — $33,4 \pm 0,6$ лет. Все больные осмотрены в дебюте заболевания до начала ПХТ и после ее проведения. Для достижения полной клинико-гематологической ремиссии (КГР) в обеих подгруппах потребовалось проведение 6–8 курсов ПХТ. Полная КГР в первой группе была достигнута у 11 пациентов из 13 (84,6%), тогда как во второй — у 20 из 27 (74,1%). Наиболее благоприятный прогноз отмечен у больных в возрасте до 30 лет, имеющих I–II стадии заболевания.

Ультразвуковое исследование сосудистой стенки плечевой артерии (ПЛА) и доплерографическое исследование кровотока выполнены на аппарате «LOGIC 400» (США) с использованием ультразвукового сосудистого линейного датчика высокого разрешения (7,5 МГц).

В качестве «эталонного» сосуда нами использована ПЛА как наиболее легко визуализируемая и поскольку состояние кровотока в ней является отражением общих

закономерностей кровотока в других периферических артериях организма [4, 10].

Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в ПЛА производили по стандартизированной методике [9].

Модифицированный индекс Керногана рассчитывался путем деления величины ТИМ на диаметр ПЛА в миллиметрах [1].

Для характеристики артериального кровотока в ПЛА была исследована максимальная систолическая скорость кровотока — V_{\max} (см/с).

Учитывая, что важное место в функционировании клеток эндотелия занимают механорецепторы, способные комплексно воспринимать основные кинетические характеристики движущейся крови (давление, объем, скорость), Хаютин В.М. и соавт. (1979, 1986, 1993) предложили для определения этого параметра емкое название «напряжение сдвига». Ими же было разработано (Хаютин В.М., 1996) гидромеханическое уравнение, которое характеризует величину напряжения сдвига на эндотелий [5, 8]:

НС = скорость кровотока x вязкость крови / внутренний диаметр сосуда

Иванова О.В. и соавт. (1998), модифицировав уравнение Хаютина В.М., предложили следующую формулу расчета напряжения сдвига (НС) на эндотелии [4]:

$$\text{НС} = 4 \text{ ВК} \times V \text{ max} / \text{D},$$

где **ВК** – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз — пуаз), **V max** — максимальная систолическая скорость кровотока (см /с), **D** – внутренний диаметр артерии (см).

Зная изменение стимула – напряжения сдвига (Δ НС) и соответствующее ему изменение внутреннего диаметра ПЛА (Δ D), можно вычислить чувствительность ПЛА к напряжению сдвига, т.е. способность ее к вазодилатации (К).

Расчет чувствительности ПЛА (К) к напряжению сдвига (НС) производился по формуле:

$$\text{К} = (\text{D рг} - \text{D исх.}) / (\text{НС рг} - \text{НС исх.}),$$

где К – чувствительность ПЛА к напряжению сдвига, **D рг** – диаметр ПЛА после проведения пробы с реактивной гиперемией, **D исх.**— исходный диаметр ПЛА в покое, **НС рг** – напряжение сдвига на эндотелии в ответ на реактивную гиперемию, **НС исх.** – исходное напряжение сдвига.

Контрольную группу составили 45 практически здоровых лиц обоего пола в возрасте 19–65 лет (средний возраст $36,2 \pm 1,1$ года), не имевших в анамнезе патологии сердечно-сосудистой системы, приводящей к снижению показателей сердечного выброса и нарушению периферического артериального кровотока вследствие патологии периферических сосудов.

Компьютерная обработка материала проведена с использованием программы Statistica

10.0" for Windows.

Результаты исследования и обсуждение

Параметры морфометрии в дебюте заболевания, до начала ПХТ, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Индекс Керногана (интегральный морфометрический показатель ПЛА
у первичных больных лимфомой Ходжкина)

Стадия заболевания		ТИМ (мм)	Д ПЛА (мм)	Модифицированный индекс Керногана
I – II n=13	1	0,51±0,02 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	5,00±0,03 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	0,10±0,001 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
III – IV n=27	2	0,56±0,01 p ₂₋₃ <0,05	4,70±0,05 p ₂₋₃ <0,05	0,13±0,002 p ₂₋₃ <0,05
Контроль n=45	3	0,44±0,02	5,30±0,02	0,08±0,005

Уже в дебюте заболевания у больных обеих групп отмечено утолщение стенки ПЛА: ТИМ в первой группе достигло величины 0,51±0,02 мм (утолщение на 15,9%), во второй — до 0,56±0,01 мм (утолщение на 25,1%) при 0,44±0,02 мм в группе контроля (p<0,05). При этом одновременно происходило уменьшение внутреннего диаметра ПЛА у больных лимфомой Ходжкина I–II стадии (первая группа) до 5,00±0,03 мм (p<0,01), а у больных лимфомой Ходжкина III–IV стадии до 4,70±0,05 мм при диаметре 5,30±0,02 мм в контрольной группе (p<0,05). Модифицированный индекс Керногана (ТИМ/Д артерии) также имел сильную прямую корреляцию (r=0,73) со стадией заболевания, составляя 0,10±0,001 при I–II (p<0,05) и 0,13±0,002 при III–IV стадии заболевания при 0,08±0,005 в группе контроля (p<0,05).

В обеих исследуемых группах внешний диаметр ПЛА оставался неизменным. Установлено, что имевшиеся морфометрические изменения соответствуют гипертрофическому ремоделированию ПЛА.

После проведения курсов ПХТ и достижения КГР повторно исследованы морфометрические показатели ПЛА, что отражено в таблице 2.

Таблица 2

Индекс Керногана (интегральный морфометрический показатель плечевой артерии) у повторных больных лимфомой Ходжкина

Стадия заболевания		ТИМ (мм)	Д Пла (мм)	Модифицированный индекс Керногана
I–II n=13	1	0,45±0,02 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ н.д.	5,20±0,03 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ 0,05	0,09±0,001 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ 0,05
III–IV n=27	2	0,52±0,01 p ₂₋₃ <0,05	5,10±0,01 p ₂₋₃ <0,05	0,10±0,003 p ₂₋₃ <0,05
Контроль n=45	3	0,44±0,02	5,30±0,02	0,08±0,005

После проведения нескольких курсов ПХТ и достижения КГР показатели морфометрии Пла значительно улучшились. Это подтверждалось уменьшением ТИМ в первой группе до 0,45±0,02 мм (исходно — 0,51±0,02 мм), что достоверно не отличалось от параметров контрольной группы (0,44±0,02 мм) (p<0,05). При этом внутренний диаметр Пла увеличился до 5,20±0,03 мм (исходно 5,00±0,03) (p<0,05), тогда как и индекс Керногана, напротив, снизился до (0,09±0,001) при исходной величине (0,10±0,001) (p<0,05).

Во второй группе (больные ЛХ III–IV стадии) также отмечалась достоверная положительная динамика, однако она была менее выраженной, чем в первой группе: ТИМ уменьшилось до 0,52±0,01 мм (в дебюте заболевания ТИМ — 0,56±0,01 мм), т.е. превышало контрольные параметры всего на 18,2% (p<0,05). Индекс Керногана составлял всего 0,10±0,003 на этапе КГР у больных ЛХ III–IV стадии, тогда как исходно имел значение 0,13±0,002 (p<0,05). Таким образом, и во второй группе больных ЛХ после лечения отмечена положительная динамика морфометрических показателей, которая, однако, была менее выражена, чем в первой группе.

Функциональная оценка состояния Пла произведена исходно и после достижения КГР с определением напряжения сдвига (НС), его изменения на различных этапах развития заболевания, а также чувствительности плечевой артерии к изменению напряжения сдвига на эндотелии, что отражено в таблице 3.

Данные чувствительности Пла к изменению напряжения сдвига на эндотелии (К) у больных лимфомой Ходжкина исходно представлены в таблице 3.

Таблица 3

Оценка чувствительности плечевой артерии (Пла) к изменению напряжения сдвига на эндотелии у первичных больных ЛХ

	Δd	НС исходное (дин/см ²)	НС после РГ (дин/см ²)	Δ НС	К
ЛХ I-II (n=13)	0,043±0,003 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	25,64±0,18 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	27,39±0,15 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	1,75±0,05 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	1,97±0,02 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
ЛХ III-IV (n=27)	0,034±0,004 p ₂₋₃ <0,05	24,94±0,23 p ₂₋₃ <0,05	26,47±0,19 p ₂₋₃ <0,05	1,53±0,05 p ₂₋₃ <0,05	1,70±0,02 p ₂₋₃ <0,05
Контроль (n=45)	0,065±0,005	28,83±0,13	30,05±0,12	1,22±0,06	2,90±0,01

Уже исходно, в дебюте заболевания, отмечено снижение (К) чувствительности ПЛА к изменению НС, причем в первой группе (больные ЛХ I–II стадии) величина К составила 1,97±0,02 (снижение на 32,1% от контроля), тогда как во второй группе (пациенты ЛХ III–IV стадий) уже до 1,70±0,02 (снижение на 41,4%) при 2,90±0,01 в контрольной группе (p<0,05).

После завершения ПХТ величина отклонения К уменьшается, причем положительная динамика наиболее выражена в первой группе, где К достигает величины 2,83±0,04 (снижение всего на 2,4%), против 2,47±0,02 во второй группе (снижение на 14,8%) от контроля (p<0,05).

Несмотря на явную положительную динамику: снижение К после ПХТ в первой группе после лечения на 2,4% против снижения К на 32,1% исходно и отклонения К во второй группе (снижение на 14,8% и 41,4% соответственно), величина К в обеих группах не достигает нормативных величин, что свидетельствует о том, что в обеих группах больных лимфомой Ходжкина даже после проведения лечения и достижения КГР имеет место нарушение функции эндотелия.

Следовательно, данный показатель более точно и раньше выявляет нарушение функции эндотелия, обладая, таким образом, большей чувствительностью, чем морфометрические показатели (ТИМ, индекс Керногана).

Динамика чувствительности ПЛА к изменению напряжения сдвига на эндотелии (К) после ПХТ представлена в таблице 4.

Таблица 4

Оценка чувствительности плечевой артерии (ПЛА) к изменению напряжения сдвига на эндотелии у повторных больных ЛХ

	Δd	НС исходное (дин/см ²)	НС после РГ (дин/см ²)	Δ НС	К
ЛХ I–II (n=13)	0,065±0,003 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	28,65±0,14 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	29,88±0,13 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <н.д.	1,23±0,03 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <н.д.	2,83±0,04 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
ЛХ III–IV (n=27)	0,053±0,004 p ₂₋₃ <0,05	27,96±0,15 p ₂₋₃ <0,05	29,09±0,17 p ₂₋₃ <0,05	1,17±0,02 p ₂₋₃ <0,05	2,47±0,02 p ₂₋₃ <0,05
Контроль (n=45)	0,065±0,005	28,83±0,13	30,05±0,12	1,22±0,06	2,90±0,01

Заключение

Таким образом, проведенные нами исследования морфометрических параметров и комплексной оценки основных гемодинамических характеристик плечевой артерии на различных этапах развития лимфомы Ходжкина свидетельствуют о том, что оба показателя достоверно отражают морфологические и функциональные изменения, происходящие при ремоделировании исследуемого сосуда. Однако исследование чувствительности плечевой артерии к изменению напряжения сдвига на эндотелии является более точным и обладает большей чувствительностью, чем исследование морфометрических показателей (ТИМ и индекса Керногана). Это связано с тем, что при определении чувствительности плечевой артерии к изменению напряжения сдвига, т.е. ее способности к вазодилатации, исследуется комплекс параметров (вязкость крови, скорость кровотока, диаметр артерии), что в свою очередь повышает информативность исследования, особенно при оценке вышеуказанных параметров в динамике.

Следует применять доплерографический метод исследования сосудов для раннего выявления нарушения морфометрических показателей и изменения напряжения сдвига при ЛХ, что необходимо для раннего выявления поражения сосудистой стенки после завершения ПХТ и своевременного начала реабилитационных мероприятий.

Список литературы

1. Андреева С.А. Возрастные особенности и морфофункциональные преобразования артерий малого круга кровообращения при геморрагической гипотензии и в отдаленный период после кровопотери: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Тюмень, 2008. — 22 с.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Ультразвуковая диагностика в гематологической

практике. – СПб: Издательство KN, 1997. — 224 с.

3. Бессмельцев С.С. Сонографическая диагностика неходжкинских злокачественных лимфом // Sonoace-International. — 2001. — Вып. 6. — С. 11–22.

4. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией // Кардиология. — 1998. — № 3. — С. 37–41.

5. Lupinская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий: функция и дисфункция. — Бишкек: КРСУ, 2008. — 373 с.

6. Мазурок Л.А. Клинико-иммунологические особенности неходжкинских лимфом с первичным поражением средостения: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2006. — 29 с.

7. Пивник А.В., Растринин Н.А., Моисеева Т.Н. и др. Результаты лечения лимфогранулематоза по протоколу MOPP-ABVD в сочетании с лучевой терапией (десятилетнее наблюдение) // Тер. арх. — 2006. — № 8. — С. 57–62.

8. Хаютин В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни // Кардиология. — 1996. — № 7. — С. 27–35.

9. Salonen R. and Salonen J.T. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in Eastern Finnish men // Journal of Internal Medicine — 1991. Vol. 229. P. 225–231.

10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. — Vol. 340. P. 1111–1115.

Рецензенты:

Чевагина Н.Н., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск;

Повешенко А.Ф., д.м.н., заведующий лабораторией физиологии протективной системы ФГБНУ «Научный исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН, г. Новосибирск.