Н.В. Скворцова¹, В.Д. Коптев², Т.И. Поспелова¹**МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**¹ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)²Новосибирский государственный университет (Новосибирск)

Обследовано 40 пациентов с различными стадиями лимфомы Ходжкина (ЛХ). Пациентам произведено ультразвуковое исследование сосудистой стенки плечевой артерии, с целью описания морфометрических показателей и оценки функции эндотелия в начале заболевания и после проведения полихимиотерапии и достижения клинико-гематологической ремиссии. Проведение морфометрических исследований и оценка функциональных проб при ультразвуковом исследовании плечевой артерии показало, что уже на начальном этапе развития ЛХ имеет место гипертрофическое ремоделирование ее стенки, нарушение функционального состояния эндотелия, а также уменьшение чувствительности гладкомышечных стенок артерии к нитратам. Отмечено также наличие сильной прямой корреляционной взаимосвязи ($r = 0,74$, $p < 0,05$) между морфометрическими (ТИМ, индекс Керногана) и функциональными (ЭЗВД, ЭНВД) величинами. После проведения ПХТ и достижения КГР у больных ЛХ I–II стадии происходит практически полная нормализация морфометрических и функциональных показателей, тогда как у пациентов ЛХ III–IV стадии, несмотря на достоверное улучшение, полной нормализации исследуемых параметров не происходит.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, полихимиотерапия, сосудистая стенка, ультразвуковое исследование

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF PERIPHERAL ARTERIES IN PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA AT DIFFERENT STAGESN.V. Skvortsova¹, V.D. Koptev², T.I. Pospelova¹¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk²Novosibirsk State University, Novosibirsk

40 patients with various stages of a lymphoma of Hodgkin (LH) are surveyed. Ultrasonic research of a vascular wall of a humeral artery, for the purpose of the description morphometrical indicators and a function estimation endothelium in the beginning of disease and after polychemotherapy (PCT) and achievement carrying out remissions was made to patients. Carrying out morphometrical researches and an estimation of functional tests at ultrasonic research of a humeral artery has shown that already at the initial stage of development LH infringement of a functional condition endothelium, and also sensitivity reduction of smooth muscle artery walls to nitrates takes place. Presence of strong direct correlation interrelation ($r = 0,74$, $p < 0,05$) between morphometrical (TIM, an index of Kernogana) and functional (EZVD, ENVD) sizes isn't also. After carrying out PCT and achievement remissions patients LH I–II of a stage have almost full normalization of morphometrical and functional indicators whereas at patients with LH III–IV stage, despite the authentic improvement, full normalization of investigated parameters doesn't occur.

Key words: lymphoma of Hodgkin, vascular wall, polychemotherapy, ultrasonic research

В структуре гемобластозов в последнее десятилетие наибольший удельный вес приходится на лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ), частота которых продолжает неуклонно возрастать. Основным методом лечения, позволившим значительно улучшить прогноз при этих заболеваниях, является полихимиотерапия (ПХТ) [5].

В настоящее время хорошо известны отрицательные эффекты введения цитостатических средств на многие органы и системы опухоленосителя [5]. Метаболические и структурные изменения нормальных тканей, возникающие в условиях опухолевого эндотоксикоза и экзогенного токсикоза за счет вводимых цитостатических средств, вызывают серьезные осложнения на этапе индукции и консолидации ремиссии. К сожалению, отсутствие строгой селективности цитостатических препаратов определяет их токсическое действие на нормальные, быстро пролиферирующие ткани организма, в том числе эндотелий сосудов [5].

Прижизненное исследование морфофункциональных свойств крупных сосудов всегда представляло собой большие трудности, связанные с отсутствием *in vivo* возможности неинвазивного определения таких сосудистых показателей, как толщина стенки, диаметр и скорость кровотока в различные фазы сердечного цикла. Современные технологии ультразвукового исследования (УЗИ) существенно расширили возможности диагностики поражения периферических сосудов, предоставив специалистам неинвазивный, доступный, точный и легко повторяемый в динамике метод исследования [2, 9].

На практике и в большинстве научных работ сосудистые изменения исследуются на стадии образования атеросклеротических бляшек, деформирующих и стенозирующих просвет сосуда, что относится к поздней стадии поражения. Изучение сосудистых изменений на ранней стадии относится в основном к артериальной гипертензии, сахарному

диабету. Остается недостаточно изученным характер поражения периферических сосудов при гемобластозах.

УЗИ в современной онкогематологии применяется достаточно широко и повсеместно, однако область применения, как правило, ограничена исследованием ряда органов (печень, селезенка, поджелудочная железа, почки и надпочечники, лимфатические узлы) в В-режиме [2, 4, 9]. Встречаются лишь отдельные упоминания о поражении сосудов (главным образом печени, селезенки, почек) в виде повышения эхогенности и утолщения стенки сосуда или о сдавлении сосуда извне увеличенными отдельными ЛУ или пакетами ЛУ [3, 6].

Возможности использования ультразвукового исследования в комплексном изучении ранних функциональных сосудистых изменений у больных гемобластозами только начинают разрабатываться и являются практически значимыми. Выявленные нарушения периферических сосудов и внутрисердечной гемодинамики у больных гемобластозами нацелены на своевременную оценку и диагностику этих изменений, что определяет возможность коррекции лечения для предупреждения осложнений. Вышеизложенные факты определили цели нашего исследования.

Целью данного исследования являлось описание морфометрических показателей стенки плечевой артерии, оценка функции эндотелия у больных с различными стадиями ЛХ в начале заболевания и после проведения ПХТ и достижения клинико-гематологической ремиссии (КГР).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 пациентов с лимфомой Ходжкина. Среди них: 13 больных имели I и II стадии заболевания (1 группа), а 27 — III и IV стадии (2 группа). Средний возраст в 1-ой группе составил $36,6 \pm 0,6$ лет, во 2-ой — $33,4 \pm 0,6$ года. Все больные осмотрены в дебюте заболевания до начала ПХТ, и после ее проведения. Для достижения полной КГР в обеих подгруппах потребовалось проведение 6–8 курсов ПХТ. Полная КГР в 1-ой группе была достигнута у 11 пациентов из 13 (84,6 %), тогда как во 2-ой у 20 из 27 (74,1 %). Наиболее благоприятный прогноз отмечен у больных в возрасте до 30 лет, имеющих I–II стадии заболевания.

Для достижения поставленной цели нами произведено ультразвуковое исследование сосудистой стенки плечевой артерии (ПЛА), которое было выполнено на аппарате «LOGIC 400» (США) с использованием ультразвукового сосудистого линейного датчика высокого разрешения (7,5 мГц).

В качестве «эталонного» сосуда нами использована плечевая артерия как наиболее легко визуализируемая. Состояние кровотока в ПЛА является отражением общих закономерностей кровотока в других периферических артерий организма [7, 11].

Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в плечевой артерии производили по стандартизированной методике [13].

Модифицированный индекс Керногана рассчитывался путем деления величины ТИМ на диаметр плечевой артерии в миллиметрах (мм) [1].

Для исследования функции эндотелия нами применялся наиболее распространенный в научных и практических исследованиях метод D.S. Celermajer et al. (1992 [12] в модификации О.В. Ивановой (1997) [8]) с использованием потокзависимой вазодилатации (flow-mediated vasodilatation — FMD) в условиях реактивной гиперемии плечевой артерии при изучении (ЭЗВД), а при определении эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) — после сублингвального приема нитроглицерина. Дилатацию оценивали по изменению диаметра артерий с помощью ультразвука.

Сначала пациент находится в положении лежа при температуре воздуха $+22$ °С в течение 15 минут. Далее больному при помощи датчика определяли в продольном сечении на 2–5 см выше локтевого сгиба базовый диаметр плечевой артерии как расстояние между передней и задней стенкам артерии на границе интима сосуда/поток.

Затем больному проводили последовательно 2 функциональные пробы: 1-я — с реактивной гиперемией (определение ЭЗВД), 2-я — с нитроглицерином (определение ЭНВД).

Пациенту выше участка измерения (зоны локализации) на плечо накладывали манжетку от сфигмоманометра (на верхнюю треть плеча) и создавали давление в 200 мм рт.ст. (т.е. примерно на 50 мм рт.ст. выше исходного систолического АД). После 5 мин компрессии воздух из манжетки выпускали. Быстрая декомпрессия приводила к увеличению кровотока и, следовательно, к изменению диаметра плечевой артерии. Измерение диаметра проводили через 80–90 сек.

Реакцией на усиление кровотока вследствие реактивной гиперемии является ЭЗВД, которая рассчитывалась по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = (d \text{ ПА пр} - d \text{ ПА исх.} / d \text{ ПА исх.}) \times 100 \%$$
 где $d \text{ ПА пр}$ — диаметр плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией (мм), $d \text{ ПА исх.}$ — исходный диаметр плечевой артерии в покое.

Через 15 мин после восстановления исходного диаметра плечевой артерии и скорости кровотока больной принимал сублингвально 0,5 г нитроглицерина (НГ). В дальнейшем оценка вышеперечисленных параметров проводилась через 120 сек.

ЭНВД определяли как реакцию плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием нитроглицерина.

Расчет ЭНВД производился по следующей формуле:

$$\text{ЭНВД} = (d \text{ ПА нг} - d \text{ ПА исх.} / d \text{ ПА исх.}) \times 100 \%$$
 где $d \text{ ПА нг}$ — диаметр плечевой артерии после приема нитроглицерина (мм), $d \text{ ПА исх.}$ — исходный диаметр плечевой артерии в покое.

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,

приводящей к снижению показателей сердечного выброса и нарушению периферического артериального кровотока вследствие патологии периферических сосудов.

Компьютерная обработка материала проведена с использованием программы Statistica 8.0" for Windows [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Параметры морфометрии в дебюте заболевания, до начала ПХТ, представлены в таблице 1.

Уже в дебюте заболевания у больных обеих групп отмечено утолщение стенки ПЛА: ТИМ в 1-й группе достигло величины $0,51 \pm 0,02$ мм (утолщение на 15,9 %) ($p < 0,01$), во 2-й — до $0,56 \pm 0,02$ мм (утолщение на 25,1 %) ($p < 0,05$) при $0,44 \pm 0,02$ мм в группе контроля. При этом, одновременно, происходило уменьшение внутреннего диаметра ПЛА у больных лимфомой Ходжкина I – II стадии (1-я группа) до $5,0 \pm 0,03$ мм ($p < 0,01$), а у больных лимфомой Ходжкина III – IV стадии до $4,7 \pm 0,05$ мм ($p < 0,05$) при диаметре $5,3 \pm 0,02$ мм в контрольной группе. Модифицированный индекс Керногана (ТИМ/Д артерии) также имел сильную прямую корреляцию ($r = 0,73$) со стадией заболевания, составляя $0,10 \pm 0,001$ у пациентов I – II ($p < 0,01$) и $0,13 \pm 0,002$ при III – IV стадии заболевания ($p < 0,05$), тогда как в группе контроля всего $0,08 \pm 0,005$.

В обеих исследуемых группах внешний диаметр ПЛА оставался неизменным. Таким образом, было установлено, что имевшиеся морфологические (или морфометрические) изменения соот-

ветствуют гипертрофическому ремоделированию ПЛА.

После проведения курсов ПХТ и достижения КГР повторно исследованы морфометрические показатели ПЛА, что отражено в таблице 2.

После проведения нескольких курсов ПХТ и достижения КГР показатели морфометрии ПЛА значительно улучшились. Это подтверждалось достоверным уменьшением ТИМ в 1-й группе до $0,45 \pm 0,02$ мм и увеличением внутреннего диаметра ПЛА до $5,2 \pm 0,03$ мм, что практически, как и индекс Керногана ($0,09 \pm 0,001$) не отличалось от параметров контрольной группы. Во 2-й группе (больные ЛХ III – IV стадии) полной нормализации морфометрических параметров не наступило, однако, отмечено достоверное их улучшение по сравнению с исходными величинами: ТИМ уменьшилась до $0,52 \pm 0,01$ мм (в дебюте заболевания ТИМ — $0,56 \pm 0,02$ мм) т.е. превышало контрольные параметры всего на 18,2 % вместо 25,1 % исходно ($p < 0,05$). Индекс Керногана составлял всего $0,10 \pm 0,003$ на этапе КГР у больных лимфомой Ходжкина III – IV стадии, тогда как исходно имел значение $0,13 \pm 0,002$ ($p < 0,05$). Таким образом, полной нормализации морфометрических показателей у больных Лимфомой Ходжкина III – IV группы после достижения КГР не происходило, хотя достоверно выявлено значительное улучшение по сравнению с исходными морфометрическими показателями.

Функциональная оценка состояния ПЛА произведена исходно, и после достижения КГР с использованием пробы с РГ (исследование ЭЗВД) и сублингвального приема нитроглицерина (исследование ЭНВД), что отражено в таблице 3.

Таблица 1
Индекс Керногана (интегральный морфометрический показатель плечевой артерии) у первичных больных лимфомой Ходжкина

Стадия заболевания		ТИМ (мм)	Д ПЛА (мм)	Модифицированный индекс Керногана
I–II n = 13	1	$0,51 \pm 0,02$ $p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$	$5,0 \pm 0,03$ $p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$	$0,10 \pm 0,001$ $p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$
III–IV n = 27	2	$0,56 \pm 0,02$ $p_{2-3} < 0,05$	$4,7 \pm 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$0,13 \pm 0,002$ $p_{2-3} < 0,05$
Контроль n = 45	3	$0,44 \pm 0,02$	$5,3 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,005$

Таблица 2
Индекс Керногана (интегральный морфометрический показатель плечевой артерии) у повторных больных лимфомой Ходжкина

Стадия заболевания		ТИМ (мм)	Д ПЛА (мм)	Модифицированный индекс Керногана
I–II n = 13	1	$0,45 \pm 0,02$ $p_{1-2} < 0,05$ p_{1-3} н.д.	$5,2 \pm 0,03$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$	$0,09 \pm 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
III–IV n = 27	2	$0,52 \pm 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$	$5,1 \pm 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$	$0,10 \pm 0,003$ $p_{2-3} < 0,05$
Контроль n = 45	3	$0,44 \pm 0,02$	$5,3 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,005$

Состояние ЭЗВД у первичных больных ЛХ исходно и после достижения КГР

Стадия заболевания		ЭЗВД (%) исходно	ЭЗВД (%) после ПХТ	ЭНВД (%) исходно	ЭНВД (%) после ПХТ
I-II n = 13	1	8,20 ± 0,35 <i>p</i> ₁₋₂ < 0,05 <i>p</i> ₁₋₃ < 0,05	12,12 ± 0,65 <i>p</i> ₁₋₂ < 0,01 <i>p</i> ₁₋₃ н.д.	17,40 ± 1,35 <i>p</i> ₁₋₂ < 0,01 <i>p</i> ₁₋₃ < 0,05	23,27 ± 1,47 <i>p</i> ₁₋₂ < 0,01 <i>p</i> ₁₋₃ н.д.
III-IV n = 27	2	7,23 ± 0,27 <i>p</i> ₂₋₃ < 0,05	10,39 ± 0,53 <i>p</i> ₂₋₃ < 0,05	14,26 ± 0,73 <i>p</i> ₂₋₃ < 0,05	17,84 ± 1,17 <i>p</i> ₂₋₃ < 0,05
Контроль n = 45	3	12,26 ± 0,5	12,26 ± 0,5	23,58 ± 1,64	23,58 ± 1,64

При исследовании состояния вазодилатации у больных лимфомой Ходжкина в дебюте заболевания до начала высокодозной агрессивной ПХТ достоверно отмечено снижение как ЭЗВД, так и ЭНВД в обеих группах больных ЛХ. В 1-й группе (пациенты I – II стадии заболевания) ЭЗВД и ЭНВД составляли 8,20 ± 0,35 % и 17,40 ± 1,35 %, во 2-й группе – 7,23 ± 0,27 % и 14,26 ± 0,73 % при 12,26 ± 0,5 % и 23,58 ± 1,64 % в группе контроля соответственно (*p* < 0,05).

После проведения ПХТ и достижения КГР как ЭЗВД, так и ЭНВД составляли 12,12 ± 0,65 % и 23,27 ± 1,47 % в 1-й группе и 10,39 ± 0,53 % и 17,84 ± 1,17 % во 2-й группе при 12,26 ± 0,5 % и 23,58 ± 1,64 % в контроле соответственно (*p* < 0,05). При этом среди пациентов, включенных в 1-ю группу, после проведения ПХТ отмечалось нормальное состояние как ЭЗВД, так и ЭНВД, тогда как во 2-й группе (больные лимфомой Ходжкина III – IV стадии), несмотря на достоверное (*p* < 0,05) улучшение, величины как ЭЗВД, так и ЭНВД не достигали нормативных величин, что было расценено как сохраненная ЭД.

Разница между величинами ЭЗВД (более 2 %) исходно и на этапе КГР свидетельствует об улучшении функции эндотелия и эффективности ее коррекции.

При рассмотрении данного параметра в 1-й группе (лимфома Ходжкина I – II стадии) разница ЭЗВД исходно и после ПХТ составила 3,92 % при 3,16 % во 2-й группе (лимфома Ходжкина III – IV стадии) (*p* < 0,05).

Разница между величинами ЭНВД (более 4,5 %) исходно и на этапе КГР свидетельствует о функции чувствительности гладкомышечных клеток эндотелия к нитратам.

При исследовании ЭНВД в 1-й группе разница ЭНВД исходно и ЭНВД после ПХТ в 1-й группе составляла 5,87 %, а во 2-й группе разница – 3,58 % (*p* < 0,05). Таким образом, после проведения ПХТ во 2-й группе (пациенты с лимфомой Ходжкина III – IV стадии) не происходит клинически значимого улучшения функции чувствительности гладкомышечных клеток эндотелия к нитратам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, как при проведении морфометрических исследований, так и при оценке функ-

циональных проб при проведении ультразвукового исследования плечевой артерии отмечено, что уже на начальном этапе развития ЛХ имеет место гипертрофическое ремоделирование ее стенки, изменение функционального состояния эндотелия и нарушение чувствительности гладкомышечных стенок артерии к нитратам.

При этом имеет место сильная прямая корреляция (*r* = 0,74, *p* < 0,05) корреляция между морфометрическими (ТИМ, индекс Керногана) и функциональными (ЭЗВД, ЭНВД) величинами.

После проведения ПХТ и достижения КГР у больных ЛХ I – II стадии происходит практически полная нормализация морфометрических и функциональных показателей, тогда как у пациентов ЛХ III – IV стадии, несмотря на достоверное улучшение, полной нормализации исследуемых параметров не происходит. Причем, если улучшение ЭЗВД в обеих группах расценено нами как клинически значимое (т.е. разница ЭЗВД после пробы и исходно составляло более 2 %), то изменение ЭНВД во 2-й группе после проведения лечения клинически значимым не являлось (т.к. разница ЭНВД после пробы с нитроглицерином и исходно составляла менее 4,5 %).

При проведении пробы с ЭНВД, полученные нами в контрольной группе количественные характеристики, также полностью согласовывались с литературными данными, которые свидетельствовали, что если величина ЭНВД составляет 19 % и более (Sorensen K.E., Celenmajer D.S., Spiegelhalter D.J. et al., 1995), то ЭНВД находится в пределах нормы. Тогда как меньшая величина ЭНВД или вазоконстрикция считается патологической реакцией (Балахонова Т.А., 2002). Также было отмечено, что прирост ЭНВД в ответ на проведенное лечение более чем на 4,5 % может рассматриваться как достоверный критерий улучшения функции эндотелия у конкретного больного, что полностью согласуется с данными литературы (Sorensen K.E., Celenmajer D.S., Spiegelhalter D.J. et al., 1995).

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева С.А. Возрастные особенности и морфофункциональные преобразования артерий малого круга кровообращения при геморрагической гипотензии и в отдаленный период после

кровопотери : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень, 2008.

2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Ультразвуковая диагностика в гематологической практике. — Санкт-Петербург, 1997. — 178 с.

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

4. Бессмельцев С.С. Ультразвуковое исследование печени, селезенки и лимфатических узлов у больных хроническим лимфо- и миелолейкозом // Sonoace International. — 2000. — Вып. 6. — С. 15—21.

5. Клиническая онкогематология : руководство для врачей ; под ред. М.А. Волковой. — М. : Медицина, 2001. — С. 364—365.

6. Мазурок Л.А. Клинико-иммунологические особенности неходжкинских лимфом с первичным поражением средостения : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.

7. Растяжимость аорты при артериальной гипертензии / А.И. Мартынов [и др.] // Кардиология. — 2001. — № 2. — С. 59—65.

8. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения / О.В. Иванова [и др.] // Кардиология. — 1997. — № 7. — С. 41—45.

9. Ультразвуковая диагностика поражения забрюшинных и абдоминальных лимфатических узлов при лимфогранулематозе / А.Ф. Цыб [и др.] // Мед. радиол. — 1986. — № 7. — С. 39—45.

10. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. — М., 2007. — 512 с.

11. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance / Н. Tanaka [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 1270—1275.

12. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.] // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111—1115.

13. Salonen R., Salonen J.T. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in Eastern Finnish men // Journal of Internal Medicine. — 1991. — Vol. 229. — P. 225—231.

Сведения об авторах

Скворцова Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ГОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития (630048, г. Новосибирск, ул. Сиб-Гвардейцев? д. 27-72. р.т. 383-279-94-06, д.т.314-78-44, моб.: 8905-955-59-91, E-mail: nata_sk78@mail.ru)

Поспелова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ Минздравсоцразвития

Коптев Владимир Дмитриевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фундаментальной медицины медицинского факультета Новосибирского Государственного университета