

**Координаты для связи с авторами:** *Войцеховский Валерий Владимирович* — доктор мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии АГМА, тел.: 8-(4162)-49-54-97, e-mail: voiceh-67@mail.ru; *Ландышев Юрий Сергеевич* — засл. деятель науки РФ, академик РАЕН, профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии АГМА, тел.: 8-(4162)-42-94-19, e-mail: land8@mail.ru; *Ландышев Сергей Юрьевич* — доктор мед. наук,

профессор кафедры общей врачебной практики АГМА, тел.: 8-(4162)-52-77-69; *Григоренко Алексей Александрович* — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии АГМА, тел.: 8-(4162)-44-52-21; *Гоборов Николай Дмитриевич* — ассистент кафедры госпитальной терапии АРМА, канд. мед. наук, тел.: 8-(4162)-44-18-02.



УДК 616. - 006.448 : 616.24

**В.В. Войцеховский<sup>1</sup>, Ю.С. Ландышев<sup>1</sup>, А.А. Григоренко<sup>1</sup>, С.И. Ткачева<sup>2</sup>, Л.И. Каленбет<sup>2</sup>, Н.Д. Гоборов<sup>1</sup>**

## **НАРУШЕНИЕ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**

*Амурская государственная медицинская академия<sup>1</sup>,  
675013, ул. Горького, 95, тел.: 8-(416)-52-68-28, e-mail: agma@amur.ru;  
Амурская областная клиническая больница<sup>2</sup>,  
675027, ул. Воронкова, 26, тел.: 8-(416)-42-92-49, г. Благовещенск*

Множественная миелома (ММ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей [5]. На фоне современной терапии продолжительность жизни больных ММ постоянно увеличивается [6, 7, 9]. В то же время успех в лечении этих пациентов часто определяется возможностями профилактики и лечения инфекционных осложнений, прежде всего со стороны бронхолегочной системы. Среди инфекционных осложнений ММ диагностируются острые бронхиты, пневмонии, постпневмонические абсцессы [2, 4, 11]. Лейкемические поражения дыхательной системы у больных ММ достаточно изучены. Склонность к возникновению респираторных инфекций объясняется выраженным вторичным иммунодефицитом (в первую очередь гипои иммуноглобулинемией), нейтропенией, проводимой химиотерапией, специфическими бронхолегочными проявлениями ММ — лимфоидной и плазмноклеточной инфильтрацией, парапротеинозом легких, амилоидозом, локализацией миеломных узлов в ребрах, ткани легких и бронхов [1, 3, 11].

Возникновению воспалительных осложнений бронхолегочной системы при ММ кроме вышеперечисленных факторов способствуют нарушения микроциркуляции и изменения реологических свойств крови [2, 3]. Для парапротеинемических гемобластозов характерно усиление агрегации эритроцитов и нарушение текучести крови в капиллярах [2, 3]. Однако до настоящего времени недостаточно изучены особенности нарушений эндобронхиальной микрогемоциркуляции у этих больных, несмотря на то, что система микрогемоциркуляции играет осново-

полагающую роль в развитии и прогрессировании воспалительного процесса в легких и бронхах.

*Целью* настоящего исследования явилось изучение особенностей эндобронхиальной микрогемоциркуляции у больных ММ на разных этапах опухолевой прогрессии и влияние на них проводимой цитостатической терапии.

### **Материалы и методы**

Обследованы 30 больных ММ, без сопутствующего пульмонологического заболевания и не злоупотреблявших курением, и 20 здоровых людей, аналогичных по полу и возрасту больным ММ (контрольная группа). Больные ММ были разделены на три группы в соответствии с классификацией В. Durie и S. Salmon (1975) [12]. В 1 группу включено 10 больных ММ в стадиях IA и IIA (средний возраст 56±4,6 г.), 2 группу составили 10 больных в стадии IIIA (средний возраст 58±6,5 г.) и 3 группу — 10 больных в стадии IIIB (с наличием хронической почечной недостаточности — ХПН) (средний возраст 57±6,6 г.).

Диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) проводилась с использованием фибробронхоскопа «Olympus» (Япония). Эндобронхиальная лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) проводилась на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-02 («ЛАЗМА», г. Москва). После визуального осмотра бронхиального дерева световодный зонд прибора с длиной волны лазерного излучения 0,63 мкм проводили через биопсийный канал фибробронхоскопа и под контролем зрения устанавливали на слизистой оболочке на 1,5 см дистальнее шпоры правого верхнедолевого бронха. Производили запись доплерограмм в течение 3 мин с помощью прикладной компьютерной программы (LDF версия 2.20.0 507 WL).

Оценивали показатели: параметр микрогемодициркуляции (ПМ); среднее квадратичное отклонение ПМ ( $\sigma$ ); коэффициент вариации (Kv); амплитуды колебаний в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном, дыхательном, кардиальном диапазонах, рассчитываемых с помощью непрерывного Вейвлет-преобразования [10].

### Результаты и обсуждение

У 50% больных ММ IIIA стадии (2 группа) и у 60% больных с ХПН (3 группа) при проведении ФБС диагностирован двусторонний диффузный атрофический эндобронхит (40% от общего количества больных ММ).

Эндобронхиальная биопсия выполнена всем больным 1 и 2 групп и 5 больным 3 группы. У больных 2 и 3 групп при гистологическом исследовании биоптатов определяли отек, атрофию слизистой оболочки бронхов, у части больных под базальной мембраной — лимфоцитарную и плазмоклеточную инфильтрацию разной степени выраженности. У больных 2 и 3 групп в некоторых сосудах микроциркуляторного русла отмечалось скопление белковых масс, выраженное в большей степени у пациентов с ХПН.

Эндобронхиальная ЛДФ проведена всем 30 больным ММ. Метод ЛДФ основан на зондировании ткани лазерным излучением и последующей обработке отраженного от ткани излучения в соответствии с доплеровским эффектом. Амплитуда сигнала формируется в результате отражения излучения от эритроцитов, движущихся с различной скоростью и по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венах и артериоловеноулярных анастомозах [8]. При ММ нарушение микрогемодициркуляции в легких и в слизистой бронхов обусловлено повышенной вязкостью крови и анемическим синдромом. Чтобы максимально снизить влияние анемии на показатели ПМ, у больных ММ 2 и 3 групп анемический синдром был купирован до проведения исследования. Уровень гемоглобина при проведении ЛДФ был не ниже 100 г/л, содержание эритроцитов — не ниже  $3 \times 10^{12}$ /л. Таким образом, попытались установить снижение скорости движения эритроцитов в микрососудах, что при ММ, в первую очередь, обусловлено синдромом повышенной вязкости крови. Показатель параметра микро-

Изучены особенности эндобронхиальной микрогемодициркуляции у больных множественной миеломой (ММ). Установлено, что показатели эндобронхиальной микрогемодициркуляции при ММ изменяются в процессе опухолевой прогрессии. Важными причинами нарушения микрогемодициркуляции являются повышенная вязкость крови и анемический синдром. После проведения цитостатического лечения показатели эндобронхиальной микрогемодициркуляции улучшаются, но полностью не нормализуются вследствие полиэтиологичности патологии микроциркуляторного русла. Нарушением микрогемодициркуляции у больных ММ обусловлены атрофические изменения слизистой бронхов. У 40% таких больных при проведении фибробронхоскопии диагностирован двусторонний диффузный атрофический бронхит.

*Ключевые слова:* микрогемодициркуляция, бронхи, множественные меланомы.

V.V. Voitsekhovskiy, U.S. Landishev, A.A. Grigorenko, S.I. Tkacheva, L.I. Kalenbet, N.D. Gonorov

### ENDOBONCHIAL MICROHEMOCIRCULATION DISORDERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

*Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk*

### Summary

Endobronchial microhemocirculation peculiarities in patients with multiple myeloma (MM) are studied. It is determined that indices of endobronchial microhemocirculation decrease greatly as MM progress. Important cause of microhemocirculation disorder is syndrome of heightened blood viscosity and anemic syndrome. After cytostatic treatment, indices of endobronchial microhemocirculation improve but they do not normalize completely because of multifactor disorder of microcirculative channel. Atrophic changes in mucous of bronchi are determined by disorder of microhemocirculation in patients with MM. Double-sided diffuse atrophic bronchitis was diagnosed after fiber-optic bronchoscopy in 40% of patients.

*Key words:* microhemocirculation, bronchi, multiple melanomas.

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей ЛДФ в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц и больных ММ

Показатели	Контроль (n=20)	1 группа (n=10)	2 группа (n=10)	3 группа (n=10)
ПМ, ПЕ	82,3±5,3	69,6±5	42,51±3,1***	17,85±2,2***
$\sigma$ , ПЕ	10,7±0,5	10±0,4	12,22±2,0	5,85±0,2***
Kv, %	13,8±1,2	12,6±1,1	26±3,0***	32,75±4,7***
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	3,7±0,2	2,5±0,13**	2,3±0,18***
Ан, ПЕ	3,2±0,7	2,9±0,5	2,7±0,26	2,0±0,16
Ам, ПЕ	3,6±0,8	3,4±0,5	5,4±0,8	2,77±0,2
Ад, ПЕ	3,7±0,5	3,7±0,4	4,4±0,5	2,63±0,16
Ас, ПЕ	3,4±0,4	3,2±0,3	2,5±0,13*	1,46±0,13***

*Примечания.* ПМ — параметр микрогемодициркуляции,  $\sigma$  — среднее квадратичное отклонение ПМ; Kv — коэффициент вариации, А — амплитуды колебаний: Аэ — в эндотелиальном, Ан — в нейрогенном, Ам — в миогенном, Ад — в дыхательном, Ас — в сердечном диапазонах; достоверность различий по сравнению с контролем: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

циркуляции (ПМ), характеризующий состояние перфузии тканей, достоверно уменьшался по мере прогрессирования ММ (табл. 1). Установлена достоверная обратная корреляционная связь между повышением уровня сывороточного парапротеина и снижением ПМ ( $r = -0,8$ ;  $p < 0,01$ ), между длительностью заболевания ММ и снижением ПМ ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ), между повышением уровня креатинина крови и снижением ПМ ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ). Значения среднего квадратичного отклонения ПМ, отражающего сохранность механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле, у больных 1 и 2 групп не имели достоверных различий по сравнению с контролем и уменьшались в 3 группе (табл. 1). Коэффициент вариации, характеризующий зависимость перфузии ткани от модуляции кровотока, повышался в процессе опухолевой прогрессии и во всех группах значительно превышал контроль (табл. 1).

Таблица 2

**ЛДФ-показатели в проксимальных отделах бронхов больных ММ с высоким исходным содержанием парапротеина в крови после достижения полной или частичной ремиссии заболевания (М±m)**

Показатели	Контроль (n=20)	До лечения (n=10)	После достижения полной или частичной ремиссии (n=10)
Пм, ПЕ	82,3±5,3	43,2±2,8 $p_1 < 0,001$	65,2±5,8 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,001$
$\sigma$ , ПЕ	10,7±0,5	11,4±1,8 $p_1 > 0,05$	8,7±0,7 $p_1 < 0,05; p_2 > 0,05$
Kv, %	13,8±1,2	27,2±3,8 $p_1 < 0,001$	18,7±1,5 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	2,35±0,17 $p_1 < 0,01$	2,9±0,2 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$
АН, ПЕ	3,2±0,4	2,7±0,24 $p_1 > 0,05$	2,9±0,38 $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$
Ам, ПЕ	3,6±0,8	3,42±0,25 $p_1 > 0,05$	3,4±0,3 $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$
Ад, ПЕ	3,7±0,5	4,4±0,6 $p_1 > 0,05$	3,8±0,5 $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$
Ас, ПЕ	3,4±0,4	2,3±0,26 $p_1 < 0,05$	3,15±0,2 $p_1 > 0,05; p_2 < 0,05$

*Примечания.* ПМ — параметр микрогемоциркуляции,  $\sigma$  — среднее квадратичное отклонение ПМ; Kv — коэффициент вариации, А — амплитуды колебаний: Аэ — в эндотелиальном, АН — в нейрогенном, Ам — в миогенном, Ад — в дыхательном, Ас — в сердечном диапазонах;  $p_1$  — достоверность различий по сравнению с контролем;  $p_2$  — достоверность различий между показателями ЛДФ до и после достижения ремиссии.

Диагностировано снижение колебаний в эндотелиальном диапазоне у больных 2 и 3 групп, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции и снижении выработки оксида азота у больных ММ на поздних этапах опухолевой прогрессии (табл. 1). Снижение эндотелиальных колебаний коррелировало со стадией заболевания ( $r = -0,72$ ;  $p < 0,01$ ), уровнем парапротеина ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ) и креатинина крови ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ). Можно предположить, что при ММ важными факторами развития эндотелиальной дисфункции являются парапротеинемия, диспротеинемия и уремическая интоксикация.

У больных ММ не выявлено достоверного изменения колебаний в нейрогенном (обусловленном симпатическими влияниями на гладкомышечные клетки артериол и артериоловеноулярных анастомозов), миогенном (характеризующем состояние мышечного тонуса прекапилляров), дыхательном (характеризующем отток крови в вены) диапазонах (табл. 1).

Амплитуды колебаний в сердечном диапазоне у больных ММ уменьшались в процессе опухолевой прогрессии, что свидетельствует о снижении притока артериальной крови в микроциркуляторное русло вследствие развития синдрома повышенной вязкости крови (табл. 1). По данным эндобронхиальной биопсии, у больных 3 группы белковые стазы выражены в большей степени, чем у больных 2 группы, поэтому при наличии ХПН зарегистрированы наименьшие показатели амплитуд колебаний в данном диапазоне. Выявлены обратные корреляционные связи между снижением колебаний в кардиальном диапазоне и уровнем парапротеина крови ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,01$ ), длительностью заболевания ММ ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем креатинина крови ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ).

Очевидно, что аналогичные нарушения микрогемоциркуляции имеют место и в легких. Так, у значительного количества больных ММ 2 и 3 групп при проведении рентгенологических методов исследования выявляется усиление и деформация легочного рисунка, что обусловлено застоем крови в мелких сосудах с развитием пневмосклероза, так как в связи с повышенной вязкостью плазмы замедляется кровоток в системе легочных капилляров.

Нарушение микрогемоциркуляции способствует ухудшению трофики тканей, развитию тканевой гипоксии, угнетению обмена веществ в клетках слизистой оболочки бронхов. Следствием этого являются атрофические изменения слизистой бронхов, диагностированные у 40% больных ММ при ФБС.

Изучалось влияние цитостатической терапии на показатели микрогемоциркуляции у больных ММ. В тех случаях, когда после проведения цитостатического лечения удавалось достичь полной или частичной ремиссии заболевания, больным ММ повторно проводили эндобронхиальную ЛДФ. У всех пациентов регистрировалось увеличение показателей ПМ, но ни в одном случае показатели ПМ полностью не нормализовались. Отмечалось улучшение амплитуд колебаний в эндотелиальном и сердечном диапазонах (табл. 2). Сохранение нарушений эндобронхиальной микрогемоциркуляции у больных ММ, после достижения полной или частичной ремиссии, объясняется многофакторностью нарушений функционирования микроциркуляторного русла. Кроме синдрома повышенной вязкости крови и анемии на снижение показателей микрогемоциркуляции оказывают влияние нарушения тромбоцитарного и плазменного гемостаза, состояние эндотелия сосудов, регуляция тканевого сосудистого тонуса, показатели рН крови и  $pO_2$ , гормональный фон и многие другие факторы [8]. У большинства больных ММ при достижении частичной ремиссии сохраняется минимальная продукция моноклонального иммуноглобулина.

### Выводы

Отмечена высокая информативность метода эндобронхиальной ЛДФ для выявления патологии микроциркуляторного русла бронхов у больных ММ. В процессе опухолевой прогрессии при ММ изменяются показатели эндобронхиальной микрогемоциркуляции. Важной причиной нарушения микрогемоциркуляции является повышенная вязкость крови и анемический синдром. При анализе ритмических составляющих колебаний кровотока у больных ММ на поздних этапах опухолевой прогрессии отмечено снижение амплитуд в эндотелиальном диапазоне, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции и снижении выработки оксида азота и в сердечном диапазоне. Данное является признаком снижения притока артериальной крови в микроциркуляторное русло вследствие развития синдрома повышенной вязкости крови. После проведения цитостатического лечения показатели микрогемоциркуляции улучшаются, но полностью не нормализуются вследствие полиэтиологичности патологии микроциркуляторного русла. Нарушением микрогемоциркуляции у больных ММ обусловлены атрофические изменения слизистой оболочки бронхов, диагностированные у 40% больных ММ при проведении фибробронхоскопии.

## Л и т е р а т у р а

1. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парпротеинемические гемобластозы: рук-во по гематологии [под ред. А.И. Воробьева]. - М., 2003. - Т.2. - С. 151-184.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. - СПб., 2004. - 446 с.
3. Войно-Ясенецкая О.В. Легочно-альвеолярный парпротеиноз у больных миеломной болезнью // Проблемы гематологии. - 1975. - №10. - С. 32-35.
4. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Есенин В.В. и др. Анализ результатов лечения больных множественной миеломой // Дальнев. мед. журнал. - 2007. - №1. - С. 47-50.
5. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома // Клиническая онкогематология [под ред. М.А. Волковой]. - М., 2007. - С. 847-871.
6. Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А. и др. Использование «Велкейда» при множественной миеломе // Тер. архив. - 2007. - №7. - С. 70-73.
7. Змачинский В.А., Усс А.Л., Миланович Н.Ф. и др. Лечение множественной миеломы: опыт Белорусского центра гематологии и трансплантации костного мозга // Гематология и трансфузиология. - 2005. - №6. - С. 45-48.
8. Крупаткин А.И., Сидоров А.И. Лазерная доплеровская флуориметрия микроциркуляции крови. - М.: Медицина, 2005. - 254 с.
9. Менделеева Л.П., Покровская Л.П. Миеломная болезнь // Программное лечение лейкозов [под ред. В.Г. Савченко]. - М., 2008. - Т. 1. - С. 343-399.
10. Ландышев Ю.С., Красавина Н.П., Кравец Е.С. Ткачева С.И., Каленбет Л.И., Ким Гын Ен. Российская

Федерация. Способ диагностики микроциркуляторных расстройств в слизистой оболочке бронхов у больных бронхиальной астмой // Патент №2281684; заявитель и патентообладатель АГМУ. - № 2005117772/14; заявл. 08. 06. 2005; опубл. 20. 08. 2006. Бюл. № 23.

11. Соколов А.Н., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Гематологические заболевания // Респираторная медицина: рук. для врачей [под ред. А.Г. Чучалина]. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Т.2. - С. 605-619.

12. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival // Cancer. - 1975. - Vol. 36, №3. - P. 842-854.

**Координаты для связи с авторами:** *Войцеховский Валерий Владимирович* — доцент кафедры госпитальной терапии АГМА, доктор мед.наук, тел.: 8-(4162)-49-54-97, e-mail: voiceh-67@mail.ru; *Ландышев Юрий Сергеевич* — засл. деятель науки РФ, академик РАЕН, профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии АГМА, тел.: 8-(4162)-42-94-19, e-mail: land8(@)mail.ru; *Григоренко Алексей Александрович* — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии АГМА, тел.: 8-(4162)-44-52-21; *Ткачева Светлана Ивановна* — канд. мед. наук, зав. бронхологическим кабинетом Амурской областной клинической больницы (АОКБ), тел.: 8-(4162)-42-93-98; *Каленбет Людмила Ивановна* — врач бронхологического кабинета АОКБ, тел.: 8-(4162)-42-93-98; *Гоборов Николай Дмитриевич* — ассистент кафедры госпитальной терапии АГМА, канд. мед. наук, тел.: 8-(4162)-44-18-02.



УДК 616 - 006.43/442 + 616 - 002.7

Г.А. Ермаков

## ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕМОБЛАСТОЗОВ У ДЕТЕЙ

*Амурская государственная медицинская академия,  
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8-(4162)-52-68-28, г. Благовещенск*

Инфекция — одно из наиболее частых осложнений при онкогематологической патологии у детей. Процент регистрируемых летальных исходов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями по причине развития инфекционных осложнений остается достаточно высоким [12, 19, 20, 29, 33, 34]. В большинстве случаев (до 87-90%) развитию инфекционного процесса предшествует цитостатическая терапия [2]. У пациентов с гемобластомами септические осложнения являются наиболее частой причиной летальных исходов, при этом нередко «входными воротами» инфекции служит длительно стоящий катетер центральной вены.

По данным исследований А.Ю. Сергеева (А.Ю. Сергеев и соавт., 2000 г.), гематогенно-диссеминированная инфекция занимает 3 место в структуре инфекций у детей. Риск катетерного инфицирования уменьшается пропорционально уменьшению частоты катетерных манипуляций, он зависит от факторов, связанных с тяжестью и характером заболевания у пациентов, выраженности иммунодепрессии, опыта практикующего врача и непосредственно от типа катетера [5].

Химиопрепараты, обладающие миелотоксическим эффектом, усугубляют восприимчивость больных к инфекциям, при применении современных более интен-