

Ю.Н. Обголец, Т.И. Поспелова, Л.М. Куделя, Л.Д. Сидорова

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ
(Новосибирск)

Одной из важных проблем у больных лимфомой Ходжкина является поражение бронхолегочной системы, обусловленное как опухолевым воздействием, так и действием пульмотоксической химиолучевой терапии. До начала лечения в 38 % случаев выявляются нарушения вентилиционной функции по обструктивному типу, связанные с наличием опухолевого субстрата. После химиолучевой терапии появляются рестриктивные (у 14 % пациентов) и смешанные (в 12 % случаев) нарушения, которые обусловлены развитием пневмосклероза и эмфиземы.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, спирография, бодиплетизмография

COMPLEX ESTIMATION OF BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN PATIENTS WITH HODGKINS LYMPHOMA

Yu.N. Obgolts, T.I. Pospelova, L.M. Kudelya, L.D. Sidorova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

One of the important problems with patients with Hodgkin's lymphoma is lung injury, caused both by a tumor effect and the influence of chemoradiotherapy. Before the treatment an obstructive lung function pattern connected with tumor substrate has been revealed in 38 % of cases. After chemoradiotherapy the restrictive lung pattern was shown in 14 % of the patients and mixed lung pattern was seen in 12 % of the cases, which were caused by the development of pneumosclerosis and emphysema.

Key words: Hodgkin's lymphoma, spirometry, bodipletizimography

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — это злокачественная опухоль, первично возникающая в лимфатических узлах и распространяющаяся преимущественно по лимфатической системе путем лимфогенного метастазирования [1]. Диагностическим критерием лимфомы Ходжкина являются клетки Березовского — Рид — Штернберга. В России заболеваемость составляет 2,3 на 100 000 населения. Наиболее часто болеют молодые люди (до 30 — 35 лет). Этиология ЛХ неизвестна, однако вирус Эпштейна — Бара является главным претендентом на роль этиологического фактора. ЛХ характеризуется чрезвычайным многообразием клинических симптомов, обусловленных чаще всего поражением лимфатических узлов [1]. В большинстве случаев (60 — 75 %) поражаются шейно-надключичные узлы, в 55 — 60 % случаев — медиастинальные [1]. Это лимфатические узлы переднего средостения, а также паратрахеальной, бифуркационной, бронхопульмональных групп, т.е. лимфатические узлы среднего средостения [1]. При нарастании увеличения внутригрудных лимфатических узлов появляется сухой кашель, а при значительном массивном поражении медиастинальных лимфатических узлов, когда опухолевые массы более 10 см или медиастинально-торакальный индекс выше 0,33 (bulky disease), установлено неблагоприятное влияние опухолевого процесса на прогноз лимфомы Ходжкина. Компрессия бронха может привести к развитию гиповентиляции соответствующего участка легочной ткани, а в далеко зашедших стадиях — к развитию ателектаза [1]. Данные конгломераты вызывают боли в грудной клетке, сопро-

вождаются прорастанием в плевру, легочную ткань [8]. Частота выявляемых специфических изменений в ткани легкого достигает 20 — 30 %. Варианты поражения легких многообразны — от очаговых образований до долевых инфильтратов, полостных образований и тотального замещения паренхимы легкого клетками ЛХ [8]. Для установления диагноза ЛХ необходимо проведение единого плана обследования, который включает сбор анамнеза, осмотр больного, пальпацию лимфатических узлов, печени, селезенки, проведение лабораторных тестов, инструментального исследования. Однако для окончательной верификации диагноза обязательно гистологическое исследование биоптата опухолевой ткани с иммунофенотипированием на наличие специфических отличительных маркеров клеток Березовского — Штернберга и Ходжкина CD15 и CD30. При этом кроме лучевых методов исследования органов грудной клетки, позволяющих не только оценить состояние всех групп лимфатических узлов средостения, но и выявить распространение процесса на различные органы и анатомические структуры грудной клетки, необходимо диагностировать функциональные нарушения. С этой целью используют метод бодиплетизмографии, первым этапом проведения которого является спирометрия, вторым — определение легочных объемов, таких, как общая емкость легких и остаточный объем [4, 7]. Эти исследования целесообразно использовать перед началом лечения для оценки исходного функционального состояния легких, а также в динамике лечения, так как комбинированная терапия содержит химиопрепараты, обладающие пульмо-

токсическим действием [3], а лучевая терапия, используемая в качестве консолидации ремиссии, может вызвать развитие пневмонита, фиброза [5, 8], что значительно снижает дыхательную способность легких, ухудшая качество жизни пациентов.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинико-функционального состояния бронхолегочной системы у больных лимфомой Ходжкина до лечения и в период полной клинико-гематологической ремиссии с использованием методов спирографии и бодиплетизмографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу обследуемых составили 95 больных лимфомой Ходжкина (ЛХ): 57 женщин (60 %) и 38 мужчин (40 %). Средний возраст обследуемых — $34,2 \pm 13,06$ года. Больные были обследованы на диагностическом этапе (до начала лечения) и в период клинико-гематологической ремиссии через 1–2 года после лечения. В анализируемой группе наибольшее число пациентов — 54 человека (51,5 %) — имели II стадию заболевания, тогда как у 51 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 (35,3 %), лимфоидное преобладание — у 3 (3 %), лимфоидное истощение — у 4 (4,6 %). Диагноз заболевания ставился на основании данных гистологического исследования биоптата лимфатических узлов с иммуногистохимической и иммуноцитохимической 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 (36–40 Гр) на зоны остаточных опухолевых масс и/или исходно больших массивов [9].

Для оценки респираторной функции легких использовались спирография и бодиплетизмография. При этом только методом спирографии до лечения было обследовано 28 пациентов, тогда как 27 пациентам была проведена бодиплетизмография, включающая и спирометрическое исследование. У 50 больных, имеющих ремиссию в течение 1–2 лет после химиолучевого лечения, также была проведена бодиплетизмография. Обследование проводилось в утренние часы, натощак, после 15–20-минутного отдыха. Исследование проводили на фоне отмены всех медикаментов: препараты с адрено- и холинолитическим, бронхолитическим действием отменяли за 8 часов, антигистаминные препараты, производные теофиллина пролонгированного действия, кортикостероиды — за 48 часов до исследования. Курение и прием кофе были исключены, пациенты не подвергались нервным и физическим

нагрузкам накануне. Исследование проводилось в положении больного сидя, без наклона туловища вперед. В ходе исследования использовался носовой зажим (для предотвращения утечек воздуха). Первым этапом было проведение спирометрии с определением стандартных показателей. За нижнюю границу нормальных значений жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха (ОФВ¹) принимали значения, составляющие 80 % должной величины. Были выделены типы нарушений вентиляционной функции легких: обструктивный, рестриктивный и смешанный [7]. При проведении бодиплетизмографического метода пациент помещался внутрь измерительного устройства, которым является камера бодиплетизмографии. Проводились три технически удовлетворительные и воспроизводимые попытки. Измерение проводилось при закрытой камере и после некоторого времени пребывания пациента в ней, поскольку необходимо уравнивание давления внутри камеры и атмосферного давления. Вначале регистрировался дыхательный объем, полученный путем интеграции воздушного потока. В конце нормального выдоха дыхательные пути закрывались заслонкой на 2–3 секунды. В это время пациент осуществлял спокойные дыхательные движения с частотой менее одного дыхания в секунду. Одновременно с ротовым давлением осуществлялась регистрация давления внутри боди-камеры. Заключение об имеющихся нарушениях делали на основании изменения основных показателей.

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, количественных — по критерию χ^2 , результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

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 обследуемых (20 %). Указаний на кровохарканье не было зарегистрировано. Оценка вентиляционной функции легких методом спирографии выявила ее нарушение в группе пациентов до лечения у 56,3 % (31 пациент). Структура нарушений была следующая: обструктивные составили 38 % (21 больной), при этом уровень объема форсированного выдоха (ОФВ¹) соответствовал нарушениям легкой степени, составляя $71,2 \pm 7,05$ % (табл. 1). Следует отметить, что признаки дистальной обструкции дыхательных путей (изолированное снижение МОС₅₀ и МОС₇₅)

выявлялись у всех пациентов с увеличенными бронхопульмональными лимфатическими узлами, тогда как очевидная генерализованная обструкция была зарегистрирована лишь у 5 пациентов (9 %), имеющих в средостении bulky disease. Смешанные нарушения (обструктивно-рестриктивные) определялись у 18 % обследуемых (10 больных), при этом у большинства они соответствовали легкой степени, составляя: ЖЕЛ — $72 \pm 4,4$ %, ОФВ¹ — $75 \pm 4,5$ %. 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 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 отмечено у 63 % (17 больных), до начала курсов ПХТ, составляя $112,5 \pm 2,1$ %; уровень остаточного объема легких у них также был повышен до $127,8 \pm 13,2$ % (табл. 1). 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 общей емкости легких, наблюдаемое у 18 % обследуемых (5 больных) с уровнем $93,07 \pm 3,6$ %, так же, как и снижение остаточного объема легких ($86,9 \pm 3,7$ %), встречающееся у 14,8 % (4 человека), было вызвано опухолевым поражением легочной ткани, при этом очаговое поражение легких встречалось в 7,4 %

(2 человека), а инфильтративные изменения — в 11,1 % случаев (3 человека).

В период ремиссии заболевания, через один — два года после химиолучевой терапии, 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.

При исследовании спирометрических показателей нарушения вентиляционной функции легких встречались достоверно реже, чем до начала лечения, составляя 26 % (13 пациентов), тогда как до лечения этот показатель составлял 56,3 % (31 пациент) ($p < 0,05$). Обструктивных нарушений на данном этапе обследования больных не было зарегистрировано, тогда как до лечения на этапе диагностики заболевания они встречались у 38 % обследуемых (21 человек.) Смешанные нарушения легкой степени отмечены у 12 % обследуемых (6 человек), при этом уровни ЖЕЛ и ОФВ¹ были ниже, чем у больных до лечения: соответственно, $66,2 \pm 7,2$ % и $67,8 \pm 9,5$ % в период ремиссии, и $72 \pm 4,4$ % и $75 \pm 4,5$ % до лечения, однако данные были недостоверны (табл. 1). Выявленные изменения, по-видимому, связаны

Таблица 1
Структура вентиляционных нарушений легких у больных лимфомой Ходжкина до лечения и через 1 год после химиолучевой терапии, в период клинико-гематологической ремиссии

Показатель	Значения, %			Значения, %			p_{1-2}
		абс.	%		абс.	%	
Спирография нарушения:	До лечения ($n = 55$)			Через год КГР ($n = 50$)			
Обструктивные: ОФВ ¹ снижен	$71,2 \pm 7,05$	21	38	—	0	0	
Рестриктивные: ЖЕЛ снижена	—	0	0	$68,4 \pm 5,3$	7	14	$p < 0,05$
Смешанные:							
ЖЕЛ снижена	$72 \pm 4,4$	10	18	$66,2 \pm 7,2$	6	12	Н.д
ОФВ ¹ снижен	$75 \pm 4,5$	10	18	$67,8 \pm 9,5$	6	12	Н.д
Всего:		31	56,3		13	26	$p < 0,05$
Бодиплетизмография:	До лечения ($n = 27$)			Через год КГР ($n = 50$)			
Остаточный объем:							
снижен	$86,9 \pm 3,7$	4	14,8	$85,3 \pm 3,7$	20	40	$p < 0,05$
повышен	$127,8 \pm 13,2$	17	63	$140,8 \pm 7,5$	9	18	$p < 0,05$
Общая емкость легких:							
снижена	$93,07 \pm 3,6$	5	18,5	$89,2 \pm 7,6$	33	64	$p < 0,05$
повышена	$112,5 \pm 2,1$	17	63	$122 \pm 9,3$	8	16	$p < 0,05$
Всего:		23	85,2		40	80	

с развитием эмфиземы и парамедиастинального пневмофиброза, которые зарегистрированы по данным компьютерной томографии у всех 6 пациентов. Рестриктивные нарушения, которые до лечения не отмечались ни у одного из пациентов, встречались у 14 % обследуемых (7 больных). Они были зарегистрированы у всех больных с пневмосклерозом легких и склерозом клетчатки средостения, что, по-видимому, является следствием пульмотоксического действия химиотерапии и лучевой терапии.

При дополнительном исследовании легочных объемов методом бодиплетизмографии повышение общей емкости легких отмечалось у 16 % обследуемых (8 пациентов), ее значения составили $122 \pm 9,3$ у 18 % (9 больных). Выявлено также повышение остаточного объема легких до $140,8 \pm 7,5$ %, что, однако, было достоверно реже, чем в группе больных до лечения, где у 63 % обследуемых отмечалось повышение общей емкости легких и остаточного объема (табл. 1). Эти изменения обусловлены развитием гипервоздушности легочной ткани из-за появления признаков эмфиземы 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 пульмо-пульмональных спаек, ограничивающих максимальные экскурсии лёгких, приводили к изменению структуры легочных объемов в сторону снижения общей емкости легких за счет уменьшения жизненной емкости легких и остаточного объема. Так, снижение общей емкости легких наблюдалось у 64 % (33 обследуемых), она составила $89,2 \pm 7,6$ %. Снижение остаточного объема отмечено у 40 % (20 больных; $85,3 \pm 3,7$ %), что было достоверно чаще, чем в группе пациентов до лечения (18,5% и 14,8% соответственно). Данные изменения до начала химиолучевой терапии не встречены ни у одного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты комплексного исследования свидетельствуют о том, что у большинства пациентов с лимфомой Ходжкина имеются нарушения со стороны бронхолегочной системы. В момент постановки диагноза они связаны с увеличенными медиастинальными лимфатическими узлами и характеризуются нарушением вентиляционной функции легких. Основные жалобы на данном этапе — интоксикационного характера (у 65 % пациентов), что связано с опухолевой прогрессией, и лишь 32 % обследуемых имеют пульмонологические жалобы.

В период клинко-гематологической ремиссии (после проведения химиолучевого лечения) у пациен-

тов также выявляются нарушения со стороны бронхолегочной системы в виде пневмосклероза (64 %), склероза клетчатки средостения (30 %) и эмфиземы (16 %), что приводит к развитию смешанных и рестриктивных нарушений. У данной группы больных отсутствуют жалобы, связанные с онкогематологическим процессом, однако у 14,5 % обследуемых сохраняются пульмонологические жалобы, связанные с развитием склеротических изменений в легких.

Таким образом, комплексное изучение бронхолегочной системы при лимфоме Ходжкина показывает высокую частоту различных ее поражений на всех этапах терапии, что диктует необходимость включения функционального исследования бронхолегочной системы методами спирографии и/или бодиплетизмографии, позволяющими более точно выявить нарушения вентиляционной функции легких и своевременно провести коррекцию выявленных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. — М.: Медицина, 2007. — 1120 с.
2. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Афанасова Н.В. Изменения в легких у больных лимфомой Ходжкина после химиотерапии по схемам COPP, ABVD, BEACOPP и облучения средостения в суммарной очаговой дозе 20—30 Грей // Клиническая онкогематология. — 2010. — № 4.
3. Поздние осложнения терапии больных ЛХ / Е.А. Демина, И.В. Пылова, Р.Г. Шмаков, Е.Е. Перилова // Современная онкология. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 36—42.
4. Полянская М.А. Бодиплетизмография и исследование DLCO — методика проведения и интерпретация результатов // Здоровье Украины. — 2008. — № 9 (1). — С. 52—53.
5. Столбовой А.В. Радиотерапевтические компоненты при лимфомах (клинико-патогенетические и методические особенности) // Гематология и трансфузиология. — 2011. — № 3. — С. 27—35.
6. Черняк Б.А., Трофименко И.Н. Лекарственно-индуцированные поражения легких // Медицина неотложных состояний. — 2010. — № 4 (29).
7. Чучалин А.Г. Пульмонология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 320 с.
8. Hodgson D.C. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin's lymphoma // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2011. — P. 323—329.
9. Yeoh K.W., Mikhaeel N.G. Role of radiotherapy in modern treatment of Hodgkin's lymphoma // Adv. Hematol. — 2011. — Vol. 258797.

Сведения об авторах

Обгольц Юлия Николаевна — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: 8 (913) 936-48-67; e-mail: voshod-28@yandex.ru)

Поспелова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: post_gem@mail.ru)

Куделя Любовь Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: post_gem@mail.ru)

Сидорова Лидия Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: post_gem@mail.ru)