

## ОЦЕНКА СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ ДО- И ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Коптев В.Д.<sup>1</sup>, Горчаков В.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, e-mail: chaton06@rambler.ru

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск, e-mail: vgorchak@yandex.ru

---

Произведено эхокардиографическое исследование систолической и диастолической функции левого желудочка, ремоделирования сердца до- и после проведения полихимиотерапии (ПХТ) и достижения клинико-гематологической ремиссии (КГР). Обследован 151 пациент с гемобластомами: 40 больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и 11 – с неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ). Исследовали: конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, показатели трансмитрального кровотока в диастолу. При обследовании больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ) не было выявлено отклонений исследуемых показателей от нормы. У больных с неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ) исходно диагностированы снижение показателей систолической и диастолической функции левого желудочка, признаки ремоделирования сердца. Степень выраженности изменений увеличивается при прогрессировании стадии заболевания. После завершения ПХТ и достижения КГР у больных НХЗЛ I–II стадии отмечена нормализация большинства исследуемых показателей, тогда как при III–IV стадиях – только их достоверное улучшение.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, неходжкинские злокачественные лимфомы, эхокардиография.

## ESTIMATION OF SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS OF LEFT VENTRICLE AT PATIENTS LYMPHOMAS

Koptev V. D.<sup>1</sup>, Gorchakov V.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Research University Novosibirsk State University, Novosibirsk, e-mail: chaton06@rambler.ru;

<sup>2</sup>Institute of clinical and experimental lymphology, Novosibirsk, Novosibirsk, e-mail: vgorchak@yandex.ru

---

Echocardiographic research of systolic and diastolic function of a left ventricle, heart remodeling to - and after carrying out polychemotherapy (PChT) and achievement of the clinical-hematologic remission (CHR) is made. 151 patients with hemoblastoses are inspected: 40 people with Hodgkin's lymphomas (LH) and 111 - non-Hodgkin's malignant lymphomas (NHML). Investigated: final systolic and diastolic volumes of a left ventricle, thickness of an interventricular partition and back wall of a left ventricle, indicators of a transmitral blood-groove in a diastole. At inspection of patients with LH has not been revealed deviations of investigated indicators from norm. For sick NHML it is initially diagnosed decrease in indicators of systolic and diastolic function of a left ventricle, remodeling of heart. Degree of manifestation of changes increases when progressing a stage of a disease. After end of PChT and achievement of CHR at sick NHML I–II of a stage normalization of the majority of the studied indicators whereas at the III–IV stages – only their reliable improvement is noted.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's malignant lymphomas, echocardiography.

Прогресс онкогематологии на рубеже XXI века обусловлен развитием современных методов лечения, которые позволяют достичь длительной клинико-гематологической ремиссии и значительно увеличить продолжительность и качество жизни у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) и неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ) [1].

В свою очередь интенсивная многокурсовая полихимиотерапия (ПХТ) приводит к развитию осложнений со стороны различных органов и систем, значительно ухудшая как состояние здоровья, так и качество жизни данной категории больных [2]. Несмотря на высокую противоопухолевую эффективность, современные химиопрепараты являются

высокотоксичными, что связано с низким порогом чувствительности опухолевых и здоровых клеток, а также низкой шириотой терапевтического действия препаратов [3].

Все современные программы лечения дают высокую пяти-десятилетнюю выживаемость, поэтому основным критерием выбора становится степень повреждения жизненно важных органов и тканей. В условиях полихимиотерапии сердце является одним из критических органов в плане развития отдаленных осложнений при лимфомах [4, 5]. Большинство авторов, описывая полиорганную патологию на этапе достижения полной клинико-гематологической ремиссии (КГР), расценивают однотипно выявленные изменения, определяя их как дистрофические (атрофические), фиброзные (склеротические) и воспалительные в разных органах [6,7]. Некоторые авторы уделяют большое внимание инфильтрации опухолевыми клетками субинтимального слоя кровеносных сосудов и сердца как морфологическому субстрату в патогенезе лимфом [4].

**Целью** работы является оценка динамики систолической и диастолической функции левого желудочка, ремоделирования сердца у больных гемобластомами – лимфомой Ходжкина и неходжкинскими злокачественными лимфомами до- и после проведения полихимиотерапии на этапе достижения клинико-гематологической ремиссии.

#### **Материал и методы**

Контрольную группу составили 45 практически здоровых лиц обоего пола в возрасте 19–65 лет (средний возраст  $36,2 \pm 1,1$  года), не имевшие в анамнезе патологии сердечно-сосудистой системы. Группу обследуемых составили 151 больной, из них с ЛХ – 40, НХЗЛ – 111 пациентов. Больные были обследованы непосредственно после установления диагноза до начала ПХТ (первичные) и после лечения и достижения КГР (повторные). Наибольшее число курсов ПХТ имело место в группе больных НХЗЛ – ( $8,3 \pm 0,3$ ), тогда как у больных ЛХ оно было равно ( $7,3 \pm 0,2$ ).

Всем больным производилось эхокардиографическое исследование на аппарате "LOGIC 400" (США) по стандартной методике с использованием секторного датчика 2,5 МГц. При этом определялись следующие величины:

1)(КДО –  $LVD_d$ ) – конечный диастолический объем левого желудочка (мл), рассчитанный методом дисков Симпсона в 2-х мерном режиме из апикальной позиции (2-х и 4-х камерной);

2)(КСО –  $LVD_s$ ) – конечный систолический объем левого желудочка (мл);

3)(МЖП –  $IVS$ ) – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (см);

4) (ЗС ЛЖ –  $LVPWT$ ) – толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы (см);

5) отношение толщины МЖП / к толщине ЗС ЛЖ (IVS /LVPWT) как диагностический критерий асимметричной гипертрофии левого желудочка [9];

6) (ММ ЛЖ – LVMass) – масса миокарда левого желудочка (г) как признак наличия или отсутствия его гипертрофии. Рассчитана в 2-х мерном режиме по методу N.B. Schiller [9];

7) отношение КДО / ММ ЛЖ (LVD<sub>d</sub>/ LVMass) – для оценки наличия повышенной нагрузки на стенку левого желудочка;

8) отношение максимальной скорости кровотока через митральный клапан в раннюю диастолу ( $V_{\max E}$ ) к максимальной скорости кровотока в позднюю диастолу ( $V_{\max A}$ ): отношение E / A;

9) DT E – время замедления раннего трансмитрального потока (мс) – представляющее собой временной интервал от момента достижения максимума скорости пика E до момента пересечения нисходящего участка волны E с нулевым уровнем [10].

Компьютерная обработка материала проведена с использованием программы Statistica 10.0" for Windows [8].

#### Результаты исследования и их обсуждение

У первичных больных ЛХ как I–II, так и III–IV стадий, а также НХЗЛ I–II стадий исследуемые показатели не отличались от контрольных величин. У больных НХЗЛ III–IV стадий уже в дебюте заболевания отмечено достоверное снижение некоторых величин, характеризующие объемы левого желудочка как в систолу, так и в диастолу: КДО составлял  $122 \pm 8$  мл против  $145 \pm 11$  мл в группе контроля ( $p < 0,05$ ), КСО  $52 \pm 4$  мл против  $66 \pm 7$  в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Морфометрические же показатели левого желудочка при НХЗЛ до начала лечения представлены в таблице (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика морфометрических параметров левого желудочка у больных НХЗЛ I–II и III–IV стадий до начала лечения

ПОКАЗАТЕЛИ	НХЗЛ I–II стадии n = 77	НХЗЛ III–IV стадии n =35	Контроль n = 45
	1	2	3
МЖП (см)	$0,97 \pm 0,05 \bullet$	$1,10 \pm 0,04 \bullet *$	$0,82 \pm 0,07$
ЗСЛЖ (см)	$0,99 \pm 0,04 \bullet$	$1,20 \pm 0,04 \bullet *$	$0,88 \pm 0,06$
МЖП / ЗСЛЖ	$1,37 \pm 0,03 \bullet$	$1,43 \pm 0,02 \bullet *$	$0,93 \pm 0,05$
ММ ЛЖ (г)	$220,3 \pm 12,9 \bullet$	$245,5 \pm 8,6 \bullet *$	$175,4 \pm 21,8$
КДО / ММ ЛЖ	$0,58 \pm 0,03 \bullet$	$0,51 \pm 0,02 \bullet *$	$0,83 \pm 0,11$

Примечание: достоверные отличия группы 1 и 2 от контрольных значений при  $p < 0,05$  ( $\bullet$ ); достоверные отличия между группами при  $p < 0,05$  (\*).

Увеличение ММ ЛЖ при III–IV стадиях развития НХЗЛ ЛЖ-  $245,5 \pm 8,6$  г было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в начальных (I–II стадии) НХЗЛ  $-220,3 \pm 12,9$  г, а также превышало величины, полученные в контрольной группе  $175,4 \pm 21,8$  г ( $p < 0,05$ ). Подтверждением наличия гипертрофии левого желудочка у больных НХЗЛ является и то обстоятельство, что толщина как МЖП, так и миокарда ЗСЛЖ, возрастала при переходе от начальных стадий (I–II) НХЗЛ к III–IV стадиям заболевания.

Следует отметить, что уже при начальных стадиях (I–II стадии) развития НХЗЛ толщина МЖП составила  $0,97 \pm 0,05$  см, тогда как при III–IV стадии она возросла до  $1,10 \pm 0,04$  см ( $p < 0,05$ ), при  $0,82 \pm 0,07$  см в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Аналогичные соотношения определялись и при исследовании толщины миокарда задней стенки левого желудочка: толщина ЗС ЛЖ у больных НХЗЛ I–II стадии составляла  $0,99 \pm 0,04$  см, при  $1,20 \pm 0,04$  см у больных III–IV стадий НХЗЛ ( $p < 0,05$ ), и соответственно  $0,88 \pm 0,06$  см в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Наличие асимметричной гипертрофии левого желудочка, характеризующая факт его ремоделирования при НХЗЛ, подтверждается изменением величин исследуемых индексов (МЖП / ЗС ЛЖ и КДО / ММ ЛЖ) и достоверным отличием их величин от данных контроля. Так, индекс МЖП / ЗС ЛЖ у больных НХЗЛ I–II стадий составил  $1,37 \pm 0,03$ , тогда как у пациентов НХЗЛ III–IV стадий возрастал уже до  $1,43 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ). При этом параметры обеих подгрупп достоверно превышали контрольные  $0,93 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ).

Индекс КДО / ММ ЛЖ, напротив, у пациентов НХЗЛ I–II стадий был ниже данных контроля –  $0,58 \pm 0,03$  против  $0,83 \pm 0,11$  ( $p < 0,05$ ), тогда как при III–IV стадии НХЗЛ он был снижен в большей степени  $0,51 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ). Снижение величины индекса КДО / ММ ЛЖ, свидетельствовавшее о возникновении ремоделирования левого желудочка, характеризующегося уменьшением КДО на фоне увеличения ММ ЛЖ, было выявлено исходно при всех стадиях заболевания у пациентов НХЗЛ.

Исследование диастолической функции левого желудочка у всех больных ЛЖ в дебюте заболевания не выявило достоверных различий с контрольными данными.

Однако у пациентов НХЗЛ в далеко зашедших стадиях (III–IV) отмечено наличие диастолической дисфункции левого желудочка по I типу: соотношение  $V_{\max E} / V_{\max A}$  было снижено до  $1,25 \pm 0,11$  при  $1,58 \pm 0,12$  в контроле ( $p < 0,05$ ), величина DTE, соответственно превышала контрольные величины  $255 \pm 10$  мс против  $172 \pm 12$  мс ( $p < 0,05$ ).

После проведения комплексной ПХТ и достижения полной КГР у всех больных ЛЖ исследуемые параметры левого желудочка, как и исходно, до начала лечения, не имели достоверных отличий от величин, характеризующих контрольную группу.

У больных НХЗЛ III–IV стадий после проведения ПХТ при измерении объемов левого желудочка выявлено лишь сохраняющееся уменьшение КСО до  $51 \pm 4$  мл при  $66 \pm 7$  мл в контроле ( $p < 0,05$ ). Изучение морфометрии левого желудочка после проведения ПХТ (табл. 2) показало при НХЗЛ III–IV стадиях сохранение утолщения МЖП до  $0,94 \pm 0,03$  см ( $0,82 \pm 0,07$  см в контроле) ( $p < 0,05$ ), а также увеличение ММ ЛЖ  $220,5 \pm 7,9$  г ( $175,4 \pm 21,8$  г в контроле) ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2**

**Характеристика морфометрических параметров левого желудочка у больных НХЗЛ I–II и III–IV стадий после проведения ПХТ**

<i>Показатель</i>	<b>НХЗЛ I – II</b> <b>n = 77</b>	<b>НХЗЛ III – IV</b> <b>n = 35</b>	<b>Контроль</b> <b>n = 45</b>
<b>МЖП (см)</b>	$0,92 \pm 0,04$	$0,94 \pm 0,03 \bullet$	$0,82 \pm 0,07$
<b>ЗСЛЖ (см)</b>	$0,94 \pm 0,08$	$0,97 \pm 0,06$	$0,88 \pm 0,06$
<b>МЖП / ЗСЛЖ</b>	$0,98 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,02$	$0,93 \pm 0,05$
<b>ММ ЛЖ (г)</b>	$205,4 \pm 11,4$	$220,5 \pm 7,9 \bullet$	$175,4 \pm 21,8$
<b>КДО / ММ ЛЖ</b>	$0,66 \pm 0,03 \bullet$	$0,59 \pm 0,02 \bullet *$	$0,83 \pm 0,11$

*Примечание:* достоверные отличия группы 1 и 2 от контрольных значений при  $p < 0,05$  ( $\bullet$ ); достоверные отличия между группами при  $p < 0,05$  ( $*$ ).

Сохранение уменьшения величины индекса КДО / ММ ЛЖ до  $0,59 \pm 0,02$  против  $0,83 \pm 0,11$  в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) после ПХТ, наряду с отмеченным ранее увеличением величины МЖП и ММ ЛЖ, свидетельствует, что у больных НХЗЛ III–IV стадий даже после достижения стабильной КГР сохраняется ремоделирование левого желудочка.

У пациентов НХЗЛ I–II стадий заболевания после проведения ПХТ из признаков ремоделирования левого желудочка нами отмечено только отклонение отношения КДО / ММ ЛЖ, величина которого была снижена и составляла  $0,66 \pm 0,03$  при  $0,83 \pm 0,11$  в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Отношение КДО / ММ ЛЖ представляется наиболее информативным показателем, т.к. его величина была статистически достоверной на всех этапах проведенного исследования, причем не только при сравнении величины данного показателя у больных различных стадий заболевания НХЗЛ с данными контрольной группы, но и при сравнении подгруппы больных НХЗЛ I–II стадий с больными НХЗЛ III–IV стадий заболевания.

После лечения нарушения диастолической функции левого желудочка при всех стадиях ЛХ, а также у больных НХЗЛ начальных стадий (I–II стадии) не выявлено. Однако у больных НХЗЛ III–IV стадий, после ПХТ, на фоне нормализации соотношения  $V_{\max E} /$

$V_{maxA}$ , выявлено, что время замедления раннего трансмитрального потока DTE, составляет  $235 \pm 6$  мс ( $255 \pm 10$  мс – исходно) при  $172 \pm 12$  мс в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о том, что нарушение диастолической функции левого желудочка сохраняется, хотя и в меньшей степени, чем до лечения.

### **Заключение**

При комплексном изучении исследуемых показателей у всех больных лимфомой Ходжкина как I–II, так и III–IV стадий отклонения от группы контроля ни до-, ни после лечения, не были выявлены. Признаки сердечного ремоделирования у них также отсутствовали. При оценке систолической и диастолической функции левого желудочка у всех больных НХЗЛ уже в дебюте заболевания были выявлены отклонения от нормы. Диагностировано наличие его ремоделирования.

После завершения лечения отклонение величин исследуемых показателей от контроля у больных НХЗЛ тяжелых (III–IV стадий) заболевания сохранялись в меньшей степени, чем исходно. У больных НХЗЛ I–II стадий явления ремоделирования после завершения ПХТ были минимальными, проявлявшимися лишь в виде незначительного снижения отношения КДО / ММ ЛЖ, тогда как диастолическая функция левого желудочка не отличалась от нормы.

Предполагается, что ремоделирование левого желудочка при НХЗЛ в процессе лечения связано, как с лимфоидной инфильтрацией стенки сердца за счет проявления основного заболевания, так и является следствием агрессивной ПХТ с фиброзно-склеротическими и дистрофическими проявлениями.

Следствием ремоделирования левого желудочка является нарушение его диастолической функции по I типу уже в дебюте заболевания. На стадии полной КГР у больных НХЗЛ тяжелых (III–IV стадий) заболевания полной нормализации диастолической функции не происходило, сохранялось увеличение времени замедления раннего трансмитрального потока DTE на 36,6 %, которое, однако, было достоверно ниже исходных величин (увеличение на 48,3 %).

Сохранение признаков ремоделирования левого желудочка, а также нарушения его диастолической функции требует после завершения ПХТ, на этапе стабилизации онкогематологического процесса, проведения комплексных реабилитационных мероприятий.

### **Список литературы**

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

2. Лосева М.И., Поспелова Т.И., Гавалова Р.Ф. и др. Полиорганный патология у больных гемобластозами в отделенном периоде лечения // Терапевтический архив. – 1999. – № 7. – С. 39-42.
3. Лосева М.И., Поспелова Т.И., Солдатова Г.С. и др. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов / Под редакцией М.И. Лосевой. – Новосибирск: ИПП "Art-Avenue", 2005. – 364 с.
4. Мазурок Л.А. Клинико-иммунологические особенности неходжкинских лимфом с первичным поражением средостения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2006. – 26 с.
5. Пархоменко Р.А. Отдаленные результаты и последствия использования различных программ комплексного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2013. – 41 с.
6. Пархоменко Р.А., Рыбакова М.К., Цаллагова З.С. и др. Изменения сердца в отдаленные сроки после химиолучевого лечения лимфогранулематоза у детей по данным эхокардиографии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – № 1. – С. 58-66.
7. Пуртова Л.А. Кардиальные осложнения, индуцированные противоопухолевой терапией при лимфогранулематозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2002. – 24 с.
8. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. – М., 2007. – 512 с.
9. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М.: Практика, 2005. – 344с.
10. Yamamoto K., Redfield M.M., Nishimura R.A. Analysis of left ventricular diastolic function // Heart. 1996. Vol. 75 (suppl. 2). P. 27-35.