

УДК 616.23/.24:616.155.392-036.12]576.31

DOI: 10.12737/article_5b975083a62278.59044240

ПОРАЖЕНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ**В.В.Войцеховский¹, Т.В.Заболотских¹, А.А.Григоренко², Е.А.Филатова³**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ

У 185 больных хроническими гемобластозами (хроническим лимфолейкозом, хроническим миелолейкозом, идиопатическим миелофиброзом, множественной миеломой) после аутопсии изучена патология бронхолегочной системы. Установлено, что кроме иммунодефицита важную роль в возникновении болезней органов дыхания при хроническом лимфолейкозе, а также при хроническом миелолейкозе и идиопатическом миелофиброзе в стадии бластного криза, играют: специфическая лейкоэмическая инфильтрация легких, бронхов, плевры и диафрагмы; наличие лейкостазов в сосудах среднего и мелкого калибра с нарушением микроциркуляции; компрессия диафрагмы значительно увеличенными селезенкой и печенью; в ряде случаев (особенно при хроническом лимфолейкозе) гиперплазия лимфоидных фолликулов бронхиального дерева. При хроническом миелолейкозе и идиопатическом миелофиброзе существенное значение имеет гипертромбоцитоз с развитием сладж-синдрома в мелких сосудах легких. Легочной локализации воспалительных процессов у больных множественной миеломой способствуют лимфоидная и плазмоклеточная инфильтрация легких, парапротеиноз легких, локализация миеломных узлов в ребрах, ткани легких и бронхов.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, множественная миелома, хронический миелолейкоз, идиопатический миелофиброз, бронхолегочная система, морфологическое исследование.

SUMMARY**DAMAGE OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEMOBLASTOSIS****V.V.Voytsekhovskiy¹, T.V.Zabolotskikh¹, A.A.Grigorenko², E.A.Filatova³**

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

In 185 patients with chronic hemoblastosis (chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, idiopathic myelofibrosis, multiple myeloma) after autopsy, the pathology of the bronchopulmonary system was studied. It was found out that in addition to immunodeficiency, an important role in the occurrence of respiratory diseases in chronic lymphocytic leukemia, as well as in chronic myeloid leukemia and idiopathic myelofibrosis in the stage of blast crisis is played by specific leukemic infiltration of the lungs, bronchi, pleura and diaphragm; the presence of leukostasis in the vessels of medium and small caliber with violation of microcirculation; compression of the diaphragm by significantly increased spleen and liver; in some cases (especially in chronic lymphocytic leukemia) hyperplasia of the lymphoid follicles of the bronchial tree. In chronic myeloid leukemia and idiopathic myelofibrosis, hyperthrombocytosis with the development of the sludge syndrome in small vessels of the lungs is essential. Pulmonary localization of inflammatory processes in patients with multiple myeloma is facilitated by lymphoid and plasma cell infiltration of the lungs, paraproteinosis of the lungs, localization of myeloma nodes in the ribs, lung tissue and bronchi.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, chronic myelogenous leukemia, idiopathic myelofibrosis, bronchopulmonary system, morphological study.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) и множественная миелома (ММ) – наиболее распространенные зрелоклеточные опухоли из В-лимфоцитов [5, 12, 14, 30]. Хронический миелолейкоз (ХМЛ), истинная полицитемия (ИП) и идиопатический миелофиброз (ИМФ) – наиболее распространенные хронические миелолипролиферативные заболевания (ХМЛПЗ) [1, 2, 23]. Для всех гемобластозов, особенно лимфолипролиферативных опухолей, характерно развитие выраженного вторичного иммунодефицита [14, 27, 28]. Современная цитостатическая терапия позволяет в значительной степени контролировать опухолевый рост при хронических лейкозах, и даже достигать клинико-гематологический, цитогенетический и молекулярный ответы у больных ХМЛ. В то же время успех в лечении пациентов часто определяется возможностями профилактики и лечения инфекционных осложнений. Последние вследствие вторичного иммунодефицита у этих больных очень

распространены [8, 9] и часто служат непосредственной причиной смерти [8–11, 18, 29, 31]. Болезни органов дыхания являются наиболее частыми инфекционными осложнениями гемобластозов [24, 25, 27, 28]. Легочные осложнения зачастую сопровождают заболевания системы крови и могут быть как проявлением самой болезни, так и осложнением терапии [12, 14, 20].

Достаточно изучены специфические лейкоэмические поражения дыхательной системы у больных ХЛЛ, ММ, ХМЛ, ИП и ИМФ [15–17]. Считается, что кроме иммунодефицита, важную роль в возникновении болезней органов дыхания у больных ХЛЛ играют лимфоидная инфильтрация легких, бронхов и плевры, гиперплазия лимфоидных фолликулов бронхиального дерева [13, 14, 21, 22]. Легочной локализации воспалительных процессов у больных ММ способствуют лимфоидная и плазмноклеточная инфильтрация легких, парапротеиноз легких, локализация миеломных узлов в ребрах, ткани легких и бронхов [3, 4, 6, 7]. Описано специфическое поражение бронхолегочной системы при ХМПЗ: лейкозная инфильтрация лёгких, бронхов и плевры, лейкостазы с нарушением кровообращения в мелких сосудах, сладж-синдром при полицитемии и т.д. [1, 15, 16, 23]. Отмечается, что повышению склонности больных гемобластозами к инфекциям способствует цитостатическая терапия [12, 14, 19, 20, 26].

Целью нашего исследования явилось проведение анализа летальности больных хроническими гемобластозами и изучение морфологических изменений в лёгких, бронхах, плевре и диафрагме у этих пациентов по

данным аутопсийного материала.

Материалы и методы исследования

Изучению патологии бронхолегочной системы у больных хроническими лейкозами была посвящена комплексная работа сотрудников кафедр госпитальной терапии и патологической анатомии Амурской государственной медицинской академии в 2001-2012 гг. В данной публикации приводится патологоанатомический фрагмент этой работы.

За период исследования летальный исход был констатирован у 95 пациентов с ХЛЛ, у 65 больных ММ, у 25 пациентов с ИМФ. После начала широкого использования в России с 2005 г. ингибиторов тирозинкиназ, как препаратов выбора при лечении ХМЛ, смертность от этого, ранее злокачественного заболевания, значительно снизилась. За время исследования лишь у незначительного количества больных ХМЛ имел место летальный исход вследствие трансформации заболевания в острую фазу. Поэтому дополнительно были проанализированы протоколы 30 патологоанатомических исследований больных, умерших от ХМЛ, бластный криз у которых диагностирован в 1995-2004 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

Терминальная стадия ХЛЛ чаще проявлялась трансформацией в крупноклеточную лимфому, развитием кахексии. Пролимфоцитарный криз отмечен только у двух пациентов. Бластный криз ХЛЛ в нашем исследовании не зарегистрирован. Непосредственные причины смерти больных ХЛЛ приведены в таблице 1.

Таблица 1

Непосредственные причины смерти больных ХЛЛ

Причины смерти	Количество больных	
	абс.	%
Пневмонии	54	56,4
Лимфопролиферативный плеврит	3	3,3
Сепсис	1	1,1
Гнойный менингит	1	1,1
Анемический синдром	2	2,1
Тромбоцитопения, геморрагический синдром	1	1,1
Гепатаргия вследствие специфического поражения печени	2	2,1
Острая почечная недостаточность вследствие лейкозной инфильтрации почек	1	1,1
Злокачественные новообразования	3	3,3
Сердечно-сосудистые заболевания	18	18,8
Токсико-аллергический гепатит	1	1,1
Декомпенсация хронического легочного сердца	8	8,5
Всего	95	100

При гистологическом исследовании аутопсийного материала лимфоидная инфильтрация лёгких и бронхов была выявлена у 43 (45%) больных (табл. 2). Однако только у 5 пациентов имела место массивная лейкозная инфильтрация, выявленная при жизни рентгенологически в виде очаговых или инфильтративных теней, и то диагноз был установлен при длительном наблюдении за динамикой заболевания и исключении других локальных процессов в лёгких. У этих же больных лимфоидная инфильтрация была диагностирована макроскопически при аутопсии. Гистологическое исследование лёгких в данных ситуациях выявляло тотальную мономорфную лейкозную инфильтрацию по ходу межальвеолярных перегородок, заполнение просвета альвеол и сосудов лимфоцитами. Во всех остальных случаях лимфоидная инфильтрация была обнаружена только при микроскопическом исследовании (рис. 1). Лимфоидная инфильтрация в лёгких носила преимущественно интерстициальный характер. Часто в стадии злокачественной трансформации имела

место тотальная инфильтрация интерстициальной ткани лёгких. Лейкозная инфильтрация была очень выражена по ходу бронхов, мелких сосудов и в межальвеолярных перегородках, часто она носила сливной характер. Наблюдались кровоизлияния в межочную и респираторную ткань с периваскулярным отёком. Реже отмечались очаги лейкоцитарной инфильтрации в респираторных структурах.

При гистологическом исследовании в лёгких отмечено расширение и полнокровие кровеносных сосудов, просветы многих сосудов заполнены лимфоцитами (лейкостазы) (рис. 2). Особенно часто лейкостазы выявляли в сосудах мелкого калибра. Скопления лимфоцитов в данных ситуациях полностью перекрывали просветы мелких сосудов, вызывая значительное нарушение микроциркуляции (рис. 3). У части больных отмечены инфильтрация стенок лёгочных сосудов опухолевыми клетками и множественные периваскулярные очаги лимфоидных клеток.

Таблица 2

Частота различных морфологических изменений бронхолёгочной системы у больных, умерших от ХЛЛ

Морфологические изменения	Количество больных	
	абс.	%
Лимфоидная инфильтрация ткани лёгких и бронхов	43	45
Лейкостазы	57	60
Эмфизема лёгких	80	84,2
Ателектазы	85	89,5
Пневмонии	54	56,4
Инфекционный плеврит	11	11,57
Гнойный бронхит	11	11,57
Увеличение лимфоузлов грудной полости	73	76,8
«Рихтеровская» трансформация лимфоузлов средостения	14	14,7
Лимфоидная инфильтрация плевры с развитием лимфопролиферативного плеврита	19	20
Пневмосклероз (диффузный и очаговый)	70	73,7
Туберкулёз	3	3,1
Рак лёгкого	2	2,1

У многих пациентов выявлен перибронхиальный, периваскулярный, межочный склероз. Множественные ателектазы лёгочной ткани чередовались с участками эмфизематозного расширения альвеол, а также отёком и склерозом межальвеолярных септ. Можно высказать предположение о компенсаторном характере локализованной эмфиземы легочной ткани у больных ХЛЛ. В одних участках, при наличии диффузной лимфоидной инфильтрации легочной ткани и увеличения бронхопульмональных лимфоузлов, альвеолы исключаются из вентиляции вследствие ателектазов. Отмечается уменьшение площади и вентиляционной способности других альвеол вследствие отека, склероза межальвеолярных септ, лимфоидной инфильтра-

ции межальвеолярных перегородок, десквамации альвеолярного эпителия. В сохранившихся отделах легкого компенсаторно происходит расширение альвеол. Данные изменения в большей степени выражены при ХЛЛ на поздних этапах опухолевой прогрессии. Говоря об эмфиземе легких, также необходимо учитывать пожилой возраст большинства больных ХЛЛ, в данном случае может иметь место старческая эмфизема.

Специфический лимфопролиферативный плеврит диагностирован у 21 больного. У 19 констатирован летальный исход. При цитологическом исследовании экссудата у этих пациентов в большом количестве обнаружены лимфоциты. Гистологическое исследование выявляло диффузную или очаговую лимфоидную

инфильтрацию плевры (рис. 4).

Исследование диафрагмы у 45 пациентов со значительным увеличением печени и селезенки выявило преобладание миоцитов средних размеров (площадь поперечного сечения $501 \pm 14,2 \text{ мкм}^2$), но имело место увеличение вновь образованных миоцитов большого ($1969 \pm 31 \text{ мкм}^2$) и малого ($286,8 \pm 17 \text{ мкм}^2$) размеров. Диагностированы некробиотические изменения миоцитов. Отмечено значительное разрастание стромы вокруг сосудов и межмышечном пространстве. Выявлены большие участки липоматоза. К подобным дистрофическим изменениям приводит нарушение функции диафрагмы вследствие компрессии ее увеличенными печенью и селезенкой. При гистологическом исследовании отмечена лимфоидная инфильтрация диафрагмы (рис. 5) и лимфоцитарные стазы в сосудах, что также способствует нарушению сократительной способности диафрагмы и дистрофическим изменениям мышечных волокон. У 30 больных не было выявлено значительного увеличения печени и селезенки. Размеры миоцитов диафрагмы у них не имели существенных различий с аналогичными у практически здоровых лиц, без сопутствующих бронхолегочных заболеваний и гемобластоза, умерших от травм (96 % составляли средние миоциты). Однако у многих пациентов без выраженной гепато- и спленомегалии обнаруживалась лимфоидная инфильтрация диафрагмы и скопления лимфоцитов в просветах сосудов. Лимфоидная инфильтрация диафрагмы никогда не достигала таких размеров, когда могла бы определяться макроскопически, во всех случаях это были гистологические находки.

Увеличение лимфоузлов в грудной полости выявлено у 73 (76,8%) умерших от ХЛЛ (по данным прижизненного рентгенологического исследования 228 больных ХЛЛ, увеличение лимфоузлов в грудной полости диагностировано у 66,7% из них). При этом увеличение медиастинальных лимфоузлов отмечено у 65 пациентов, дуги аорты – у 30 человек, паратрахеальных – в 10 случаях, параэзофагальных – у 8 больных,

бифуркационных – у 12 пациентов, бронхопульмональных – в 65 случаях.

У 14 больных увеличенные бронхопульмональные лимфоузлы выглядели в виде больших пакетов плотной, каменистой консистенции, были спаяны в конгломераты и вызывали сдавление, инфильтрацию, отёк лёгочной ткани и бронхов. Гистологический анализ лимфоузлов выявил признаки трансформации в крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера). У всех этих пациентов смерть наступала при присоединении пневмонии. Для больных, умерших без явных признаков саркомной трансформации, компрессионный синдром в грудной полости не характерен. Лимфоузлы средостения, даже при их значительном увеличении, оставались мягкой консистенции и не сдавливали окружающие ткани.

Летальный исход был констатирован у 65 пациентов с ММ. В подавляющем большинстве случаев (52 пациента – 80%) смерть наступала вследствие прогрессирования основного заболевания – наличия миеломной нефропатии, осложнившейся хронической почечной недостаточностью (ХПН); геморрагического синдрома вследствие глубокой тромбоцитопении; анемического синдрома. Пневмония и ее осложнения диагностированы у 28 больных (43% от числа всех умерших), во всех случаях она являлась непосредственной причиной смерти. У 28 из 52 больных ММ (53,8%), умерших при явлениях миеломной нефропатии и ХПН, в легких были выявлены воспалительные инфильтраты. В данной ситуации непосредственной причиной смерти также являлась пневмония (табл. 3).

Проведено морфологическое исследование легких, бронхов и плевры 65 больных, умерших от ММ (табл. 4). У 26 человек (40%) имела место лимфоидная и плазмноклеточная инфильтрация в виде тяжей или узлов в межальвеолярных перегородках, по ходу сосудистого адвентиция, в подслизистой бронхов и в перибронхиальных пространствах. Межальвеолярные перегородки были утолщены за счет их инфильтрации плазматическими клетками и/или лимфоцитами.

Таблица 3

Непосредственные причины смерти больных ММ

Причины смерти	Количество больных	
	абс.	%
Пневмония	28	43
Хроническая почечная недостаточность	24	37
Анемический синдром	2	3
Геморрагический синдром	2	3
Сердечно-сосудистая патология	4	6
Всего	65	100

У 38 пациентов (58%) диагностирован парапротеиноз легких. Белковые массы, заполняющие легочные альвеолы, создавали картину белкового отека легких, импрегнировали утолщенные, гиалинизированные межальвеолярные перегородки и заполняли мелкие со-

суды (рис. 6). Часто по периферии белковых масс удалось обнаружить плазматические клетки и лимфоциты. Проявления амилоидоза в данном исследовании выявлены только у 9 пациентов (13,8% от всех умерших). Массы амилоида окрашивались в красный цвет

при использовании окраски конго-рот. У этих больных отмечалось отложение белковых масс в альвеолярных пространствах, периваскулярно, перибронхиально, а также в стенках кровеносных сосудов.

Плазмоклеточная и лимфоидная инфильтрация

плевры встречалась у 8 (12,3%) больных ММ и сопровождалась развитием экссудативного плеврита, что является крайне неблагоприятным прогностическим фактором.

Таблица 4

Частота различных морфологических изменений бронхолёгочной системы у больных умерших от ММ

Морфологические изменения	Количество больных	
	абс.	%
Лимфоидная и плазмоклеточная инфильтрация лёгочной ткани	26	40
Парапротеиноз легких	38	58
Амилоидоз	9	13,8
Уремический пневмонит	18	28
Кальциноз	16	25
Уремический отёк лёгких	52	80
Пневмосклероз	51	78,5
Эмфизема лёгких	51	78,5
Пневмонии	28	43
Миеломная инфильтрация плевры	8	12,3
Гнойный бронхит	2	3
Миеломная инфильтрация клетчатки средостения	2	3
Увеличение бронхолёгочных лимфоузлов	1	1,5

У 51 пациента (78%) при гистологическом исследовании диагностирован пневмосклероз. У 16 человек (24,6%) в бронхиальных хрящах и интерстиции были выявлены очаги кальцификации. Появление депозитов кальция вызывает воспалительную реакцию с последующим развитием фиброза. У многих больных имели место неравномерное кровенаполнение легочных сосудов, небольшие периваскулярные кровоизлияния. Очаги ателектазов чередовались с участками эмфизематозного расширения альвеол. В данном случае можно говорить о компенсаторном характере локализованной эмфиземы. Поскольку вследствие отложения парапротеина и развития ателектазов одни альвеолы исключаются из вентиляции, а вентиляционные возможности других альвеол снижаются в результате отека, фиброза, лимфоидной и плазматической инфильтрации межальвеолярных перегородок, то происходит компенсаторное расширение сохранившихся альвеол.

Для больных ММ, умерших при явлениях ХПН, характерно наличие нефрогенного отека легких, уремического пневмонита и кальциноза (рис. 7, 8). У большинства больных, умерших при присоединении ХПН, в лёгких удавалось выявить проявления парапротеиноза.

У больных ММ с выраженным остеодеструктивным процессом грудной клетки и ХПН (IIIА и I, II, IIIВ стадии) в диафрагме отмечено преобладание миоцитов средних размеров, но наряду с этим было увеличено количество миоцитов большого и малого размеров. У

этих же пациентов выявлено значительное разрастание стромы вокруг сосудов, в межмышечном пространстве и большие участки липоматоза. Развитию морфологических изменений в диафрагме у больных ММ способствуют ее лимфоидная и плазмоклеточная инфильтрация, наличие белковых стазов в мелких сосудах с нарушением микрогемодикуляции и снижение сократительной способности диафрагмы при наличии остеодеструкций грудной клетки. При ХПН дистрофическим изменениям способствует также уремическое поражение и отек диафрагмальной мышцы.

Анализ протоколов патологоанатомического исследования 30 пациентов с ХМЛ, умерших в стадии бластного криза, показал следующие результаты: костномозговой бластный криз имел место у 25 больных, экстрамедуллярный – у 5 (в четырех случаях имело место поражение селезенки и печени, в одном – легких и кожи); пневмонии (во всех случаях нижнедолевые) были диагностированы у 18 пациентов (60%), в 10 случаях (30%) они осложнились экссудативным плевритом. Селезенка у 26 больных была значительно увеличена и занимала всю левую половину живота, печень также была значительно увеличена, имела место компрессия диафрагмы; у 15 больных (50%) отмечено развитие ателектазов в нижних отделах легких вследствие их сдавления печенью и селезенкой.

Только у двух пациентов с ХМЛ лейкоэмическая инфильтрация легких была диагностирована прижизненно с использованием рентгенологических методов исследования и определена макроскопически при ауто-

псии. Во всех остальных случаях лейкоцитарная инфильтрация легких и бронхов была диагностирована только при гистологическом исследовании – у 18 человек (60%) (рис. 9). Лейкозная инфильтрация в лёгких, преимущественно бластами, носила интерстициальный характер. Бластная инфильтрация была выражена

по ходу бронхов, мелких сосудов и в межальвеолярных перегородках, часто носила сливной характер. Отмечены кровоизлияния в межтоточную и респираторную ткань с периваскулярным отёком. Реже имели место очаги лейкоцитарной инфильтрации в респираторных структурах.

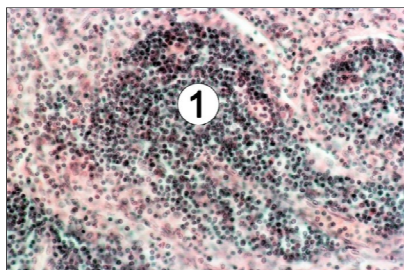


Рис. 1. Хронический лимфолейкоз, стадия С по классификации J. Vinet. Диффузная лимфоидная инфильтрация ткани легкого (1) с развитием ателектаза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 280.

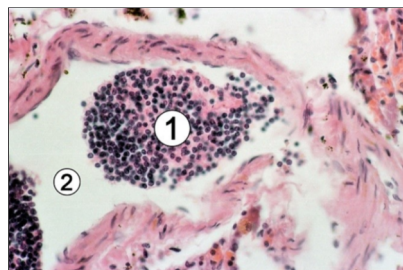


Рис. 2. Хронический лимфолейкоз, стадия С по классификации J. Vinet. Скопления лимфоцитов (1) в сосуде крупного калибра (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 280.

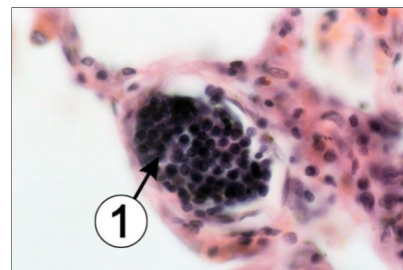


Рис. 3. Хронический лимфолейкоз, стадия С по классификации J. Vinet. Лейкозный тромб (1) в сосуде мелкого калибра. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 400.

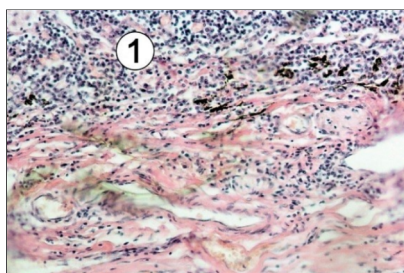


Рис. 4. Хронический лимфолейкоз, терминальная стадия, синдром Рихтера. Диффузная лимфоидная инфильтрация плевры (1). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 160.

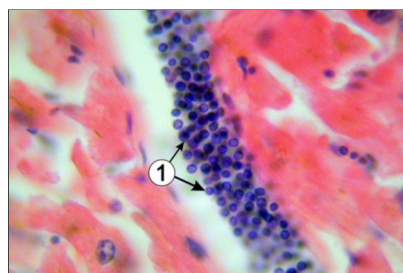


Рис. 5. Хронический лимфолейкоз, селезеночная форма, стадия С по классификации J. Vinet. Лимфоидная инфильтрация диафрагмы (1). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 280.

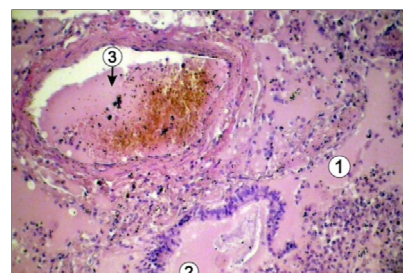


Рис. 6. Множественная миелома, синтезирующая РІg А, диффузно-очаговая форма, IIIВ стадия. Парпротеиноз легких. Белковые массы заполняют альвеолы (1) и бронхи (2). Белковый стаз в сосуде (3). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 240.

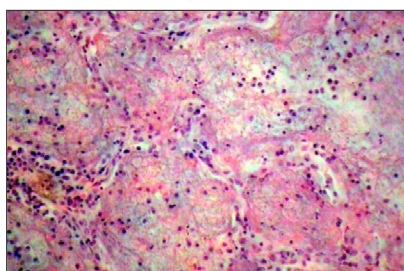


Рис. 7. Множественная миелома, синтезирующая РІg А, диффузно-очаговая форма, IIIВ стадия. Уремический пневмонит. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 160.

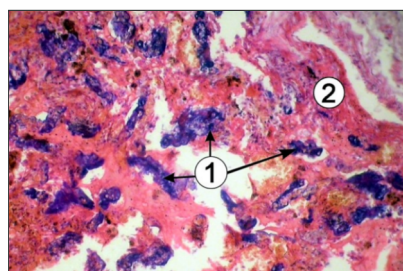


Рис. 8. Множественная миелома, синтезирующая РІg А, диффузно-очаговая форма, IIIВ стадия. Кальциноз (1) в легких с развитием пневмофиброза (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 160.

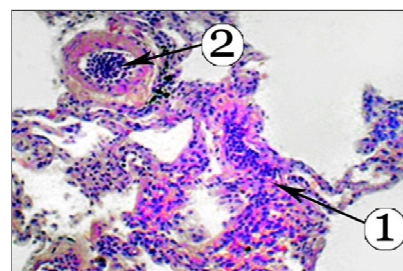


Рис. 9. Хронический миелолейкоз, бластный криз. Лейкоцитарная инфильтрация ткани легкого (1), лейкостазы в сосуде (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 280.

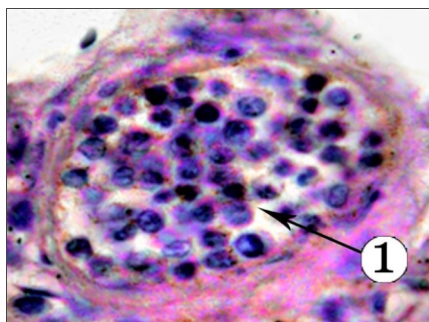


Рис. 10. Хронический миелолейкоз, бластный криз. Скопление лейкоцитов в легочном сосуде с образованием лейкостаза (1). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 280.

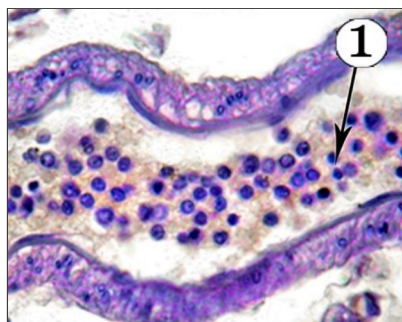


Рис. 11. Хронический миелолейкоз, бластный криз. Лейкоцитарный стаз в сосуде диафрагмы (1). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 280.

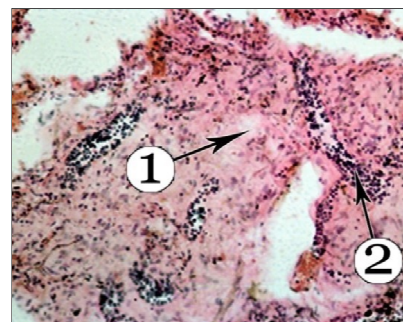


Рис. 12. Идиопатический миелофиброз, фаза бластного криза. Выраженный пневмофиброз (1), лейкомическая инфильтрация (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 280.

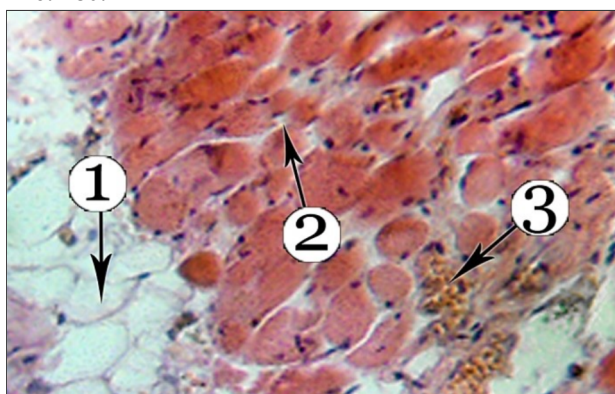


Рис. 13. Идиопатический миелофиброз, фаза бластного криза. Разрастание стромы вокруг сосудов (1) и межмышечного пространства (2), участки липоматоза в диафрагме (3). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 280.

При гистологическом исследовании в лёгких больных ХМЛ отмечено расширение и полнокровие кровеносных сосудов. В мелких сосудах легких у 15 (50%) умерших при высоком лейкоцитозе в периферической крови обнаружены скопления лейкоцитов (преимущественно бластов и нейтрофилов V класса) с формированием лейкостазов (рис. 10). Скопления лейкоцитов в данной ситуации полностью перекрывали просветы мелких сосудов, вызывая значительное нарушение микроциркуляции. У части лиц выявлены множественные периваскулярные очаги миелоидных клеток, инфильтрация стенок лёгочных сосудов опухолевыми клетками. Поскольку у подавляющего числа умерших в фазе бластного криза имела место тромбоцитопения, ни у одного из них в сосудах микроциркуляторного русла не было выявлено тромбоцитарных агрегатов.

У многих больных ХМЛ диагностирован перибронхиальный, периваскулярный, межлунный склероз. Множественные ателектазы лёгочной ткани чередовались с участками эмфизематозного расширения альвеол, отёком и склерозом межальвеолярных септ. У пациентов в стадии бластного криза локализованная эмфизема лёгочной ткани, возможно, носит компенсаторный характер. В участках, где имеется диффузная лейкозная инфильтрация легких, отмечается исключение альвеол из вентиляции вследствие ателектазов. Наблюдается уменьшение площади и вентиляционной способности других альвеол вследствие отека, десквамации альвеолярного эпителия, склероза межальвеолярных септ. Компенсаторно происходит расширение

альвеол в сохранившихся отделах легкого.

У 8 пациентов (27%) диагностирована лейкозная инфильтрация плевры, с развитием специфического миелопролиферативного плеврита. В 7 случаях выявлен левосторонний плеврит (у больных со значительным увеличением селезенки), в одном случае – двусторонний. При цитологическом исследовании экссудата были обнаружены бласты и гранулоциты V и VI классов.

Туберкулез легких диагностирован только у 3 больных (10%). Во всех случаях имел место инфильтративный туберкулез.

При исследовании диафрагмы у 30 пациентов ХМЛ в стадии бластного криза со значительной гепатоспленомегалией наблюдалось преобладание миоцитов средних размеров, но отмечено увеличение вновь образованных миоцитов большого и малого размеров. Диагностированы некробиотические изменения миоцитов, большие участки липоматоза. Отмечено значительное разрастание стромы в межмышечном пространстве и вокруг сосудов. К данным дистрофическим изменениям приводит нарушение функции диафрагмы вследствие ее компрессии за счет увеличенной печени и селезенки. При проведении гистологического исследования отмечена инфильтрация диафрагмы бластами и гранулоцитами V и VI классов (15 больных – 50%) и лейкоцитарные стазы в сосудах (рис. 11), преимущественно состоящие из бластов и гранулоцитов V класса (10 больных – 33,3%), что также способствует нарушению сократительной способности диафрагмы,

дистрофическим изменениям мышечных волокон.

Увеличение лимфоузлов средостения выявлено у 6 пациентов (20%). При этом увеличение медиастинальных и бронхопульмональных лимфоузлов отмечено у всех этих больных, дуги аорты – у 3 человек, паратрахеальных – у 4, параэзофагальных – у 2, бифуркационных – у 4 больных.

Можно сделать заключение о том, что в стадию бластного криза у больных ХМЛ диагностированы следующие осложнения со стороны бронхолегочной системы: лейкоэмическая инфильтрация легочной ткани, бронхов, плевры и диафрагмы; гиперплазия бронхопульмональных лимфоузлов; нарушение микрогемодинамики вследствие наличия лейкостазов; компрессия диафрагмы и нижних долей легких увеличенными селезенкой и печенью, с образованием ателектазов, пневмонии и туберкулез легких.

Таким образом, морфологические исследования подтверждают наши предположения о важной роли лейкостазов в нарушении эндобронхиальной микрогемодинамики при ХМЛ и о том, что специфическое поражение печени, селезенки и диафрагмы является ведущей причиной нарушения функции основной дыхательной мышцы у этих пациентов.

За период проведения данного исследования летальный исход был констатирован у 25 больных ИМФ, в том числе у 15 – вследствие развития бластного криза и у 10 – от осложнений геморрагического синдрома при тяжелой тромбоцитопении или вследствие сопутствующей патологии.

У 20 пациентов (80%) непосредственной причиной смерти явилось прогрессирование опухолевого процесса, из них у 15 (75%) имел место бластный криз ИМФ, у 5 (25%) – тяжелая панцитопения, осложнившаяся в трех случаях присоединением пневмонии и бактериально-токсического шока, и в двух случаях – геморрагическими осложнениями. У пяти больных (20% от всех умерших) прогрессирование опухолевого процесса выявлено не было, смерть у них наступила вследствие наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

При макроскопическом исследовании у всех 25 больных диагностировано значительное увеличение селезенки и печени, сопровождающееся компрессией диафрагмы. У 13 человек (52%) в нижних отделах легких диагностированы ателектазы, обусловленные компрессией увеличенными селезенкой и печенью. У 13 больных (52%) имел место плеврит, в 9 случаях – двусторонний.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала лейкозная инфильтрация легких и бронхов была выявлена у 20 больных (80%) с прогрессирующим течением ИМФ. В то же время ни у одного из них не удалось диагностировать массивную лейкозную инфильтрацию, выявленную при жизни с использованием рентгенологических методов и макроскопически при аутопсии. Во всех случаях лейкоэмическая инфильтрация обнаружена только при микроскопическом исследовании. Лейкоэмическая инфильтрация в легких

носила преимущественно интерстициальный характер и была выражена по ходу бронхов, мелких сосудов и в междольковых перегородках. В инфильтратах преобладали элементы миелоидного ряда, преимущественно бласты и гранулоциты V и IV классов. У 5 больных (25%) в составе лейкоэмического инфильтрата встречались нормоциты. Наблюдались кровоизлияния в межтканевую и респираторную ткань с периваскулярным отёком.

Очаги бактериальной пневмонии были диагностированы у 15 больных (60%). Во всех случаях имела место нижнедолевая полисегментарная пневмония, у 10 пациентов (40%) воспалительные очаги локализовались в местах лейкоэмической инфильтрации.

При гистологическом исследовании в легких отмечено расширение и полнокровие кровеносных сосудов. У больных с бластным кризом и лейкоцитозом в крови просветы многих сосудов были заполнены бластами и гранулоцитами V и IV классов с формированием лейкостазов.

У всех пациентов в терминальной стадии ИМФ имела место тяжелая тромбоцитопения, поэтому ни в одном случае не удалось диагностировать тромбоцитарные сгустки в сосудах легких и бронхов. У 3 больных, из числа умерших от сопутствующей патологии, без прогрессии ИМФ, в мелких сосудах были диагностированы микротромбы, при жизни у них имел место гипертромбоцитоз.

У всех больных ИМФ был выявлен перибронхиальный, периваскулярный, межтканевый склероз (рис. 12). Множественные ателектазы легочной ткани чередовались с участками эмфизематозного расширения альвеол, а также отёком и склерозом междольковых септ. Локализованная эмфизема легочной ткани при ИМФ носит компенсаторный характер. При наличии лейкоэмической инфильтрации легочной ткани и пневмофиброза в одних участках альвеолы исключаются из вентиляции в виду наличия ателектазов. По причине имеющегося отёка, лейкоэмической инфильтрации междольковых перегородок, десквамации альвеолярного эпителия и склероза междольковых септ наблюдается уменьшение площади и вентиляционной способности других альвеол. Расширение альвеол происходит компенсаторно в сохранившихся отделах легкого. Также необходимо учитывать пожилой возраст большинства пациентов, так как в данном случае может иметь место старческая эмфизема.

Специфическое лейкоэмическое поражение плевры было диагностировано у 13 больных в стадии бластного криза. При цитологическом исследовании экссудата в большом количестве обнаружены лейкоциты – бласты и гранулоциты V и IV классов. Гистологическое исследование выявляло диффузную или очаговую миелоидную инфильтрацию плевры теми же клетками.

При исследовании диафрагмы у больных, умерших при прогрессировании ИМФ, отмечено преимущественное наличие миоцитов средних размеров, но выявлено увеличение вновь образованных миоцитов большого и малого размеров. Диагностированы некро-

биотические изменения миоцитов. Наблюдалось значительное разрастание стромы вокруг сосудов в межмышечном пространстве, большое количество участков липоматоза (рис. 13). К подобным дистрофическим изменениям приводит нарушение функции диафрагмы вследствие ее компрессии за счет гепатоспленомегалии. Проведенное гистологическое исследование выявило лейкоэмическую инфильтрацию диафрагмы бластами и гранулоцитами V и VI классов, и лейкостазы в сосудах, что также способствует нарушению сократительной способности диафрагмы и дистрофическим изменениям мышечных волокон.

У 5 пациентов с ИМФ, умерших от сопутствующей патологии и не имевших прогрессирующего роста опухоли лейкоэмической инфильтрации легких, бронхов, плевры и диафрагмы, лейкостазов в сосудах выявлено не было. Но у них также отмечались в легких очаги пневмосклероза и компенсаторной эмфиземы, в диафрагме – дистрофические процессы. У 6 больных ИМФ в стадии бластного криза диагностировано увеличение внутригрудных лимфоузлов.

Заключение

На основании анализа данных морфологического исследования бронхолегочной системы пациентов с наиболее распространенными хроническими гемобластозами следует сделать заключение о том, что кроме иммунодефицита, важную роль в возникновении болезней органов дыхания при ХЛЛ а также при ХМЛ и ИМФ в стадии бластного криза играют: специфическая лейкоэмическая инфильтрация легких, бронхов, плевры и диафрагмы; наличие лейкостазов в сосудах среднего и мелкого калибра с нарушением микрогемодинамики, компрессия диафрагмы значительно увеличенными селезенкой и печенью; в ряде случаев (особенно при ХЛЛ) гиперплазия лимфоидных фолликулов бронхиального дерева. При ХМПЗ важное значение так же принадлежит гипертромбоцитозу с развитием сладж-синдрома в мелких сосудах легких. Легочной локализации воспалительных процессов у больных ММ способствуют лимфоидная и плазмноклеточная инфильтрация легких, парапротеиноз легких, локализация миеломных узлов в ребрах, ткани легких и бронхов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А. Хронический миелолейкоз. СПб: СпецЛит, 1998. 463 с.
2. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. СПб.-М.: Литтерра, 2016. 298 с.
3. Андреева Н.Е, Балакирева Т.В. Парапротеинемические гемобластозы // Руководство по гематологии: в 3-х т. Т.2. / под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003. С.151–184.
4. Бабушкина Г.Ф. Клинико-морфологические изменения в легких и сердце при парапротеинемических гемобластозах: дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 184 с.
5. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Мно-

жественная миелома: руководство для врачей. М.: Специальное изд-во мед. кн., 2016. 512 с.

6. Войно-Ясенецкая О.В. Легочно-альвеолярный парапротеиноз у больных миеломной болезнью // Проблемы гематологии. 1975. №10. С.32–35.

7. Войно-Ясенецкая О.В. Актуальные вопросы клинической морфологии миеломной болезни: дис. ... канд. мед. наук. М., 1976. 192 с.

8. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Леншин А.В., Гаврилова Н.Н., Рабинович Б.А. Морфо-функциональное состояние бронхолегочной системы у больных хроническим лимфолейкозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2004. Вып.17. С.96–101.

9. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Есенин В.В., Скрипкина Н.С., Есенина Т.В., Городович С.Н., Стародубцева Н.А., Коломыцын П.Г. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Амурской области // Дальневосточный медицинский журнал. 2004. №2. С.34–38.

10. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Ткачева С.И., Каленбет Л.И., Кострова И.В. Нарушение эндобронхиальной микрогемодинамики у больных хроническим лимфолейкозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.46. С.52–57.

11. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Ткачева С.И., Каленбет Л.И., Гоборов Н.Д. Нарушение эндобронхиальной микрогемодинамики у больных множественной миеломой // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. №2. С.30–33.

12. Волкова М.А. Амбулаторное лечение и диспансеризация больных хроническими лейкозами. М.: Медицина, 1979. 216 с.

13. Клиническая онкогематология / под ред. М.А.Волковой. 2-е изд. М.: Медицина, 2007. 1119 с.

14. Руководство по гематологии. Издание третье: в 3-х т. / под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003. Т.2. 277 с.

15. Даштаянц Г.А. Клиническая гематология. Киев: Здоров'я. 1978. 288 с.

16. Дульцин М.С., Кассирский И.А., Раушенбах М.Ю. Лейкозы. Этиология, патогенез, клиника, лечение. М.: Медицина, 1965. 432 с.

17. Краевский Н.А., Неменова Н.М., Хохлова Н.П. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза лейкозов. М.: Медицина, 1965. 420 с.

18. Ландышев Ю.С., Филиппова И.С., Войцеховский В.В., Есенин В.В., Скрипкина Н.С., Есенина Т.В., Косова Е.М., Городович С.Н. Эпидемиологические исследования хронического лимфолейкоза в Амурской области // Дальневосточный медицинский журнал. 2006. №4. С. 51-54.

19. Рукавицын О.А., Сидорович Г.И. Множественная миелома и родственные заболевания. М.: БИНОМ, 2006. 212 с.

20. Гематология. Национальное руководство / под ред. О.А.Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с.

21. Файнштейн Ф.Э., Полянская А.М. Опухолевая

прогрессия при хроническом лимфолейкозе // Тер. арх. 1984. №10. С.80–83.

22. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И., Бахрамов С.М., Хохлова М.П. Болезни системы крови. Ташкент: Медицина, 1987. 671 с.

23. Филатова Е.А., Войцеховский В.В., Григоренко А.А. Особенности эндобронхиальной микрогемодикуляции у больных истинной полицитемией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.47. С.53–58.

24. Catovsky D., Foa R. The lymphoid leukaemias. London: Butterworth, 1990.

25. Catovsky D. Chronic lymphoproliferative disorders // Curr. Opin. Oncol. 1995. Vol.7, №1. P.3–11.

26. Friedenberг W.R., Graham D., Greipp P., Blood E., Winston R.D. The treatment of multiple myeloma with docetaxel (an ECOG study) // Leuk. Res. 2003. Vol.27, №8. P.751–754.

27. Litz C.E., Brunning R.D. Chronic lymphoproliferative disorders: classification and diagnosis // Baillieres Clin. Haematol. 1993. Vol.6, №4. P.767–783.

28. Montserrat E. Chronic lymphoproliferative disorders // Curr. Opin. Oncol. 1997. Vol.9, №1. P.34–41.

29. Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukaemia: a short overview // Ann. Oncol. 2008. Vol.19, Suppl.7. P.320–325. doi: 10.1093/annonc/mdn460

30. Oscier D., Dearden C., Eren E., Fegan C., Follows G., Hillmen P., Illidge T., Matutes E., Milligan D.W., Pettitt A., Schuh A., Wimperis J. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia // Br. J. Haematol. 2012. Vol.159, N5. P.541–564. doi: 10.1111/bjh.12067

31. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia // N. Engl. J. Med. 1995. Vol.333, №16. P.1052–1057.

REFERENCES

1. Abdulkadyrov K.M., Bessmeltsev S.S., Rukavitsyn O.A. Chronic myelogenous leukemia. St. Petersburg: Spetsial'naya literatura; 1998 (in Russian).

2. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. St. Petersburg-Moscow: Litterra; 2016 (in Russian).

3. Andreeva N.E., Balakireva T.V. Paraproteinemic hemoblastosis. In: Vorob'ev A.I., editor. Manual on Hematology. Moscow: N'yudiamed; 2003:151–184 (in Russian).

4. Babushkina G.F. Clinical and morphological changes in the lungs and heart in paraproteinemic hemoblastoses: abstract of PhD thesis. Moscow; 1987 (in Russian).

5. Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Multiple myeloma: a guide for doctors. Moscow; 2016 (in Russian).

6. Voyno-Yasenetskaya O.V. Pulmonary-alveolar paraproteinemic hemoblastosis in patients with myeloma. *Problemy gematologii* 1975; 10:32–35 (in Russian).

7. Voyno-Yasenetskaya O.V. Actual questions of clinical morphology of myeloma: abstract of PhD thesis. Moscow; 1976 (in Russian).

8. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A. A., Lenshin A.V., Gavrilova N.N., Rabinovich B.A. The morphofunctional condition of the bronchopulmonary sys-

tem in the patients with chronic lymphatic leukemia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2004; 17:96–101 (in Russian).

9. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A., Esenin V.V., Skripkina N.S., Esenina T.V., Gorodovich S.N., Starodubtseva N.A., Kolomytsyn P.G. Analysis multiple myeloma incidences in the Amur Region. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2004; 2:34–38 (in Russian).

10. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A., Tkacheva S.I., Kalenbet L.I., Kostrova I.V. Endobronchial microhemocirculation features in the patients with chronic lymphocytic leukemia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2012; 46:52–57 (in Russian).

11. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev U.S., Grigorenko A.A., Tkacheva S.I., Kalenbet L.I., Goborov N.D. Endobronchial microhemocirculation disorders in patients with multiple myeloma *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2010; 2:30–33 (in Russian).

12. Volkova M.A. Outpatient treatment and clinical examination of patients with chronic leukemia. Moscow: Meditsina; 1979 (in Russian).

13. Volkova M.A., editor. Clinical oncohematology. Moscow: Meditsina; 2007 (in Russian).

14. Vorob'ev A.I., editor. Manual on Hematology. 3rd ed. Moscow: N'yudiamed; 2003 (in Russian).

15. Dashtayants G.A. Clinical hematology. Kiev: Zdorov'ya; 1978 (in Russian).

16. Dul'tsin M.S., Kassirskiy I.A., Raushenbakh M.Yu. Leukemia. Etiology, pathogenesis, clinical picture, treatment. Moscow: Meditsina; 1965 (in Russian).

17. Krayevskiy N.A., Nemenova N.M., Khokhlova N.P. Pathological anatomy and pathogenesis of leukemia. Moscow: Meditsina; 1965 (in Russian).

18. Landyshev Yu.S., Filippova I.S., Voytsekhovskiy V.V., Esenin V.V., Skripkina N.S., Esenina T.V., Kosova E.M., Gorodovich S.N. Epidemiological analysis of chronic lymphocytic leukemia in the Amur region. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2006; 4:51–54 (in Russian).

19. Rukavitsyn O.A., Sidorovich G.I. Multiple myeloma and related diseases. Moscow: BINOM; 2006 (in Russian).

20. Rukavitsyn O.A., editor. Hematology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).

21. Feinstein F.E., Polyanskaya A.M. Tumor progression in chronic lymphatic leukemia. *Ter. Arkh.* 1984; 10:80–83 (in Russian).

22. Feinstein F.E., Kozinets G.I., Bakhranov S.M., Khokhlova M.P. Blood Diseases. Tashkent: Meditsina; 1987 (in Russian).

23. Filatova E.A., Voytsekhovskiy V.V., Grigorenko A.A. Peculiarities of endobronchial microhemocirculation in patients with polycythemia vera. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2013; 47:53–58 (in Russian).

24. Catovsky D., Foa R. The lymphoid leukaemias. London: Butterworth; 1990.

25. Catovsky D. Chronic lymphoproliferative disorders. *Curr. Opin. Oncol.* 1995; 7(1):3–11.

26. Friedenberг W.R., Graham D., Greipp P., Blood E., Winston R.D. The treatment of multiple myeloma with docetaxel (an ECOG study). *Leuk. Res.* 2003; 27(8):751–754.
27. Litz C.E., Brunning R.D. Chronic lymphoproliferative disorders: classification and diagnosis. *Baillieres Clin. Haematol.* 1993; 6(4):767–783.
28. Montserrat E. Chronic lymphoproliferative disorders. *Curr. Opin. Oncol.* 1997; 9(1):34–41.
29. Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukaemia: a short overview. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (Suppl 7):vii320–325. doi: 10.1093/annonc/mdn460
30. Oscier D., Dearden C., Eren E., Fegan C., Follows G., Hillmen P., Illidge T., Matutes E., Milligan D.W., Pettitt A., Schuh A., Wimperis J. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2012; 159(5):541–564. doi: 10.1111/bjh.12067
31. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333(16):1052–1057.

Поступила 25.04.2018

Контактная информация

*Валерий Владимирович Войцеховский,
доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.
E-mail: voitsehovskij@yandex.ru*

*Correspondence should be addressed to
Valeriy V. Voytsekhovskiy,
MD, PhD, DSc, Associate Professor,
Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course,
Amur State Medical Academy,
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
E-mail: voitsehovskij@yandex.ru*