

# КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

[Ю. Н. Обголец<sup>1</sup>, Л. М. Куделя<sup>2,3</sup>, Л. Д. Сидорова<sup>3</sup>, Т. И. Поспелова<sup>3</sup>](#)

<sup>1</sup>ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск)

<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»  
(г. Новосибирск)

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава  
России (г. Новосибирск)

Проведено исследование бронхолегочной системы у 95-ти больных лимфомой Ходжкина. Выявлено, что до начала лечения уже имеются нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному, смешанному типам, связанные с наличием опухолевого субстрата. После химиолучевой терапии появляются рестриктивные и смешанные нарушения вентиляционной способности легких, которые, по-видимому, связаны с развитием пневмосклероза и эмфиземы легких, а у части больных с явлениями пневмонита.

*Ключевые слова:* лимфома Ходжкина, бронхолегочная система, спирография, бодиплетизмография, химиотерапия, лучевая терапия.

**Обголец Юлия Николаевна** — врач-гематолог ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», г. Новосибирск, e-mail: voshod-28@yandex.ru

**Куделя Любовь Михайловна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», заведующий отделением пульмонологии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru

**Сидорова Лидия Дмитриевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru

**Поспелова Татьяна Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: post\_gem@mail.ru

---

*Введение.* Лимфома Ходжкина (ЛХ) — наиболее часто возникающее злокачественное заболевание лимфоидной ткани. В России ежегодно регистрируется около 3,2 тыс. молодых пациентов обоего пола. ЛХ характеризуется чрезвычайным многообразием клинических симптомов, обусловленных чаще всего поражением лимфатических узлов [2]. В большинстве случаев (60–75 %) поражаются шейно-надключичные лимфатические узлы и в 55–60 % — медиастинальные [2]. Легкие являются одним из наиболее часто поражаемых органов при ЛХ, частота выявляемых специфических изменений составляет от 10 до 30 %.

При значительном массивном поражении медиастинальных лимфатических узлов, когда опухолевые массы имеют размер > 10 см (bulky disease), установлено появление не только кашля и одышки, но и неблагоприятное влияние опухолевого процесса на прогноз ЛХ [4]. Однако оптимизация и стандартизация химиолучевого лечения, широкое использование в клинической практике современных методов диагностики, таких как компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, позволили повысить 5-летнюю выживаемость до 70–90 %, а 20-летнюю безрецидивную выживаемость до 60 %. Следует отметить, что, несмотря на успехи химиолучевой терапии, лечение пациентов с ЛХ в связи с токсичностью химиопрепаратов и лучевой нагрузкой сопровождается возникновением побочных эффектов. Среди осложнений наиболее часто встречаются инфекционные, кардиососудистая патология, пневмониты, альвеолиты, легочная токсичность, патология желудочно-кишечной системы, вторые злокачественные новообразования [3, 4, 6, 7]. Одной из проблем, заслуживающих внимания, является токсичность комбинированного химиолучевого лечения для бронхолегочной системы, особенно у пациентов с вовлечением медиастинальных лимфатических узлов и/или легких [8], получающих высокие дозы облучения (32–36 Гр).

*Цель исследования:* изучение клинико-функциональных особенностей поражения бронхолегочной системы у больных ЛХ до лечения и в период полной клинико-гематологической ремиссии с использованием методов спирографии и бодиплетизмографии.

*Материал и методы.* Больные были обследованы дважды — до начала лечения и в период клинико-гематологической ремиссии через 1–2 года после лечения. Группу обследуемых составили 95 человек с ЛХ: 57 женщин (60 %) и 38 мужчин (40 %). Средний возраст обследуемых был равен  $34,2 \pm 13,06$  года. В анализируемой группе наибольшее число пациентов — 54 человека (51,5 %) — имели II стадию заболевания, тогда как у 51-го больного была III–IV стадия (48,5 %). По гистологическим вариантам ЛХ пациенты распределились следующим образом: смешанно-клеточный вариант регистрировался у большинства больных — 54 (57 %) пациента, вариант нодулярного склероза — у 33-х (35,3 %), лимфоидное преобладание — у 3-х (3 %), лимфоидное истощение — у 4-х (4,6 %), нодулярный вариант лимфоидного преобладания не был зарегистрирован ни у одного из пациентов. Диагноз заболевания ставился на основании данных гистологического исследования биоптата лимфатических узлов с иммуногистохимической верификацией опухоли. Всем больным ЛХ проводилась программная полихимиотерапия (6–8 курсов): для пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом использовалась полихимиотерапия по протоколу ABVD, состоящему из адриамицина, винбластина, дакарбазина, блеомицина, а для больных неблагоприятной прогностической группы — BEACOPP-standart, включающий: циклофосфан, адриамицин, этопозид, прокарбазин, винкристин, блеомицин, преднизолон, с последующей лучевой терапией (32–36 Гр) на зоны остаточных опухолевых масс и/или исходно больших массивов. Данные программы лечения включали препараты, обладающие пульмо-, кардио-, миело-, гепато-, миелотоксическими действиями [1, 3, 6].

Для выявления функциональных особенностей бронхолегочной системы были проведены спирография и бодиплетизмография. Функциональное исследование внешнего дыхания было выполнено на установке фирмы «Eger». При этом только методом спирографии до лечения было обследовано 28 пациентов, а 27-ми пациентам была проведена бодиплетизмография, включающая и спирометрическое исследование. У 50-ти больных, имеющих ремиссию в течение 1–2 лет после химиолучевого лечения, также была проведена бодиплетизмография. Первым этапом было проведение спирометрии с определением стандартных показателей. За нижнюю границу нормальных значений жизненной емкости легких (IVC), объема форсированного выдоха ( $FEV^1$ ) принимали значения, составляющие 80 % должной величины [5]. Были выделены типы нарушений вентиляционной функции легких: обструктивный, рестриктивный и смешанный. Для оценки остаточного объема (RV) и общей емкости легких (TLC), а также бронхиального сопротивления общего и специфического ( $R_{tot}$ , SR) проводилась бодиплетизмография.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартных программ Windows Office и Statistica 6.0. Проводился расчет среднеарифметических величин (M) и ошибки средней арифметической (m). Различие количественных показателей рассчитывалось по критерию Манна-Уитни, качественных — по критерию  $\chi^2$ , результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

*Результаты.* Изменения вентиляционной функции легких методом спирографии были выявлены у 27,2 % больных до лечения. Структура нарушений была следующая: обструкция была зарегистрирована лишь у 5-ти пациентов (9 %), имеющих в средостении bulky disease, при этом как уровень объема форсированного выдоха ( $FEV^1$ ), так и мгновенная объемная скорость на уровне средних бронхов ( $FEF_{50}$ ), соответствовали нарушениям легкой степени, составляя  $71,2 \pm 7,05$  и  $68,2 \pm 6,6$  % (табл. 1). Смешанные нарушения (обструктивно-рестриктивные) определялись у 18 % обследуемых (10 больных), при этом у большинства они соответствовали легкой степени, составляя: IVC  $72,1 \pm 4,4$  % и  $FEV^1$   $73,3 \pm 4,5$  % соответственно. Эти нарушения зарегистрированы у всех пациентов, имеющих поражение ткани легкого и увеличенные медиастинальные лимфатические узлы больше 6 см в диаметре, в том числе bulky disease, которая диагностирована также у 5-ти больных (9 %) в этой группе. Рестриктивных нарушений на данном этапе обследования больных не было зарегистрировано.

При исследовании вентиляционной функции легких методом бодиплетизмографии повышение общей емкости легких (TLC) отмечено у 63 % (17 больных), до начала курсов полихимиотерапии, составляя  $130,5 \pm 2,1$  %; уровень остаточного объема легких (RV) у них также был повышен до  $136,8 \pm 3,2$  % (табл. 1), было отмечено повышение бронхиального сопротивления как общего, так и специфического ( $R_{tot}$ , SR) у 40 и 44 % обследуемых до  $128,6 \pm 3,4$  и  $132,4 \pm 2,7$  %. Данные изменения связаны с возникновением компрессии дыхательных путей конгломератами лимфатических узлов, нарушением проходимости мелких дыхательных путей с ограничением воздушного потока, что привело к неполному легочному опорожнению, так как все эти пациенты имели значительный опухолевый субстрат в средостении. Снижение TLC, наблюдаемое у 18 % обследуемых (5 больных) с уровнем  $78,3 \pm 3,4$  %, было вызвано опухолевым поражением легочной ткани, при этом очаговое поражение легких встречалось у 7,4 % (2 человека), а инфильтративные изменения в 11,1 % случаев (3 человека).

Самой частой жалобой у больных ЛХ до начала лечения была слабость, которая регистрировалась у 72,7 % обследуемых до начала лечения и являлась следствием опухолевой интоксикации. Жалобы на симптомы интоксикационного характера предъявляли 65,1 % пациентов. Наличие кашля отмечали 18 больных (32 %),

у большинства пациентов это был приступообразный (24,2 %), сухой (22,7 %), умеренной силы (19,6 %) кашель. Одышка встречалась у 11-ти обследуемых пациентов (20 %). Указаний на кровохарканье не было зарегистрировано.

В период ремиссии заболевания, через 1–2 года после химиолучевой терапии, при проведении спирометрического исследования нарушения вентиляционной функции легких составляли 26 %. Обструктивных нарушений на данном этапе обследования больных не было зарегистрировано, тогда как до лечения, на этапе диагностики заболевания, они встречались у 9 % обследуемых (5 человек.) Смешанные нарушения легкой степени отмечены у 12 % обследуемых (6 человек), при этом уровни IVC и FEV<sup>1</sup>, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub> были ниже, чем у больных до лечения, составляя:  $66,2 \pm 7,2$ ;  $67,8 \pm 9,5$ ;  $68,4 \pm 9,7$ ;  $58,4 \pm 11$ ;  $55,8 \pm 11,6$  %, однако данные были недостоверны (табл. 1).

Выявленные изменения, по-видимому, связаны с развитием эмфиземы легких и парамедиастинального пневмофиброза, которые зарегистрированы по данным компьютерной томографии у всех 6-ти пациентов. Рестриктивные нарушения, которые до лечения не отмечались ни у одного из пациентов, встречались у 14 % обследуемых. Они были зарегистрированы у всех больных с явлениями пневмосклероза легких и склерозом клетчатки средостения, что, по-видимому, является следствием пульмотоксического действия химиотерапии и лучевой терапии.

При исследовании легочных объемов методом бодиплетизмографии повышение TLC отмечалось у 16 % обследуемых (8 пациентов), ее значения составили  $148,7 \pm 5,3$  %, у 18 % (9 больных) выявлено также повышение RV до  $154,3 \pm 2,5$  %, что, однако, было достоверно реже, чем в группе больных до лечения, где у 63 % обследуемых отмечалось повышение TLC и RV (табл. 1). Кроме того, отмечено повышение R tot, составляя  $142,2 \pm 2,4$  % и SR tot  $143,3 \pm 4,6$  % у 64 % пациентов.

Эти изменения обусловлены развитием гипервоздушности легочной ткани из-за появления признаков эмфиземы легких у 16 % обследуемых. Вместе с тем, пневмосклероз, выявленный нами у 64 % обследуемых при компьютерной томографии легких и вызывающий уменьшение растяжимости легочной ткани, а также наличие у 22 % пациентов плевро-пульмональных спаек, ограничивающих максимальные экскурсии лёгких, приводили к изменению структуры легочных объемов в сторону снижения общей емкости легких за счет уменьшения жизненной емкости легких. Снижение TLC наблюдалось у 64 % (32 обследуемых), она составила  $75,2 \pm 7,6$  %, что было достоверно ниже, чем в группе пациентов до лечения. На слабость жаловались только 28 % обследуемых (14 человек), что было в 2,2 раза реже, чем в группе больных до лечения, и, вероятнее всего, связано с развитием побочных эффектов, вызванных проведенным химиолучевым лечением. Жалобы на симптомы интоксикации отсутствовали, что полностью соответствует критериям ремиссии. У 14,5 % обследуемых выявлялся кашель, который также встречался в 2 раза реже, чем в группе больных до лечения (31,8 %). В большинстве случаев это был незначительной силы сухой, приступообразный кашель. Следует отметить, что 16 % пациентов (8 человек) беспокоила одышка при незначительной физической нагрузке, несмотря на полную клинико-гематологическую ремиссию.

*Заключение.* Изменения бронхолегочной системы были выявлены у большинства пациентов с ЛХ. На этапе диагностики они связаны с увеличенными медиастинальными лимфатическими узлами, опухолевым поражением ткани легких и сопровождаются изменением вентиляционной функции легких. Основные жалобы на данном этапе — интоксикационного характера (у 65 % пациентов), что связано с опухолевой прогрессией,

и лишь 32 % обследуемых имеют респираторные жалобы. В период клинико-гематологической ремиссии (после проведения химиолучевого лечения) у пациентов также выявляются изменения со стороны бронхолегочной системы в виде пневмосклероза (64 %), склероза клетчатки средостения (в 30 %) и эмфиземы легких (в 16 %), что приводит к развитию смешанных и рестриктивных нарушений вентиляционной способности легких. У данной группы больных отсутствуют жалобы, связанные с онкогематологическим процессом, однако у 14,5 % обследуемых сохраняются респираторные жалобы, связанные с развитием склеротических изменений в легких.

Таким образом, бронхолегочная система в силу своих анатомо-физиологических особенностей как на этапе диагностики, так и на этапе проведения полихимиотерапии и лучевой терапии, является уязвимой к токсическому воздействию лекарственных препаратов, лучевой терапии у больных ЛХ. Поэтому важным является проведение своевременных диагностических мероприятий (с обязательным использованием спирографии и/или бодиплетизмографии), которые позволят дифференцировать эти нарушения и назначить адекватное лечение, что снизит частоту и тяжесть поражения легких.

### *Список литературы*

1. Войцеховский В. В. Морфо-функциональное состояние бронхолегочной системы у больных множественной миеломой / В. В. Войцеховский, Ю. С. Ландышев, А. А. Григоренко // Пульмонология. — 2010. — № 4. — С. 49–53.
2. Волкова М. А. Клиническая онкогематология / М. А. Волкова. — М. : Медицина, 2007. — 1120 с.
3. Даниленко А. А. Изменения в легких у больных лимфомой Ходжкина после химиотерапии по схемам COPP, ABVD, BEACOPP и облучения средостения в суммарной очаговой дозе 20–30 Грей / А. А. Даниленко, С. В. Шахтарина, Н. В. Афанасова // Клин. онкогематология. — 2010. — № 4.
4. Демина Е. А. Лимфома Ходжкина : от Томаса Ходжкина до наших дней / Е. А. Демина // Клин. онкогематология. — 2008. — № 2. — С. 114–118.
5. Полянская М. А. Бодиплетизмография и исследование DLCO — методика проведения и интерпретация результатов / М. А. Полянская // Здоровье Украины. — 2008. — № 9/1. — С. 52–53.
6. Черняк Б. А. Лекарственно-индуцированные поражения легких / Б. А. Черняк, И. Н. Трофименко // Медицина неотложных состояний. — 2010. — № 4 (29).
7. Hodgson D. C. Late effects in the era of modern therapy for hodgkin lymphoma / D. C. Hodgson // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2011. — P. 323–9.
8. Yeoh K. W. Role of Radiotherapy in Modern Treatment of Hodgkin's Lymphoma / K. W. Yeoh, N. G. Mikhaeel // Adv. Hematol. — 2011. — Epub 2010 Oct 24.

# CLINICAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF BRONCHOPULMPNARY SYSTEM AT PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

*Y. N. Obgolds<sup>1</sup>, L. M. Kudelya<sup>2,3</sup>, L. D. Sidorova<sup>3</sup>, T. I. Pospelova<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*SBHE NR «City Clinical Hospital № 2» (c. Novosibirsk)*

<sup>2</sup>*SBHE NR «Novosibirsk State Regional Clinical Hospital» (c. Novosibirsk)*

<sup>3</sup>*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health (c. Novosibirsk)*

Research of bronchopulmonary system at 95 patients with Hodgkin's lymphoma is conducted. It is revealed that before the treatment there already are disturbances of ventilating function of lungs on the obstructive and admixed types, connected with availability of tumoral substrate. There are restrictive and admixed disturbances of ventilating ability of lungs after chemoradiotherapy which are apparently connected with development of pneumosclerosis and emphysema of lungs, and at some patients with pneumonitis phenomena.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, bronchopulmonary system, spirometry, Body plethysmography, chemotherapy, radial therapy.

---

## About authors:

**Obgolts Julia Nikolaevna** — hematologist at SBHE NR «City Clinical Hospital № 2», e-mail: voshod-28@yandex.ru

**Kudelia Lyubov Mikhailovna** — doctor of medical sciences, professor of inner diseases medical department at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, head of pulmonary department at SBHE NR «Novosibirsk State Regional Clinical Hospital», e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru

**Sidorova Lydia Dmitriyevna** — doctor of medical sciences, professor of inner diseases medical department at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru

**Pospelova Tatyana Ivanovna** — doctor of medical sciences, professor, head of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, e-mail: post\_gem@mail.ru

## List of the Literature:

1. Voitsekhovskiy V. V. Morphofunctional condition of bronchopulmonary system at patients with multiple myeloma / V. V. Voitsekhovskiy, Y. S. Landyshev, A. A. Grigorenko // Pulmonology. — 2010. — № 4. — P. 49-53.
2. Volkov M. A. Clinical haemato-oncology / M. A. Volkov. — M: Medicine, 2007. — 1120 P.

3. Danilenko A. A. Changes in lungs at patients with Hodzhkin's lymphoma after chemotherapy according to COPP, ABVD, BEACOPP schemes and mediastinum radiation in cooperative focal dose 20–30 Grey / A. A. Danilenko, S. V. Shakhtarina, N. V. Afanasova // Clin. haemato-oncology. — 2010. — № 4.
4. Dyomin E. A. Hodzhkin's lymphoma: from Thomas Hodzhkin up to now / E. A. Dyomin // Clin. haemato-oncology. — 2008. — № 2. — P. 114-118.
5. Polyansky M. A. Body plethysmography and the research DLCO — technique of carrying out and interpreting of the results / M. A. Polyanskaya // Health of Ukraine. — 2008. — № 9/1. — P. 52-53.
6. Chernyak B. A. The medicinal induced lesions of lungs / B. A. Chernyak, I. N. Trofimenko // Medicine of urgent conditions. — 2010. — № 4 (29).
7. Hodgson D. C. Late effects in the era of modern therapy for hodgkin lymphoma / D. C. Hodgson // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2011. — P. 323–9.
8. Yeoh K. W. Role of Radiotherapy in Modern Treatment of Hodgkin's Lymphoma / K. W. Yeoh, N. G. Mikhaeel // Adv. Hematol. — 2011. — Epub 2010 Oct 24.