

КЛИНИЧЕСКОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ МИЕЛОФИБРОЗОМ**Е.А.Филатова^{1,2}, В.В.Войцеховский¹, Ю.С.Ландышев¹, А.А.Григоренко¹, Е.С.Филатов², Т.А.Савинова¹, С.И.Ткачева², С.Ю.Ландышев¹**¹Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95²Амурская областная клиническая больница, 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26**РЕЗЮМЕ**

Изучено клиническое и функциональное состояние бронхолегочной системы у 24 больных хроническим идиопатическим миелофиброзом. Всем пациентам проведена бронхоскопия с эндобронхиальной лазерной доплеровской флоуметрией, биопсия слизистой оболочки бронхов, комплексное ультразвуковое исследование сердца и функционального состояния диафрагмы. При идиопатическом миелофиброзе диагностировано нарушение эндобронхиальной микрогемодинамики, важными причинами которого являются анемический синдром, тромбоцитоз, дисфункция эндотелия, при развитии бластного криза – гиперлейкоцитоз. Следствием выявленных изменений в системе микрогемодинамики при идиопатическом миелофиброзе является нарушение трофики тканей, тканевая гипоксия, местное нарушение обмена веществ, в результате чего в слизистой бронхов развиваются атрофические изменения. Снижение сократительной способности диафрагмы у больных идиопатическим миелофиброзом обусловлено ее компрессией значительно увеличенной селезенкой и печенью, в стадии бластного криза – специфическим лейкоэмическим поражением (лейкозная инфильтрация, атрофические изменения, кровоизлияния, лейкостазы в сосудах). При прогрессировании идиопатического миелофиброза отмечаются нарушения систолической и диастолической функции правого и левого желудочков. На поздних этапах опухолевой прогрессии идиопатического миелофиброза развиваются гипоксемия и легочная гипертензия.

Ключевые слова: идиопатический миелофиброз, бронхолегочная система.

SUMMARY**CLINICAL AND FUNCTIONAL STATE OF BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC MYELOFIBROSIS****E.A.Filatova^{1,2}, V.V.Voytsekhovskiy¹, Yu.S.Landyshchev¹, A.A.Grigorenko¹, E.S.Filatov², T.A.Savinova¹, S.I.Tkacheva², S.Yu.Landyshchev¹**¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

Clinical and functional state of bronchopulmonary system in 24 patients with chronic idiopathic myelofibrosis was studied. Bronchoscopy with endobronchial

laser Doppler flowmetry, biopsy of bronchi mucosa, complex ultrasound study of the heart and functional state of diaphragm were done to all patients. At idiopathic myelofibrosis the disorder of endobronchial microcirculation was diagnosed, important causes of which are anemic syndrome, thrombocytosis, endothelium dysfunction, and hyperleukocytosis for the development of blast crisis. A consequence of the observed changes in the microcirculation in idiopathic myelofibrosis is a disorder of tissue trophism, tissue hypoxia, local metabolic disorder, resulting in developing atrophic changes in bronchial mucosa. The decrease of diaphragm contractility in the patients with idiopathic myelofibrosis is conditioned by its compression by significantly enlarged lien and liver, and in the stage of blast crisis by specific leukemic damage (leukemic infiltration, atrophic changes, hemorrhage, leukostasis in vessels). Under progression of idiopathic myelofibrosis there are disorders of systolic and diastolic function of right and left ventricles. At the late stages of neoplastic progression of idiopathic myelofibrosis hypoxemia and pulmonary hypertension develop.

Key words: idiopathic myelofibrosis, bronchopulmonary system.

Идиопатический миелофиброз (ИМФ) относится к группе хронических миелопролиферативных новообразований (ХМПЗ), связан с трансформацией полипотентной стволовой клетки, повышенной продукцией миелоидных и стромальных клеток, ранним и значительным развитием фиброза костного мозга и появлением экстрамедулярных очагов патологического гемопоэза [2]. Заболеваемость составляет 0,3-0,7 случаев на 100 тыс. населения [6]. Мужчины болеют несколько чаще женщин [2, 6]. Средний возраст, в котором отмечается максимальная заболеваемость, составляет 50-70 лет [13]. Заболевание протекает в 2 стадиях: миелопролиферативной и костномозговой недостаточности с миелофиброзом и остеосклерозом. Большое влияние на выживаемость пациентов с ИМФ оказывает наличие сопутствующих заболеваний, в первую очередь патология бронхолегочной системы. У больных с легочной гипертензией медиана выживаемости составляет всего 18 месяцев после её диагностики [11]. Развитию инфекционных осложнений при гемобластозах способствует выраженный вторичный иммунодефицит. В современной литературе достаточно полно изучены морфологические изменения бронхолегочной системы у больных ИМФ: лейкоэмическая инфильтрация лёгких, бронхов и плевры, лейкоцитарные и тромбоцитарные стазы с нарушением

кровообращения в мелких сосудах, и т.д. Однако наиболее часто у больных ХМПЗ регистрируются инфекционные осложнения: пневмонии, острые бронхиты, аденовирусные инфекции и др. В то же время в современной литературе недостаточно данных об особенностях эндобронхиальной микрогемодинамики при ИМФ, несмотря на то, что нарушениями микрогемодинамики обусловлены многие особенности возникновения, тяжёлого и затяжного течения болезней органов дыхания [3, 5, 8, 9, 10]. До настоящего времени нет работ, посвящённых морфофункциональным изменениям диафрагмы у больных ХМПЗ, тогда как вовлечение в патологический процесс основной дыхательной мышцы оказывает значительное влияние на нарушение вентиляционной функции лёгких. С использованием метода эхокардиографии исследована функциональная способность левых отделов сердца [1, 12], но недостаточно изучена гемодинамика малого круга кровообращения у больных ХМПЗ.

Целью исследования явилось изучение клинического и функционального состояния бронхолёгочной системы больных ИМФ на разных этапах опухолевой прогрессии и в процессе патогенетического лечения.

Материалы и методы исследования

Обследовано 24 больных ИМФ: 12 в клеточной фазе (1 группа) – 7 мужчин и 5 женщин, 12 – в фазе миелофиброза (2 группа) – 6 мужчин и 6 женщин. Клеточную фазу (клеточно-пролиферативную, предфиброза) ИМФ выставляли на основании трепанобиопсии подвздошной кости, где отмечались гиперплазия двух или трех ростков кроветворения с преобладанием гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков с характерной морфологией мегакариоцитов, гиперплазия ретикулиновой стромы костного мозга с утолщением и беспорядочным расположением волокон, очаговый миелофиброз. При этом учитывали отсутствие клинико-лабораторных диагностических данных за истинную полицитемию и эссенциальную тромбоцитемию, отсутствие Ph-хромосомы и гена *BCR/ABL*. Больные с эритремической стадией ИМФ исключались из исследования. Стадию миелофиброза (миелофиброза и остеосклероза) выставляли при выявлении в костном мозге диффузного коллагенового миелофиброза и остеосклероза. Мутация гена *JAK2 (V617F)* определена у 20 больных. Средний возраст больных на момент обследования составил $59,8 \pm 2,21$ лет.

Диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) проводилась фибробронхоскопом Olympus (Япония). Для определения интенсивности воспаления слизистой оболочки трахеи и бронхов использовали известные критерии J.Lemoine (1965) в модификации Г.И.Лукомского и соавт. (1973, 1982). Функциональное состояние микрогемодинамического русла (МЦР) слизистой оболочки бронхов оценивали по результатам эндобронхиальной лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), проводимой на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-02 (ЛАЗМА, Москва). Световодный зонд прибора с длиной волны лазерного излучения 0,63 мкм проводили через биопсийный канал бронхофиб-

роскопа и под контролем зрения устанавливали в проксимальных отделах на 1,5 см дистальнее шпоры правого верхнедолевого бронха на слизистой оболочке. Производили запись доплерограмм в течение 3 минут при помощи прикладной компьютерной программы (LDF версия 2.2.509 511WL). Производили запись доплерограмм в течение 3 минут при помощи прикладной компьютерной программы (LDF версия 2.20.0 507WL). Оценивали следующие показатели: ПМ – параметр микрогемодинамики; σ – среднее квадратичное отклонение ПМ; K_v – коэффициент вариации; А – амплитуды колебаний в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан), миогенном (Ам), дыхательном (Ад) и кардиальном (Ас) диапазонах, рассчитываемых с помощью непрерывного Вейвлет-преобразования [8].

Комплексное ультразвуковое исследование сердца проводили на аппаратах Aloka 650SSD (Япония) и Mindray C8 (Китай) в М-, В- и доплеровском режимах, с использованием датчиков с частотой 3,5 МГц, из парастернального и апикального доступов по стандартной методике, с определением следующих параметров легочной и центральной гемодинамики: конечный диастолический размер ПЖ ($KDP_{ПЖ}$), толщина миокарда передней стенки 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 ЛЖ ($KCP_{ЛЖ}$), конечный диастолический размер ЛЖ ($KDP_{ЛЖ}$), толщину миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу ($TMЗC_{ЛЖд}$), 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 ($ФВ_{ЛЖ}$), толщину межжелудочковой перегородки в диастолу ($TMЖП_{д}$). Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) рассчитывали по формуле A.Kitabatakae et. al. 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.

Функциональное состояние диафрагмы определяли с помощью ультразвукового сканирования на аппаратах Aloka 650SSD (Япония) и Mindray C8 (Китай) по методу О.А.Мажаровой и О.Н.Сивяковой [7]. В горизонтальном положении больного «лежа на спине» натошак исследовался правый купол диафрагмы. Первоначально путем сагиттального и поперечного скани-

рования верхнего края печени устанавливали местоположение диафрагмы. Оценивали толщину и форму ее купола. Находили проекцию, в которой расстояние от края печени до диафрагмы – максимально. В этой проекции с помощью маркеров на экране ультразвукового сканера фиксировали точки купола диафрагмы, наиболее отстоящие друг от друга на входе и выходе при спокойном (ЭДс), а также при форсированном (ЭДФ) дыхании. Измеряли расстояние между ними.

Функцию внешнего дыхания оценивали на спирографе Fukuda (Япония). Определение газового состава венозной крови проводилось на автоматическом газовом анализаторе AVL-995 Hb (Австрия).

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы Statistica 6.1. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между группами был принят равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

У 3 пациентов 1 группы со значительной спленомегалией в нижних отделах левого легкого отмечалось ослабление дыхания и притупление легочного звука, у остальных больных патологии бронхолегочной системы не выявлено. Во 2 группе у 9 пациентов диагностирована одышка, обусловленная выраженной гепато- и спленомегалией и анемическим синдромом. Объективно наблюдалось ослабленное дыхание в нижних отделах легких: у 6 пациентов – слева, у 3 – с обеих сторон. Влажные хрипы в нижних отделах легких выслушивали у 4 больных 2 группы с вторичной портальной гипертензией и недостаточностью кровообращения. Бластный криз диагностирован у 5 больных 2 группы. Селезенка занимала большую часть брюшной полости, была болезненной при пальпации и вызывала компрессионный синдром с выраженной одышкой. Определялось отставание левой половины грудной клетки в акте дыхания, притупление легочного звука в нижних долях обоих легких при перкуссии, при аускультации там же выслушивали ослабленное дыхание. У этих пациентов при физикальном и инструментальном обследовании была обнаружена жидкость в обеих плевральных полостях и в полости перикарда. Нарушений вентиляционной функции легких при спирографии у них выявлено не было.

При проведении ФБС с эндобронхиальной ЛДФ у 8 пациентов 1 группы наблюдалась бронхоскопическая картина нормального трахеобронхиального дерева, у 4 больных – двусторонний диффузный эндобронхит ИВ 1 степени, без клинических проявлений бронхита. Во 2 группе у 5 пациентов изменений не выявлено; у 7 был диагностирован двусторонний диффузный эндобронхит, ИВ 1-2 степени, клинических проявлений бронхита не наблюдалось. Таким образом, при проведении ФБС у 50% больных ИМФ диагностировано латентное течение хронического необструктивного бронхита.

10 пациентам (5 из 1-й и 5 из 2-й групп) была выполнена эндобронхиальная биопсия слизистой оболочки бронхов. При гистологическом исследовании во всех случаях наблюдалась атрофия слизистой оболочки

с очаговой инфильтрацией гранулоцитами V и IV классов под базальной мембраной, дилатация сосудов микроциркуляторного русла, в 7 случаях – признаки хронического воспаления. В 1 группе у 4 больных с тромбоцитозом более $400 \times 10^9/\text{л}$ выявлены агрегаты тромбоцитов в мелких сосудах, у 2 пациентов с уровнем лейкоцитоза периферической крови $30-40 \times 10^9/\text{л}$ – лейкостазы. У больных 2 группы агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов в сосудах микроциркуляторного русла бронхов не наблюдалось, т.к. в крови у них отмечалась тромбоцитопения и уровень лейкоцитов был невысоким.

Значительное снижение показателя ПМ отмечено в обеих группах. Значения K_v и σ повышались по мере прогрессирования заболевания. Проведенный анализ выявил достоверное повышение амплитуд колебаний в эндотелиальном (обусловленном выработкой оксида азота) и нейрогенном (обусловленном симпатическими влияниями на гладкомышечные клетки артериол и артериоловеноулярных анастомозов) диапазонах в обеих группах, в миогенном (характеризующем состояние мышечного тонуса прекапилляров) диапазоне только у больных в клеточной фазе заболевания. Достоверных изменений в Д- и С-диапазонах (пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен) у больных обеих групп не было выявлено (табл. 1).

Нарушение показателей микрогемоциркуляции может быть обусловлено изменением количества форменных элементов крови и скорости их движения в микрососудах зондируемой области [4]. В 1 группе тяжелой анемии не диагностировано. Средний уровень гемоглобина у пациентов 2 группы составлял $74 \pm 4,2$ г/л, эритроцитов – $2,3 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$. Эндобронхиальная ЛДФ выполнялась повторно после купирования анемического синдрома, при достижении уровня гемоглобина более 100 г/л и эритроцитов более $3 \times 10^{12}/\text{л}$. Показатели микрогемоциркуляции улучшились, но полной нормализации их не отмечалось (табл. 1).

Корреляционный анализ установил в 1 группе больных ИМФ обратную зависимость между снижением ПМ, тромбоцитозом ($r = -0,60$, $p < 0,01$) и площадью селезенки ($r = -0,43$; $p < 0,05$); прямую корреляционную зависимость между тромбоцитозом и амплитудами колебаний в Э- и Н-диапазонах ($r = 0,48$; $p < 0,05$ и $r = 0,54$; $p < 0,05$, соответственно). У больных ИМФ 2 группы выявлены прямые корреляционные связи между снижением уровня гемоглобина и уменьшением ПМ ($r = 0,85$; $p < 0,01$), между Аэ и площадью селезенки ($r = 0,65$; $p < 0,01$), обратная связь между снижением уровня гемоглобина и повышением амплитуд колебания в Э- и Н-диапазонах ($r = -0,73$; $p < 0,01$, $r = -0,87$; $p < 0,01$, соответственно), между увеличением размеров селезенки и снижением ПМ ($r = -0,82$; $p < 0,001$).

Таким образом, при ИМФ имеются значительные нарушения в системе эндобронхиальной микрогемоциркуляции, такие как эндотелиальная дисфункция (повышение Аэ), артериолярная вазодилатация (увеличение Ан) нарастающие по мере прогрессирования заболевания и расслабление тонуса прекапилляров (по-

вышение Ам) в клеточной фазе. У пациентов 1 группы эти нарушения могут быть обусловлены необходимостью лучшего кровоснабжения тканей при наличии полнокровия и тромбоцитарных стазов, у больных в

стадии миелофиброза – опухолевой интоксикацией и анемией, а при наличии лейкоцитоза – еще и необходимостью улучшения тока крови при наличии лейкостазов.

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей ЛДФ у больных ИМФ (M+m)

Показатели	Клинические группы			
	Контрольная группа	Больные ИМФ в клеточной фазе (1 группа)	Больные ИМФ в стадии миелофиброза (2 группа)	
			При наличии анемического синдрома	После купирования анемического синдрома
ПМ, ПЕ	82,3±5,3	44,4±3,11 p ₁ <0,001	34,8±3,2 p ₁ <0,001; p ₂ <0,05	44,2±2,8 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05
σ, ПЕ	10,7±0,5	12,8±0,35 p ₁ <0,01	13,63±0,41 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05	11,2±0,6 p ₁ >0,05; p ₂ <0,05; p ₃ <0,01
Кv, %	13,8±1,2	31,1±3,18 p ₁ <0,001	35±4,13 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05	30,8±4,12 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	6,23±0,58; p ₁ <0,01	7,33±0,29 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05	6,1±0,33 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05; p ₃ <0,01
Ан, ПЕ	3,2±0,7	6,29±0,3 p ₁ <0,001	7,18±0,22 p ₁ <0,001; p ₂ <0,05	5,9±0,2 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05; p ₃ <0,001
Ам, ПЕ	3,6±0,4	4,91±0,45; p ₁ <0,05	4,62±0,8 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	3,8±0,2 p ₁ >0,05; p ₂ <0,05; p ₃ >0,05
Ад, ПЕ	3,7±0,5	4,1±0,43 p ₁ >0,05	4,02±0,5 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	3,9±0,3 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Ас, ПЕ	3,4±0,4	3,76±0,4 p ₁ >0,05	4,32±0,35 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	4,02±0,45 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05

Примечание: ПЕ – перфузионные единицы; p₁ – достоверность различий между показателями больных ИМФ и контрольной групп; p₂ – между показателями больных ИМФ 1 и 2 групп; p₃ – между показателями 2 группы до и после купирования анемии.

При ИМФ отмечается наибольшее среди всех гемобластозов увеличение размеров селезенки и печени. В фазе предфиброза площадь селезенки составила 150±9,91 см², в фазе миелофиброза – 216±17,7 см². У больных в клеточной фазе изменения толщины диафрагмы не выявлено, но у 6 пациентов отмечалось неоднородность ее структуры. В стадии миелофиброза отмечено истончение диафрагмы, уплощение её купола. Снижение экскурсии диафрагмы диагностировано в обеих группах: в 1 группе ЭДс составила в среднем 15,1±0,98 мм, ЭДф – 40,1±3,56 мм (в контроле, соответственно, 20,6±1,36 мм, p<0,01 и 80,2±4,5 мм, p<0,001); во 2 группе ЭДс составила 10,4±1,52 мм, ЭДф – 26,6±2,88 мм, p<0,001.

При ИМФ наблюдается развитие гипоксемии (pO₂ в 1 группе – 32,04±1,3 мм рт. ст., во 2 группе – 28,72±2,28 мм рт. ст., p<0,05), обусловленной компрессией грудной клетки увеличенными печенью и селезенкой, снижением экскурсии диафрагмы, прогрессированием анемии, снижением легочной перфузии. Выявлена корреляционная связь между уровнем гемоглобина и pO₂ (r=0,87; p<0,01), между снижением ЭДС и pO₂ (0,60; p<0,01).

Показатели СрДЛА у больных в клеточной фазе со-

ставили 14,8±0,95 мм рт. ст. (в контроле 14,99±0,61 мм рт. ст., p<0,05) и в фазе миелофиброза – 17,4±0,4 мм рт. ст. (p<0,05). У 4 больных 2 группы в фазе бластного криза со значительной спленомегалией (селезенка занимала большую часть брюшной полости) отмечалось повышение СрДЛА до 21,2±1,2 мм рт. ст. (p<0,05).

У больных 1 группы отмечена достоверная корреляционная зависимость между снижением ЭДф и повышением СрДЛА (r=-0,52; p<0,05), площадью селезенки (r=0,46; p<0,05), увеличением селезенки и снижением ЭДф (r=-0,56, p<0,01), во 2 группе – между увеличением размеров селезенки и снижением ЭДс (r=-0,83, p<0,01) и ЭДф (r=-0,84, p<0,001), снижением ЭДф и повышением СрДЛА (r=-0,63, p<0,05). Проведенный корреляционный анализ показал зависимость между снижением pO₂ и повышением СрДЛА в обеих группах (r=-0,88 и r=-0,90; p<0,001). Это подтверждает тот факт, что нарушению функциональной способности диафрагмы при ИМФ способствуют сплено- и гепатомегалия с развитием компрессии грудной клетки, а в стадии бластного криза еще и лейкоэмическая инфильтрация, лейкостазы в мелких сосудах, дистрофические изменения диафрагмы, выявленные на аутопсии у 80% умерших.

Таблица 2

Показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных ИМФ (M+m)

Показатели	Контроль (n=20)	Больные ИМФ в клеточной фазе (1 группа)	Больные ИМФ в фазе миелофиброза (2 группа)
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
E _{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
A _{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
E/A _{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
E _{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
A _{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
E/A _{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: p₁ – достоверность различий с контролем, p₂ – между группами ИМФ.

При изучении показателей легочной и внутрисердечной гемодинамики (табл. 2) у больных ИМФ отмечается увеличение ТМПС_{ПЖд}, КДР_{ПЖ} и снижение ФВ_{ПЖ} в обеих группах, более выражены эти изменения в стадии миелофиброза. В обеих группах диагностировано увеличение ТМЗС_{ЛЖд}, ТМЖ_{ПД}, КСР_{ЛЖ} и КСО_{ЛЖ}. Достоверное увеличение КДР_{ЛЖ} и КДО_{ЛЖ} диагностировано только в фазу миелофиброза. ФВ_{ЛЖ} в обеих группах была снижена. Выявлены изменения, свидетельствующие о наличии диастолической дисфункции ЛЖ: увеличение ЕМК и в большей степени АМК, и, как

следствие, снижение соотношения Е/АМК, что, по-видимому, в первую очередь обусловлено тяжелым анемическим синдромом. При наличии анемии у больных во 2 группе происходит увеличение ЧСС и, как следствие, повышение показателей МО_{ЛЖ}, УИ_{ЛЖ}, СИ_{ЛЖ}. Эти изменения можно объяснить реологическими нарушениями в коронарных сосудах у больных с анемией, опухолевой интоксикацией, кардиотоксическим действием проводимой цитостатической терапии, пожилым возрастом большинства больных ИМФ, наличием у них ИБС и гипертонической болезни.

Выводы

1. У больных ИМФ установлено нарушение основных показателей эндобронхиальной микрогемодициркуляции по данным ЛДФ. В процессе опухолевой прогрессии ИМФ изменения эндобронхиальной микрогемодициркуляции прогрессируют. Важными причинами нарушения эндобронхиальной микрогемодициркуляции при ИМФ являются анемический синдром, тромбоцитоз, дисфункция эндотелия, при развитии бластного криза – гиперлейкоцитоз. Компенсаторной реакцией с целью улучшения микроциркуляторного кровотока может являться артериолярная вазодилатация.

2. Следствием изменений в системе микрогемодициркуляции у больных ИМФ являются нарушение трофики тканей, тканевая гипоксия, в результате чего в слизистой бронхов развиваются атрофические изменения, способствующие тяжелому и затяжному течению воспалительного процесса в легких и бронхах и повышению давления в малом круге кровообращения.

3. Снижению сократительной способности диафрагмы при ИМФ способствует ее компрессия значительно увеличенными селезенкой и печенью, в стадии бластного криза – специфическое лейкоэмическое поражение (лейкозная инфильтрация, атрофические изменения, лейкостазы в сосудах).

4. По мере прогрессирования ИМФ и развития анемического синдрома отмечаются нарушения систолической и диастолической функции правого и левого желудочков.

5. Легочная гипертензия при ИМФ в данном исследовании была диагностирована только у больных в стадии бластного криза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Ультразвуковая диагностика в гематологической практике. СПб: KN, 1997. 176 с.

2. Демидова А.В. Хронический идиопатический миелофиброз // Клиническая онкогематология / под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2007. С.606–616.

3. Эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в Амурской области, проблемы и пути решения / В.П.Колосов [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014. Вып.53. С.8–17.

4. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А.И.Крупаткина, В.В.Сидорова. М.: Медицина, 2005. 254 с.

5. Эндобронхиальная микрогемодициркуляция при заболеваниях внутренних органов / Ю.С.Ландышев [и др.] // Дальневост. мед. журн. 2012. №1. С.6–12.

6. Первичный миелофиброз / Л.М.Мещерякова [и др.] // Онкогематология. 2011. №4. С.50–57.

7. Способ определения толщины и экскурсии диафрагмы с помощью ультразвукового сканирования для диагностики утомления диафрагмальной мышцы: пат. 2140768 RU / О.Н.Сивякова, О.А.Мажарова; заявитель и патентообладатель Амурская гос. мед. академия. № 96113301/14; заявл. 04.07.1996; опубл. 10.11.1999; Бюл. №31 (II ч). С.247.

8. Способ диагностики микроциркуляторных расстройств в слизистой оболочке бронхов у больных бронхиальной астмой: пат. 2281684 RU / Ю.С.Ландышев, Н.П.Красавина, Е.С.Кравец, С.И.Ткачева, Л.И.Каленбет, Гын Ен Ким; заявитель и патентообладатель Амурская гос. мед. академия. №2005117772/14; заявл. 08.06.2005; опубл. 20.08.2006, Бюл. №23 (II ч). С.4.

9. Капиллярный кровоток в легких у больных среднетяжелой бронхиальной астмой на фоне стандартной базисной терапии / А.Б.Пирогов [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.17. С.29-34.

10. Филатова Е.А., Войцеховский В.В., Григоренко А.А. Особенности эндобронхиальной микрогемодициркуляции у больных истинной полицитемией // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.47. С.53–58.

11. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders / D.Dingli [et al.] // Chest. 2001. Vol.120, №3. P.801–808.

12. Assessment of left ventricular myocardial performance by tissue Doppler echocardiography in patients with polycythemia vera / M.Kayrak [et al.] // Echocardiography. 2011. Vol.28, №9. P.948–954.

13. Tefferi A. The pathogenesis of chronic myeloproliferative diseases // Int. J. Hematol. 2001. Vol.73, №2. P.170–176.

REFERENCES

1. Bessmel'tsev S.S., Abdulkadyrov K.M. *Ul'trazvukovaya diagnostika v gematologicheskoy praktike* [Ultrasound diagnostics in hematologic practice]. St. Petersburg: KN; 1997.

2. Demidova A.V. *Khronicheskiy idiopaticheskiy mielofibrozy. V knige: Volkova M.A. (red.). Klinicheskaya onkogematologiya* [Chronic idiopathic myelofibrosis. In: Volkova M.A., editor. Clinical oncohematology]. Moscow: Meditsina; 2007. pp.606–616.

3. Kolosov V.P., Kurganova O.P., Tezikov N.L., Gulevich M.P., Manakov L.G., Trotsenko O.E., Perepelitsa A.A., Pavlova I.I., Burdinskaya E.N., Lipskaya N.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2014; 53:8–17.

4. Krupatkin A.I. Sidorov V.V., editors. *Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi* [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. Moscow: Meditsina; 2005.

5. Landyshev Yu.S., Voytsekhovskiy V.V., Scherban N.A., Lazutkina E.L., Kravets E.S., Danilenko S.A., Gladun E.A., Tkacheva S.I., Kalenbet L.I. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2012; 1:6–12.

6. Meshcheryakova L.M., Porotkova O.V., Kovaleva L.G., Kolosova L.Yu., Bychkova S.N. *Onkogematologiya* 2011; 4:50–57.

7. Sivyakova O.N., Mazharova O.A. *Patent 2140768 RU. Sposob opredeleniya tolshchiny i ekskursii diafragmy s pomoshch'yu ul'trazvukovogo skanirovaniya dlya diagnostiki utomleniya diafragmal'noy myshtsy* (Patent 2140768 RU. The method of diaphragm thickness and excursion identification with the help of ultrasound scanning to diagnose the fatigue of diaphragm muscle); published 10.11.1999.

8. Landyshev Yu.S., Krasavina N.P., Kravets E.S.,

Tkacheva S.I., Kalenbet L.I., Kim Gyn En. *Patent 2281684 RU. Sposob diagnostiki mikrotsirkulyatornykh rasstroystv v slizistoy obolochke bronkhov u bol'nykh bronkhial'noy astmoy* (Patent 2281684 RU. The way of diagnosis of microcirculatory violations in the mucous tunic of bronchi in patients with bronchial asthma); published 20.08.2006.

9. Pirogov A.B., Luk'yanov I.N., Odireev A.N., Tyurikova T.I. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ* 2004; 17:29–34.

10. Filatova E.A., Voytsekhovskiy V.V., Grigorenko A.A. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ* 2013; 47:53–

58.

11. Dingli D., Utz J.P., Krowka M.J., Oberg A.L., Tefferi A. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest* 2001; 120(3):801–808.

12. Kayrak M., Acar K., Gul E.E., Bağlıcaklıoğlu M., Kaya Z., Sonmez O., Aydogdu I. Assessment of left ventricular myocardial performance by tissue Doppler echocardiography in patients with polycythemia vera. *Echocardiography* 2011; 28(9):948–954.

13. Tefferi A. The pathogenesis of chronic myeloproliferative diseases. *Int. J. Hematol.* 2001; 73(2):170–176.

Поступила 28.10.2014

Контактная информация

Екатерина Александровна Филатова,
аспирант кафедры госпитальной терапии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.
E-mail: Ekaterina.gladun.86@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina A. Filatova,
MD, Postgraduate student of Department of Hospital Therapy,
Amur State Medical Academy,
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
E-mail: Ekaterina.gladun.86@mail.ru