

# Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническими лейкозами: результаты ретроспективного исследования

Профессор Х.Х. Ганцева, к.м.н. А.М. Явгильдина, Л.Д. Садретдинова

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

## РЕЗЮМЕ

Проведен ретроспективный анализ показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с хроническими лейкозами (ХЛ) на базе гематологического центра г. Уфы (Республика Башкортостан).

**Цель исследования:** оценка функциональных изменений ССС при ХЛ для выявления характерных нарушений, требующих проведения превентивной терапии для снижения риска прогрессирования заболевания.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 86 пациентов (20 человек — контрольная группа, 34 пациента с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и 32 пациента с хроническим миелолейкозом (ХМЛ)). Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 60 лет, установленный диагноз ХЛ. Из исследования исключались клинически нестабильные пациенты с сопутствующими заболеваниями. У всех пациентов был оценен клинический статус, проведены инструментальные методы диагностики (электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ), эхокардиография (Эхо-КГ)), проведена оценка вариабельности ритма сердца и вегетативного тонуса.

**Результаты исследования:** основными клиническими симптомами при поступлении были общая интоксикация и похудание. Со стороны ССС наиболее частыми жалобами были боли в области сердца различной длительности, интенсивности и характера, одышка при физической нагрузке и сердцебиение. По данным ЭКГ чаще всего регистрировались синусовая тахикардия, признаки гипертрофии левого желудочка и блокада ножек пучка Гиса. ХМ было более информативным в выявлении признаков поражения ССС, чем ЭКГ. Исходные показатели вариабельности ритма сердца у пациентов с гемобластозами снижены в обеих группах. По данным Эхо-КГ выявлены признаки увеличения размеров и объемов левого желудочка, снижение сократительной способности и его дилатация. У пациентов с ХЛЛ преобладала симпатикотония, с ХМЛ — эутония.

**Заключение:** ХЛ, имея системный характер, влияют на функциональное состояние ССС. Многокомпонентная терапия ХЛ обуславливает появление у значительной части пациентов побочных эффектов, в т. ч. кардиотоксических, в связи с чем важно совместное ведение пациентов гематологом и терапевтом.

**Ключевые слова:** гемобластозы, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, сердечно-сосудистая система, вариабельность сердечного ритма, функциональные методы исследования, нарушения ритма сердца.

**Для цитирования:** Ганцева Х.Х., Явгильдина А.М., Садретдинова Л.Д. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническими лейкозами: результаты ретроспективного исследования. РМЖ. 2020;3:44–47.

## ABSTRACT

Functional state of the cardiovascular system in patients with chronic leukemia: retrospective study results

Kh.Kh. Gantseva, A.M. Yavgildina, L.D. Sadretdinova

Bashkir State Medical University, Ufa

A retrospective analysis of the cardiovascular system (CVS) functional state in patients with chronic leukemia (CL) was conducted at the Hematology Center in Ufa, the Republic of Bashkortostan.

**Aim:** to evaluate the CVS functional changes in CL to identify characteristic disorders that require preventive therapy reducing the risk of disease progression.

**Patients and Methods:** the study involved 86 patients (20 patients were in the control group, 34 patients — with chronic lymphocytic leukemia (CLL), and 32 patients — with chronic myeloid leukemia (CML)). Age of patients ranged from 18 to 60 years; established diagnosis — CL. Clinically unstable patients with concomitant diseases were excluded from the study. All patients underwent the clinical status assessment, instrumental diagnostics (electrocardiography (ECG), Holter monitor (HM), echocardiography (ECHO-CG)). Also, evaluation of heart rate variability and vegetative tonus was performed.

**Results:** the main clinical symptoms at admission were signs of general intoxication and weight loss. On the part of CVS, the most common complaints were chest pain of varying duration, intensity and nature, shortness of breath during physical exercise, and palpitation. According to ECG data, sinus tachycardia, signs of left ventricular hypertrophy and bundle branch block were most commonly registered. HM was more informative in identifying signs of CVS disorder than the ECG. Initial indicators of heart rate variability in patients with hemoblastosis were reduced in both groups. According to the ECHO-CG data, there were signs of an increase in the left ventricle size and volume, reduced contractility and its dilation. In patients with CLL, sympathicotonia dominated, in patients with CML — eutonia.

**Conclusion:** CL, having a systemic nature, affect the CVS functional state. Multicomponent therapy of CL causes the manifestation of adverse events, including cardiotoxic, in a significant part of patients which is why joint patient management by hematologist and therapist is very important.

**Keywords:** hemoblastosis, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, cardiovascular system, heart rate variability, functional research methods, heart rhythm disorders.

**For citation:** Gantseva Kh.Kh., Yavgildina A.M., Sadretdinova L.D. Functional state of the cardiovascular system in patients with chronic leukemia: retrospective study results. RMJ. 2020;3:44–47.

## ВВЕДЕНИЕ

В докладе ВОЗ о новой классификации В-клеточных опухолей лимфоидной ткани хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) определяется как лимфома [1]. Заболеваемость в России, так же как и в странах Европы, составляет примерно 4,1 на 100 000 человек в год, мужчины болеют ХЛЛ в 2 раза чаще, чем женщины, выявлена роль наследственности в развитии заболевания [2, 3].

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) по распространенности занимает 3-е место среди всех форм лейкозов, что составляет примерно 20% случаев в Северной Америке и в странах Европы. А в таких странах, как Индия и Япония, заболеваемость ХМЛ выходит на 2-е место среди лейкозов [2–4]. Распространенность ХМЛ составляет около 1–1,5 на 100 000 человек во всех странах. Мужчины заболевают чаще женщин и составляют 55–60% от общего числа больных. Пик заболеваемости приходится на возраст от 30 до 40 лет [4–7]. Наследственный фактор в заболевании ХМЛ не выявлен, но известны отдельные случаи, когда ХМЛ выявлялся у нескольких членов семьи [5].

Тяжесть хронических лейкозов, наряду с традиционно значимыми клиническими проявлениями, определяется патологией сердечно-сосудистой системы (ССС), которая обычно развивается на фоне прогрессирования основного заболевания и оказывает существенное негативное влияние на клиническую картину и нередко приводит к летальному исходу [6].

**Цель исследования** — оценить функциональные изменения ССС при хронических лейкозах для выявления характерных нарушений, требующих проведения превентивной терапии для снижения риска прогрессирования заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки особенностей функционального состояния органов ССС пациенты с хроническими лейкозами были разделены на 3 группы: группа 1 (n=34) — пациенты с ХЛЛ, группа 2 (n=32) — пациенты с ХМЛ, группа 3 (n=20) — контрольная (здоровые лица, по полу и возрасту сопоставимые с пациентами исследуемых групп).

Исследование проводилось путем ретроспективного анализа медицинской документации пациентов, проходивших стационарное лечение на базе гематологического центра г. Уфы (Республика Башкортостан). Истории болезни отбирали по нозологическому принципу в соответствии с исследуемыми заболеваниями и распределяли в 2 группы, сравнимые по полу, возрасту и давности заболевания.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 60 лет, установленный диагноз хронического лейкоза. Критерии исключения: наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации, тяжелые инфекционные процессы (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, прогрессирующее течение вирусных гепатитов В и С), эпилепсия в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство за последние 3 мес. или запланированное/предполагаемое обширное хирургическое или кардиологическое вмешательство в период проведения исследования.

У всех пациентов был оценен клинический статус, применялись инструментальные методы диагностики: ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ), Эхо-КГ и оценка на вариабельность ритма сердца.

Для оценки вегетативного тонуса рассчитывался вегетативный индекс Кердо (ВИК) по формуле:

$$\text{ВИК} = 100 \times (1 - \text{ДАД} / \text{ЧСС}).$$
 Полученные показатели ВИК позволили определить доминирующий отдел вегетативной нервной системы у испытуемых:  $\text{ВИК} > 0$  — симпатикотония,  $\text{ВИК} < 0$  — парасимпатикотония,  $\text{ВИК} = 0$  — эутония (сбалансированность симпато-парасимпатической регуляции вегетативных функций).

Статистическую обработку полученных данных проводили по общепринятой методике, рассчитывали среднее арифметическое (М), среднюю ошибку среднего арифметического (m). В группах с нормальным распределением данных использовали t-критерий Стьюдента, в выборках с распределением, отличным от нормального, применяли непараметрические критерии Вилкоксона и Манна — Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для оценки связи признаков применен корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Клиническая характеристика больных.** Основным клиническим симптомом у 27 пациентов ХЛЛ и у 27 пациентов с ХМЛ при поступлении в клинику была общая интоксикация. У остальных пациентов основным симптомом было похудание. Больные предъявляли жалобы: на похудание (16 пациентов группы 1 и 19 пациентов группы 2); на увеличение лимфатических узлов (16 пациентов группы 1), на боли в костях и геморрагический синдром (4 и 6 пациентов групп 1 и 2 соответственно).

Со стороны ССС наиболее частыми были жалобы на боли в области сердца различных длительности, интенсивности и характера, одышку при физической нагрузке и сердцебиение (табл. 1).

При поступлении в клинику среди пациентов с ХЛЛ 14 были в удовлетворительном состоянии и 20 — в состоянии средней тяжести, среди пациентов с ХМЛ — 8 и 24 соответственно.

Таким образом, у пациентов с гемобластомами достаточно часто имеют место жалобы и клинические проявления со стороны ССС, которые вызваны рядом причин. К основным причинам можно отнести лейкозную инфильтрацию миокарда как проявления гематологической диссеминации опухоли при обострении болезни у пациентов с хроническими лейкозами (чаще при ХМЛ); неспецифические изменения миокарда, связанные с кровоизлиянием (чаще при ХМЛ); анемический синдром; перикардит; инфекционные осложнения.

**Данные ЭКГ.** Основные выявленные при ЭКГ изменения у больных двух исследуемых групп представлены в таблице 2.

Частые и многообразные ЭКГ-изменения, зарегистрированные при хронических лейкозах, объясняются как длительностью заболевания, так и более старшим возрастом этой когорты пациентов. Вместе с тем специфических ЭКГ-изменений, характерных для гемобластозов, выявить не удалось.

**Данные ХМ.** С целью более полного выявления некоторых ЭКГ-симптомов (клинически латентных форм нарушений ритма сердца и эпизодов ишемии миокарда) всем пациентам проведено ХМ, результаты представлены в таблице 3.

Суточное ХМ выявляло признаки поражения ССС значительно чаще, чем стандартное классическое ЭКГ: 109 (165,2%) случаев против 51 (77,3%). Поэтому ХМ при гемобластозах является диагностически более информативным методом,

Таблица 1. Клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы

Клинический симптом	Пациенты с ХЛЛ (n=34)		Пациенты с ХМЛ (n=32)	
	n	%	n	%
Кардиалгия	12	35,3	11	34,4
Одышка	20	58,8	16	50,0
Сердцебиение	13	38,2	15	46,9%
Перебои в работе сердца	—	—	2	6,3
Повышение артериального давления	4	11,8	5	15,6
Увеличение границ сердца	15	44,1	6	18,8
Пастозность стоп	2	5,9	—	—
Приглушенность тонов сердца	30	88,2	24	75
Систолический шум на верхушке	9	26,5	6	18,8

Таблица 2. Изменения у пациентов с гемобластозами, выявленные при ЭКГ

ЭКГ-признаки	Пациенты с ХЛЛ (n=34)		Пациенты с ХМЛ (n=32)		Всего (n=66)	
	n	%	n	%	n	%
Синусовая тахикардия >100 уд./мин	3	8,8	5	15,6	8	12,1
Суправентрикулярные экстрасистолы	1	2,9	2	6,3	3	4,5
Желудочковые экстрасистолы	2	5,9	3	9,4	5	7,6
Снижение вольтажа QRS	2	5,9	2	6,3	4	6,1
Депрессия сегмента ST	3	8,8	3	9,4	6	9,1
Отрицательный зубец Т	4	11,8	3	9,4	7	10,6
Гипертрофия левого желудочка	4	11,8	4	12,5	8	12,1
Блокада ножек пучка Гиса	3	8,8	5	15,6	8	12,1
AV-блокада	1	2,9	—	—	1	1,5
Эктопический ритм	1	2,9	—	—	1	1,5
Итого	24	70,6	27	84,4	51	77,3

Таблица 3. Показатели холтеровского мониторинга

Исследуемые параметры	Пациенты с ХЛЛ (n=34)		Пациенты с ХМЛ (n=32)		Всего (n=66)	
	n	%	n	%	n	%
Средняя ЧСС до 86–100 уд./мин	12	35,3	8	25	20	30,3
Средняя ЧСС ≥100 уд./мин	2	5,9	3	9,4	5	7,6
Суправентрикулярные экстрасистолы до 30 в час	23	67,6	21	65,6	44	66,7
Суправентрикулярные экстрасистолы ≥30 в час	2	5,9	1	3,1	3	4,5
Желудочковые экстрасистолы до 30 в час	11	32,4	8	25	19	28,8
Желудочковые экстрасистолы ≥30 в час	2	5,9	3	9,4	5	7,6
Депрессия сегмента ST	2	5,9	2	6,3	4	6,1
Отрицательный зубец Т	5	14,7	4	12,5	9	13,6
Итого	59	173,5	50	156,3	109	165,2

чем рутинное ЭКГ. Нарушения функции автоматизма по типу суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол при хронических лейкозах выявляются достаточно часто.

Данные Эхо-КГ представлены в таблице 4.

У пациентов с ХЛЛ выявлены увеличение размера и объема левого желудочка, снижение сократительной способности и его дилатация. Фракция выброса и степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу оказались достоверно меньше, чем в контрольной группе.

Ударный объем (УО) заметно не изменен, но в результате увеличения ЧСС отмечено существенное повышение минутного объема и систолического индекса. Данную ситуацию можно оценить как гиперкинетический тип кровообращения. В то же время сохранение скорости циркуляторного

**Таблица 4.** Показатели ЭхоКГ при гемобластозах

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Пациенты с ХЛЛ (n=34)	Пациенты с ХМЛ (n=32)
КДО, мл	129,0±11,0	152,8±8,4	146,4±7,4
КСО, мл	46,0±6,0	70,30±4,97**	62,0±5,4*
УО, мл	85,0±5,0	82,5±4,4	81,0±4,1
МО, мл	4812,0±597,0	5850±568*	5670±489
ФВ, %	67,0±2,0	53,99±4,34*	55,25±4,68
%ΔS	37,0±1,3	32,0±2,3*	34,0±2,9
V <sub>ср</sub> , с <sup>-1</sup>	1,15±0,03	1,00±0,09	1,1±0,08
ЗСЛЖд, мм	1,10±0,03	1,12±0,37*	0,98±0,13
МЖПд, мм	0,97±0,02	1,13±0,38**	0,99±0,14

**Примечание.** КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, МО – минутный объем, ФВ – фракция выброса, ЗСЛЖд – задняя стенка левого желудочка в диастолу, МЖПд – межжелудочковая перегородка в диастолу, %ΔS – степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу, V<sub>ср</sub> – скорость циркуляторного укорочения волокон миокарда.

\* p<0,001, \*\* p<0,05 при сравнении с контрольной группой.

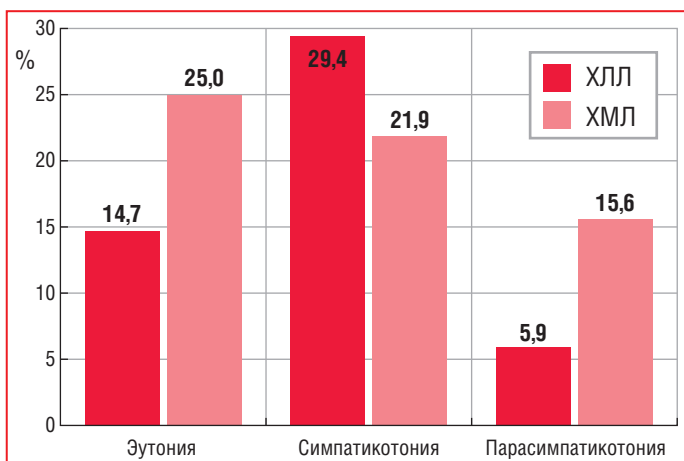
**Таблица 5.** Показатели вариабельности ритма сердца

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Пациенты с ХЛЛ (n=34)	Пациенты с ХМЛ (n=32)
SDNN	141,4±38,1	108,7±40,5	102,4±32,3
SDNNi	57,5±6,3	46,2±4,8	48,3±4,3
SDANN	127,1±35,3	96,4±38,2	100,3±34,6
pNN <sub>50</sub>	5,0±0,5	4,0±0,7	4,1±0,9

**Примечание:** SDNN – квадратный корень из разброса интервалов R-R, SDNNi – средняя величина 5-минутных стандартных отклонений интервалов R-R, вычисленных за 24 ч, отражающая вариабельность с циклической степенью менее 5 мин, SDANN – стандартное отклонение средних значений NN-интервалов (вычисленных по 5-минутным интервалам в течение всей записи), pNN<sub>50</sub> – количество случаев, в которых разница между длительностью последовательных R-R превышает 50 мсек.

укорочения волокон миокарда и УО указывает на сохраненные резервы сократительной функции левого желудочка.

Изменения в группе 2 идентичны выявленным в группе 1, но выражены в меньшей степени. Между данными пациентов с ХЛЛ и ХМЛ достоверных различий не выявлено.

**Рис. 1.** Показатели исходного вегетативного тонуса у больных гемобластозами

Показатели *вариабельности ритма сердца* представлены в таблице 5. Исходные показатели вариабельности ритма сердца у пациентов с гемобластозами снижены в обеих группах, но недостоверно по сравнению с контрольной группой.

*Оценка вегетативного тонуса.* У больных с ХЛЛ преобладала симпатикотония, в то время как у пациентов с ХМЛ – эутония (рис. 1).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический лейкоз – достаточно распространенное тяжелое прогрессирующее заболевание, приводящее к неблагоприятному исходу, требующее пожизненного комплексного базисного лечения лекарственными средствами, сдерживающими активизацию патологического процесса.

Исходно само заболевание, имея системный, а не только гематологический характер поражения, влияет на функциональное состояние многих органов и систем пациента, в частности на ССС. При этом длительная многокомпонентная терапия лейкоза обуславливает появление у значительной части пациентов побочных эффектов, в т. ч. кардиотоксических. Все это совокупно направляя негативно влияет как на продолжительность жизни пациентов, так и на ее качество.

Таким образом, при первичном выявлении того или иного варианта гемобластоза диспансеризация пациента и обеспечение лечебных мероприятий должны осуществляться силами нескольких специалистов: гематолога, который осуществляет лечение основного заболевания, терапевта, который наблюдает пациентов с целью раннего выявления нежелательных явлений фармакотерапии основного заболевания, мониторингом функционального состояния жизнеобеспечивающих органов и систем (прежде всего ССС), а также планированием превентивных комплексных лечебно-оздоровительных мероприятий.

## Литература

- Поляцкий И.Л., Артемьева А.С., Криволапов Ю.А. Пересмотренная классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 (4-е изд.): Опухоли лимфоидной ткани. Архив патологии. 2019;81(3):59–65. [Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition): Lymphoid tumors. Arkh Patol. 2019;81(3):59–65 (in Russ.).]
- Овсянникова Е.Г., Исрапилова З.М., Попов Е.А. Способ прогнозирования эффективности лечения хронического миелолейкоза: патент 2481583. [Ovsyannikova E.G., Israpilova Z.M., Popov E.A. A method for predicting the effectiveness of treatment of chronic myelogenous leukemia: Patent 2481583 (in Russ.).]
- Никитин Е.А. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического лимфолейкоза (версия 2012). Клиническая онкогематология. 2013;6(1):99–109. [Nikitin E.A. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia (version 2012). Clinical oncohematology. 2013;6(1):99–109 (in Russ.).]
- Мукминова С.Ф., Бакиров А.Б., Загидуллин Ш.З. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных гемобластозами. Гематология и трансфузиология. 2003;48(2):1820. [Mukminova S.F., Bakirov A.B., Zagidullin Sh.Z. Functional state of the cardiovascular system in hemoblastosis patients. Hematology and transfusiology. 2003;48(2):1820 (in Russ.).]
- Стадник Е.А. Современная лекарственная терапия и прогностические факторы при хроническом лимфолейкозе. Обзор литературы и собственные данные. Бюллетень сибирской медицины. 2008;(3):41–52. [Stadnik E.A. Modern drug therapy and prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. Literature review and own data. Bulletin of Siberian Medicine. 2008;(3):41–52 (in Russ.).]
- Ганцева Х.Х., Аббасова Р.Р. Состояние ССС у онкологических больных в процессе химиотерапии. Здравоохранение Башкортостана. 1999;(2):141–143. [Gantseva H. Kh., Abbasova R.R. The state of CVD in cancer patients during chemotherapy. Healthcare of Bashkortostan. 1999;(2):141–143 (in Russ.).]
- Овсянникова Е.Г., Попов Е.А., Давыдкин И.Л. и др. Роль маркеров индукции апоптоза в оценке эффективности терапии хронического миелолейкоза. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012;(1):7. [Ovsyannikova E.G., Popov E.A., Davydkin I.L. et al. The role of apoptosis induction markers in assessing the effectiveness of treatment of chronic myelogenous leukemia. Bulletin of the Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology V.A. Almazova. 2012;(1):7 (in Russ.).]