

УДК 616-006.446:616.26

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ СПОСОБНОСТЬ ДИАФРАГМЫ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЛЕЙКОЗАМИВ.В.Войцеховский¹, Е.А.Филатова², Ю.С.Ландышев¹, А.А.Григоренко¹, О.А.Мажарова¹¹Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95²Амурская областная клиническая больница, 675027, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ

При помощи метода ультразвукового сканирования изучена сократительная способность диафрагмы у больных хроническими лейкозами. Проведено морфологическое исследование диафрагмы таких пациентов после аутопсии. Установлено, что у больных со значительным увеличением селезенки и печени (хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, идиопатический миелофиброз) ведущая роль в нарушении функциональной способности диафрагмы принадлежит компрессионному синдрому. Важную роль в развитии дистрофических изменений диафрагмы оказывают: специфическая лейкоэмическая инфильтрация, при гиперлейкоцитозе – лейкостазы в мелких сосудах с нарушением микроциркуляции, при миелопролиферативных заболеваниях в случае гипертромбоцитоза – агрегаты из тромбоцитов в мелких сосудах. Нарушению экскурсии диафрагмы при множественной миеломе способствуют ее лимфоидная и плазмоклеточная инфильтрация, наличие белковых стазов в мелких сосудах с нарушением микрогемоциркуляции и снижение сократительной способности диафрагмы вследствие выраженного остеодеструктивного процесса грудной клетки, при развитии почечной недостаточности – уремическое поражение. У больных истинной полицитемией ведущая роль в нарушении функции диафрагмы принадлежит компрессионному синдрому вследствие увеличения селезенки и печени и нарушению микрогемоциркуляции. Полное восстановление экскурсии диафрагмы возможно только у больных хроническим миелолейкозом после проведения таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ и достижения полных клинико-гематологического, цитогенетического и большого молекулярного ответов. При других хронических лейкозах можно добиться улучшения, но не восстановления сократительной способности диафрагмы.

Ключевые слова: хронические лейкозы, сократительная способность диафрагмы, ультразвуковое сканирование диафрагмы, морфологическое исследование диафрагмы.

SUMMARY

CONTRACTILITY OF THE DIAPHRAGM
IN PATIENTS WITH CHRONIC LEUKEMIAV.V.Voytsekhovskiy¹, E.A.Filatova², Yu.S.Landyshev¹,
A.A.Grigorenko¹, O.A.Mazharova¹¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str.,
Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

Using the method of ultrasound scanning the contractile ability of the diaphragm in patients with chronic leukemia was studied. A morphological examination of the diaphragm in these patients was done after autopsy. It was found out that in patients with significant enlargement of the spleen and liver (chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, idiopathic myelofibrosis) the leading role in the disturbance of the functional capacity of the diaphragm belongs to the compression syndrome. Dystrophic changes in the diaphragm can also be caused by specific leukemic infiltration, leukostasis in small vessels with the violation of microcirculation at hyperleukocytosis, platelet aggregates in small vessels at myeloproliferative diseases in the case of hyperthrombocytosis. The damage of the diaphragm excursion at multiple myeloma is caused by its lymphoid and plasma cell infiltration, the presence of protein stasis in small vessels with the violation of microcirculation and reduced contractility of the diaphragm due to intensive osteodestruction process in the chest; uremic damage occurs as a result of renal failure. In patients with polycythemia vera the leading role in the dysfunction of the diaphragm belongs to the compression syndrome due to an enlarged spleen and liver and impaired microcirculation. The full restoration of the diaphragm excursion is only possible in patients with chronic myeloid leukemia after targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors and achievement of complete clinical hematological, cytogenetic and major molecular responses. For other chronic leukemia it is possible to achieve improvement, but not a complete normalization of the functional capacity of the diaphragm.

Key words: chronic leukemia, contractile ability of the diaphragm, ultrasound scanning of the diaphragm, morphological study of the diaphragm.

Диафрагма является главной дыхательной мышцей, которая в физиологических условиях обеспечивает 2/3 жизненной емкости легких, а при форсированном дыхании – 70-80% вдоха [6]. В результате движения диафрагмы полностью осуществляется вентиляция нижних и 40-50% объема вентиляции верхних долей легких [6]. Мышечная респираторная система при целом ряде заболеваний становится неспособной осуществлять свою насосную функцию, тем самым усугубляя нарушения процессов вентиляции и газообмена

в легких [9, 10]. Считается, что ощущение одышки у больных бронхиальной обструкцией связано, прежде всего, с утомлением респираторной мускулатуры в первую очередь диафрагмы [9, 10]. Значительное увеличение селезенки и печени, имеющие место у многих больных с хроническими лимфопролиферативными и миелопролиферативными заболеваниями, способствует компрессии диафрагмальной мышцы и органов грудной полости [2]. Изучению морфофункционального состояния бронхолегочной системы у больных хроническими гемобластозами, заболеваемость которыми постоянно увеличивается [4, 13], посвящена комплексная работа сотрудников кафедры госпитальной терапии и патологической анатомии Амурской государственной медицинской академии, которая ведется с 2001 г. [1, 2, 7, 8]. В данной работе приводится информация о нарушении функциональной способности диафрагмы у больных с наиболее распространенными хроническими лейкозами.

Материалы и методы исследования

В исследование включались больные хроническими лейкозами, без сопутствующей бронхолегочной патологии и не злоупотреблявшие курением.

Классификация J.L.Binet et al. [11] взята за основу при разделении 54 пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) на три группы.

Группа 1 (13 человек) – больные ХЛЛ в стадии А по классификации J.L.Binet. У всех отмечался только умеренный лейкоцитоз в анализах крови, органомегалии не было. Курсовая цитостатическая терапия этим пациентам не назначалась. За ними велось динамическое наблюдение, иногда назначалась первично-сдерживающая терапия хлорамбуцилом. Средний возраст больных 1 группы – $58,7 \pm 2,0$ года.

Группа 2 (26 человек – пациенты со стадией В по классификации J.L.Binet. В эту группу вошли больные с прогрессирующей (15), селезеночной (7) и опухолевой (4) формами по классификации А.И.Воробьева и соавт. [3]. Для данных больных были характерны высокий лейкоцитоз, нарастающая лимфаденопатия, сплено- и гепатомегалия. Площадь селезенки по данным УЗИ во 2 группе составила $106 \pm 9,1$ см². Средний возраст пациентов 2 группы – $58,5 \pm 3,2$ года.

В 3 группу включены 15 пациентов. Эту группу составили больные в стадии С по классификации J.L.Binet. Из них 10 пациентов относились к опухолевой форме ХЛЛ, у 5 больных установлена селезеночная форма. Площадь селезенки по данным УЗИ – $125 \pm 10,2$ см². Средний возраст больных 3 группы составил $61,2 \pm 5,5$ года.

При распределении пациентов с множественной миеломой (ММ) на группы использовали классификацию В.Durie, S.Salmon [12].

Группу 1 составили 12 пациентов с IА и IА стадиями заболевания. В эту группу были включены все пациенты с солитарной плазмцитомой и с «тлеющей миеломой». Средний возраст больных 1 группы составил $56 \pm 4,6$ года.

Во 2 группу были включены пациенты в IIIА стадии заболевания (27 человек). У большинства больных 2 группы имела место развернутая клиническая картина ММ с наличием костномозгового (в том числе остеодеструктивный процесс в ребрах и грудном отделе позвоночника), гиперкальциемического, анемического, геморрагического синдромов, синдромов повышенной вязкости крови, недостаточности антител, неврологических проявлений и др. Средний возраст больных составил $55 \pm 4,5$ года.

Группу 3 составили 25 пациентов, у которых во время первичной диагностики ММ уже имели место миеломная нефропатия и хроническая почечная недостаточность (ХПН). Средний возраст пациентов 3 группы – $57 \pm 6,6$ года. В эту группу вошли пациенты в III В стадии с наличием множественных костных деструкций (в том числе ребер и грудного отдела позвоночника), тяжелым анемическим синдромом, высокой секрецией парапротеина.

Увеличения селезенки у больных с ММ не диагностировали.

25 больных с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) при первичной диагностике гемобластоза распределены следующим образом: 17 пациентов включены в исследование в хронической фазе заболевания, площадь селезенки – $110 \pm 6,6$ см²; 5 – в фазе акселерации, площадь селезенки – $128 \pm 5,2$ см²; 3 – в стадии бластного криза, площадь селезенки – $130 \pm 12,3$ см². Всем была назначена терапия иматинибом (ингибитор тирозинкиназы первого поколения): в хронической фазе – 400 мг, в фазе акселерации – 600 мг, при бластном кризе – 800 мг. Пациенты в стадии бластного криза (во всех случаях по миелобластному варианту) получали также лечение по протоколу «7+3» с даунорубицином. Средний возраст больных ХМЛ составил $50,6 \pm 7,9$ года.

Среди 30 обследованных больных истинной полицитемией (ИП) у 18, на момент обследования, имела место IIА стадия (1 группа), площадь селезенки – $84,8 \pm 2,21$ см²; у 12 – IIБ стадия (2 группа), площадь селезенки – $118 \pm 13,7$ см². Средний возраст – $59,35 \pm 5,5$ года.

Обследовано 24 больных идиопатическим миелофиброзом (ИМФ). Пациенты разделены на группы в зависимости от фазы заболевания: 1 группа – больные в клеточной фазе заболевания (n=12), 2 группа – больные ИМФ в стадии миелофиброза и остеосклероза (n=12). Площадь селезенки по УЗИ у пациентов в клеточной фазе составила $150 \pm 9,91$ см², в фазе миелофиброза – $216 \pm 17,7$ см². Средний возраст – $59,8 \pm 2,2$ года.

Контрольная группа состояла из 20 человек без гематологической, бронхолегочной и кардиологической (за исключением ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии) патологии, не курящих, по полу и возрасту ($55 \pm 5,2$ года) соответствующих пациентам с хроническими лейкозами, и обследованных аналогично им.

Функциональное состояние диафрагмы исследовали при помощи ультразвукового сканирования на аппаратах «Аloka» 650SSD (Япония) и «Mindray C8»

(Китай) по методу О.А. Мажаровой и О.Н. Сивяковой [5]. Правый купол диафрагмы исследовался в положении больного «лежа на спине» натошак. Первоначально устанавливали местоположение диафрагмы путем сагиттального и поперечного сканирования верхнего края печени. Оценивали толщину и форму ее купола. Находили проекцию, в которой расстояние от края печени до диафрагмы – максимально. В этой проекции с помощью маркеров на экране ультразвукового сканера фиксировали точки купола диафрагмы, наиболее отстоящие друг от друга на входе и выходе при спокойном, а также при форсированном дыхании. Измеряли расстояние между ними. Исследовали толщину диафрагмы (ТД), экскурсию диафрагмы при спокойном (ЭДс) и форсированном (ЭДф) дыхании.

Гистологическое исследование диафрагмы выполнено 95 пациентам с ХЛЛ, 65 – с ММ, 10 – с ХМЛ, 2 – с ИП и 25 с ИМФ, умершим в 2001-2014 гг. Исследования проводились на базе кафедры патологической анатомии АГМА.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы Statistica 6.1. Критиче-

ский уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между группами был принят равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При ультразвуковом исследовании диафрагмы у больных ХЛЛ 1 группы существенных изменений, по сравнению с контролем, выявлено не было. Толщина диафрагмы не отличалась от показателя в контрольной группе. Положение, форма, эхогенность диафрагмы также не изменялись. Экскурсия диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании не отличалась от контроля. У больных 2 группы толщина диафрагмы не изменялась. Но эхоструктура диафрагмы стала неоднородной, отмечено уплощение ее купола. Значительно уменьшилась экскурсия диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании. В 3 группе выявлены наибольшие морфологические изменения диафрагмы. Купол был нечетким. Эхоструктура диафрагмы становилась неоднородной. Значительно снизилась экскурсия диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ультразвукового сканирования диафрагмы у больных ХЛЛ (М±m)

Показатели	Контроль (n=20)	1 группа (n=13)	2 группа (n=26)	3 группа (n=15)
ТД, мм	5,8±0,6	5,8±0,4	5,7±0,19	5,6±0,3
ЭДс, мм	20,6±1,36	19,5±1,5	14,25±1,3*	10,7±1,9*
ЭДф, мм	80,2±4,5	70,1±4,9	30,7±1,9*	24,75±2,2*

Примечание: в таблицах 1 и 2 * – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (p<0,001).

Исследование диафрагмы у 45 пациентов со значительным увеличением печени и селезенки выявило преобладание миоцитов средних размеров (площадь поперечного сечения – 501±14,2 мкм²), но имело место увеличение вновь образованных миоцитов большого (1969±31 мкм²) и малого (286,8±17 мкм²) размеров. Диагностированы некробиотические изменения миоцитов. У этих больных 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 селезенкой и печенью. При гистологическом исследовании отмечена лимфоидная инфильтрация диафрагмы и лимфоцитарные стазы в сосудах, что также способствует нарушению сократительной способности диафрагмы и дистрофическим изменениям мышечных волокон. Лимфоидная инфильтрация диафрагмы никогда не достигала таких размеров, когда могла бы определяться макроскопически, во всех случаях это были гистологические находки.

Сделано заключение о том, что компрессия диафрагмальной мышцы увеличенными селезенкой и печенью значительно снижает ее подвижность и является одной из причин возникновения, тяжелого и затяжного

течения бронхолегочной патологии при ХЛЛ. Другой причиной нарушения функции диафрагмы при ХЛЛ является ее специфическое лейкоэмическое поражение.

При ультразвуковом исследовании диафрагмы у больных ММ 1 группы существенных изменений, по сравнению с контролем, выявлено не было (табл. 2). Толщина диафрагмы не изменялась. Положение, форма, эхогенность диафрагмы также не отличались от контроля. Экскурсия диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании не отличалась от контроля. У больных 2 группы толщина диафрагмы не изменялась, но ее эхоструктура стала неоднородной. Отмечено уплощение купола диафрагмы. Значительно уменьшилась экскурсия диафрагмы. В 3 группе выявлены наибольшие морфологические изменения диафрагмы. Ее купол был нечетким, эхоструктура становилась неоднородной. Значительно уменьшилась подвижность диафрагмы. Экскурсия диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании была значительно снижена.

Анализ морфологии диафрагмы больных ММ после аутопсии показал следующие результаты. У пациентов с выраженным остеодеструктивным процессом грудной клетки и ХПН преобладали миоциты средних размеров, но наряду с этим было увеличено количество миоцитов большого и малого размеров. У этих же больных выявлено значительное разрастание

стромы вокруг сосудов, в межмышечном пространстве и большие участки липоматоза. У многих больных были диагностированы очаги лимфоидной и плазмноклеточной инфильтрации диафрагмы. При высоком содержании парапротеина в крови, в мелких сосудах диагностировали белковые стазы. При наличии ХПН часто диагностировали кальциноз и отек диафрагмальной мышцы.

Сделано заключение, что нарушению функционального состояния диафрагмы и развитию морфологических изменений в ней при ММ способствуют лимфоидная и плазмноклеточная инфильтрация, наличие белковых стазов в мелких сосудах с нарушением микрогемодикуляции и снижение сократительной способности диафрагмы вследствие выраженного остеодеструктивного процесса грудной клетки. При на-

личии почечной недостаточности дистрофическим изменениям способствует также уремическое поражение и отек мышцы.

При ультразвуковом исследовании диафрагмы у 25 больных ХМЛ с впервые установленным диагнозом (до начала терапии иматинибом) изменений толщины диафрагмы не выявлено, но эхоструктура ее была неоднородной, отмечалось уплощение купола. Экскурсия диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании оказалась значительно сниженной (табл. 3). Наиболее существенное снижение экскурсии диафрагмы наблюдалось у 13 больных со значительным увеличением селезенки (площадь по УЗИ $126 \pm 15,7 \text{ см}^2$) и печени, из них 5 пациентов были в хронической фазе, 5 – в фазе акселерации и 3 – в фазе бластного криза: $9,3 \pm 0,62 \text{ мм}$ ($p < 0,001$) и $27,76 \pm 1,06 \text{ мм}$ ($p < 0,001$), соответственно.

Таблица 2

Показатели ультразвукового сканирования диафрагмы у больных ММ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)	1 группа (n=12)	2 группа (n=27)	3 группа (n=11)
ТД, мм	$5,8 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,18$
ЭДс, мм	$20,6 \pm 1,36$	$19,0 \pm 1,7$	$10,28 \pm 0,7^*$	$9,75 \pm 0,35^*$
ЭДф, мм	$80,2 \pm 4,5$	$70,1 \pm 5,0$	$24 \pm 1,4^*$	$22 \pm 0,8^*$

Таблица 3

Показатели ультразвукового сканирования диафрагмы у больных ХМЛ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=20)	Больные ХМЛ с впервые установленным диагнозом (n=25)	Больные ХМЛ через 3 мес. от начала терапии иматинибом (n=23)	Больные ХМЛ через 1,5 г. после начала терапии иматинибом (n=23)
ТД, мм	$5,8 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,5$ $p_1 > 0,05$	$5,7 \pm 0,5$ $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	$5,9 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$
ЭДс, мм	$20,6 \pm 1,36$	$11,5 \pm 0,6$ $p_1 < 0,001$	$19,1 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$	$19,4 \pm 0,7$ $p_1 > 0,05$; $p_3 < 0,001$; $p_4 > 0,05$
ЭДф, мм	$80,2 \pm 4,5$	$39,5 \pm 1,5$ $p_1 < 0,001$	$75,9 \pm 7,2$ $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$	$76,8 \pm 6,0$ $p_1 > 0,05$; $p_3 < 0,001$; $p_4 > 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий между показателями больных ХМЛ и контрольной группы; p_2 – между показателями больных ХМЛ до лечения и через 3 месяца терапии иматинибом; p_3 – между показателями больных ХМЛ до лечения и через 1,5 года после начала терапии иматинибом; p_4 – между показателями функциональной способности диафрагмы через 3 месяца и через 1,5 года от начала терапии иматинибом.

Двум пациентам с рецидивом бластного криза в дальнейшем повторное исследование не проводилось в связи с летальным исходом. При повторном исследовании у 23 больных размеры печени и селезенки через 3 месяца терапии иматинибом и достижения полного клинико-гематологического ответа нормализовались, и нарушений экскурсии диафрагмы ни при спокойном, ни при форсированном дыхании выявлено не было. При достижении полного цитогенетического и большого молекулярного ответов через 1 и 1,5 года, соответственно, показатели функционального состояния диафрагмы также достоверно не отличались от показателей контрольной группы (табл. 3).

При морфологическом исследовании диафрагмы после аутопсии, у 10 пациентов ХМЛ в стадии бластного криза со значительной гепатоспленомегалией на-

блюдалось преобладание миоцитов средних размеров, но отмечено увеличение вновь образованных миоцитов большого и малого размеров. Диагностированы некробиотические изменения миоцитов, большие участки липоматоза, значительное разрастание стромы в межмышечном пространстве и вокруг сосудов. К данным дистрофическим изменениям приводит нарушение функции диафрагмы вследствие ее компрессии увеличенными печенью и селезенкой. При проведении гистологического исследования отмечена инфильтрация диафрагмы бластами и гранулоцитами V и VI классов и лейкоцитарные стазы (преимущественно состоящие из бластов и гранулоцитов V класса) в сосудах, также способствующие нарушению сократительной способности диафрагмы, ее дистрофическим изменениям.

Исследование функциональной способности диа-

фрагмы проведено 28 пациентам с ИП. У всех изменений толщины диафрагмы не выявлено. У пациентов во ПА стадии заболевания эхоструктура диафрагмы была однородной. У 8 больных (80%) во ИБ стадии отмечается неоднородность эхоструктуры диафрагмы и уплощение её купола. У больных ИП ПА стадии экскурсия диафрагмы при спокойном дыхании не имела достоверных различий по сравнению с контрольной группой, но показатели экскурсии диафрагмы при форсированном дыхании были снижены. Во ИБ стадии ИП отмечается достоверное снижение экскурсии диафрагмы как при спокойном, так и при форсированном дыхании по сравнению с контрольной группой и группой больных со ПА стадией. На фоне проводимой терапии (кровоопускания, эритроцитферез) при нормализации гематокрита у пациентов 1 группы отмечалось значительное сокращение размеров селезенки и восстановление показателей функциональной способности диафрагмы: площадь селезенки до лечения составила $84,8 \pm 2,21 \text{ см}^2$ ($p < 0,001$ по сравнению с контролем); после лечения – $56,4 \pm 3,91 \text{ см}^2$ ($p < 0,01$); между показателями больных ИП до и после нормализации гематокрита – $p < 0,01$. У больных 2 группы размеры печени и селезенки при восстановлении

гематокрита значительно не изменялись: площадь селезенки до проведения кровоопусканий – $118 \pm 13,7 \text{ см}^2$ ($p < 0,001$ по сравнению с контролем), после нормализации гематокрита – $107,5 \pm 5,92 \text{ см}^2$ ($p < 0,001$); между показателями больных ИП до и после нормализации гематокрита – $p > 0,05$. Экскурсия диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании оставалась сниженной (табл. 4).

ИП – доброкачественный гемобластоз. За 3 года исследования ни у одного пациента не было диагностировано летального исхода вследствие прогрессии заболевания. У двух был констатирован летальный исход от сопутствующей патологии: в одном случае – инфаркт миокарда, в другом случае – травма, несовместимая с жизнью; оба пациента из 2 группы. В диафрагме отмечены атрофические и склеротические изменения. Диагностированы некробиотические изменения миоцитов, разрастание стромы вокруг сосудов и межмышечном пространстве, участки липоматоза. Лейкемической инфильтрации диафрагмы при ИП не выявлено. В мелких сосудах отмечены дилатация, скопления эритроцитов и агрегаты тромбоцитов с развитием сладж-синдрома.

Таблица 4

Показатели ультразвукового сканирования диафрагмы у больных ИП (М±m)

Показатели	Контроль (n=20)	Клинические группы (n=30)			
		Больные ИП ПА стадии (n=18)		Больные ИП ИБ стадии (n=10)	
		До лечения	При нормализации гематокрита	До лечения	При нормализации гематокрита
ТД, мм	$5,8 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$	$5,7 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$	$6,1 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$	$6,1 \pm 0,2$ $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$
ЭДс, мм	$20,6 \pm 1,36$	$19,4 \pm 2,3$ $p_1 > 0,05$	$19,6 \pm 2,4$ $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$	$13,5 \pm 1,5$ $p_1 < 0,01$	$15,5 \pm 1,7$ $p_1 < 0,05; p_2 > 0,05$
ЭДф, мм	$80,2 \pm 4,5$	$41,7 \pm 2,2$ $p_1 < 0,001$	$75,6 \pm 5,6$ $p_1 > 0,05; p_2 < 0,001$	$29,5 \pm 3,6$ $p_1 < 0,001$	$40,5 \pm 3,9$ $p_1 < 0,001; p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий между показателями больных ИП и контрольной группы; p_2 – между показателями больных ИП до и после лечения.

ИМФ это гемобластоз, при котором имеет место значительное увеличение размеров селезенки, особенно в фазе миелофиброза и остеосклероза. По данным УЗИ площадь селезенки в 1 группе составила $150 \pm 9,91 \text{ см}^2$ ($p < 0,001$), во 2 группе – $216 \pm 17,7 \text{ см}^2$ ($p < 0,001$). Всем 24 больным ИМФ проведено ультразвуковое исследование диафрагмы. У больных в клеточной фазе заболевания изменения толщины диафрагмы не выявлено, но структура диафрагмы у 6 пациентов была неоднородной. У пациентов в стадии миелофиброза отмечается истончение диафрагмы, уплощение её купола. У всех больных установлено снижение экскурсии диафрагмы как при спокойном, так и при форсированном дыхании. Наибольшее снижение функциональной способности диафрагмы выявлено у больных в фазе миелофиброза со значительным увеличением печени и селезенки (табл. 5). Цитостатическое лечение ИМФ в обеих фазах не

привело к значительному сокращению размеров селезенки и печени, и ни у одного пациента показатели функциональной способности диафрагмы достоверно не улучшились.

При исследовании диафрагмы у 20 больных, умерших при прогрессировании ИМФ (из них 6 с бластным кризом), отмечено преимущественное наличие миоцитов средних размеров, но выявлено увеличение вновь образованных миоцитов большого и малого размеров. Отмечены некробиотические изменения миоцитов, значительное разрастание стромы вокруг сосудов в межмышечном пространстве, большое количество участков липоматоза. К дистрофическим изменениям диафрагмы приводит нарушение ее функции вследствие компрессии увеличенными селезенкой и печенью. Гистологическое исследование выявило лейкемическую инфильтрацию диафрагмы бластами, гранулоцитами V и VI классов и лейкостазы в сосудах, что также спо-

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 диафрагмы, лейкостазов в ее сосудах выявлено не было. Но у них также отмечались дистрофические процессы основной дыха-

тельной мышцы.

По результатам проведенных исследований сделано заключение о том, что, компрессия диафрагмальной мышцы увеличенными селезенкой и печенью значительно снижает ее подвижность при хронических миелолипролиферативных заболеваниях (ХМПЗ). Другой причиной нарушения функции диафрагмы при ХМПЗ является ее специфическое лейкоэмическое поражение.

Таблица 5

Показатели ультразвукового сканирования диафрагмы у больных ИМФ (M±m)

Показатели	Контроль (n=20)	Клинические группы	
		Больные ИМ в клеточной фазе (n=12)	Больные ИМ в стадии миелофиброза (n=12)
ТД, мм	5,8±0,6	5,46±0,16 $p_1 > 0,05$	3,99±0,5 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$
ЭДс, мм	20,6±1,36	15,1±0,98 $p_1 < 0,01$	10,4±1,52 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$
ЭДф, мм	80,2±4,5	40,1±3,56 $p_1 < 0,001$	26,6±2,88 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$

Примечание: p_1 – достоверность различий между показателями больных ИМ и контрольной группы; p_2 – между показателями больных ИМ в зависимости от стадии заболевания.

Выводы

1. У больных хроническими лейкозами со значительным увеличением селезенки и печени (ХЛЛ, ХМЛ, ИМФ) ведущая роль в нарушении функциональной способности диафрагмы принадлежит компрессионному синдрому. Важную роль в развитии дистрофических изменений основной дыхательной мышцы оказывают также: специфическая лейкоэмическая инфильтрация, при гиперлейкоцитозе – лейкостазы в мелких сосудах с нарушением микроциркуляции, при ХМПЗ в случае гипертромбоцитоза – агрегаты из тромбоцитов в мелких сосудах.

2. Нарушению функциональной способности диафрагмы у больных ММ способствуют ее лимфоидная и плазмоклеточная инфильтрация, наличие белковых стазов в мелких сосудах с нарушением микрогемодикуляции и снижение сократительной способности диафрагмы вследствие выраженного остеодеструктивного процесса грудной клетки. При наличии почечной недостаточности дистрофическим изменениям способствует также уремическое поражение и отек диафрагмальной мышцы.

3. У пациентов с ИП ведущая роль в нарушении функции диафрагмы принадлежит компрессионному синдрому вследствие увеличения селезенки и печени и нарушению микрогемодикуляции с развитием сладж-синдрома.

4. Полное восстановление экскурсии диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании возможно только у больных ХМЛ после проведения таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ и достижения полных клинико-гематологического, цитогенетического и большого молекулярного ответов. При других хронических лейкозах возможно улучшение, но не нор-

мализация функциональной способности диафрагмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морфо-функциональное состояние бронхолегочной системы у больных хроническим лимфолейкозом / В.В.Войцеховский, Ю.С.Ландышев, А.А.Григоренко, А.В.Леншин, Н.Н.Гаврилова, Б.А.Рабинович // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып. 17. С.96–101.
2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. Бронхолегочные осложнения хронического лимфолейкоза и множественной миеломы. Благовещенск: Зея, 2010. 253 с.
3. Воробьев А.И., Кременецкая А.М., Харазшвили Д.В. Опухоли лимфатической системы // Гематология и трансфузиология. 2000. Т.45, №3. С.3–14.
4. Клинико-эпидемиологические особенности гемобластозов в Амурской области / В.В.Войцеховский, Ю.С.Ландышев, В.В.Есенин, Э.В.Городович, С.Н.Городович, Т.В.Есенина // Дальневост. мед. журн. 1997. №3. С.31–35.
5. Способ определения толщины и экскурсии диафрагмы с помощью ультразвукового сканирования для диагностики утомления диафрагмальной мышцы: пат. 2140768 RU / О.Н.Сивякова, О.А.Мажарова; заявитель и патентообладатель Амурская гос. мед. академия. № 96113301/14; заявл. 04.07.1996; опубл. 10.11.1999; Бюл. №31 (II ч). С.247.
6. Рабкин И.Х., Акпербеков А.А. Рентгенодиагностика заболеваний и повреждений диафрагмы. М.: Медицина, 1973. 148 с.
7. Филатова Е.А. Морфофункциональное состояние бронхолегочной системы у больных хроническим миелолейкозом // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып. 46. С.58–63.
8. Клиническое и функциональное состояние брон-

холеговой системы у больных идиопатическим миелофиброзом / Е.А.Филатова, В.В.Войцеховский, Ю.С.Ландышев, А.А.Григоренко, Е.С.Филатов, Т.А.Савинова, С.И.Ткачева, С.Ю.Ландышев // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014. Вып.54. С.48–54.

9. Респираторная медицина: в 2-х т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т.1,2.

10. Пульмонология. Национальное руководство / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 960 с.

11. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis / J.L.Binet [et al.] // Cancer. 1981. Vol.48, №1. P.198–206.

12. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival // Cancer. 1975. Vol.36, №3. P.842–854.

13. Epidemiologic and clinical characteristics of multiple myeloma in five regions of Russian Federation / L.Mendeleva [et al.] // Haematologica. 2015. Vol.100, Suppl.1. P.743.

REFERENCES

1. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A. A., Lenshin A.V., Gavrilova N.N., Rabinovich B.A. The morphofunctional condition of the bronchopulmonary system in the patients with chronic lymphatic leukemia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2004; 17:96–101 (in russian).

2. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A. Bronchopulmonary complications of chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. Blagoveshchensk: Zeya; 2010 (in russian).

3. Vorob'ev A.I., Kremenetskaya A.M., Kharazishvili D.V. *Gematologiya i transfuziologiya – Hematology and Transfusiology* 2000; 45(3):3–14 (in russian).

4. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Esenin V.V., Gorodovich E.V., Gorodovich S.N., Esenina T.V. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 1997; 3:31–35 (in russian).

5. Sivyakova O.N., Mazharova O.A. Patent 2140768

RU. The method of diaphragm thickness and excursion identification with the help of ultrasound scanning to diagnose the fatigue of diaphragm muscle; published 10.11.1999 (in russian).

6. Rabkin I.Kh., Akperbekov A.A. X-ray diagnosis of disorders and damages of the diaphragm. Moscow: Meditsina; 1973 (in russian).

7. Filatova E.A. Morphologic and functional state of bronchopulmonary system in patients with chronic myeloleukemia *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; 46:58–63 (in russian).

8. Filatova E.A., Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A., Filatov E.S., Savinova T.A., Tkacheva S.I., Landyshev S.Yu. Clinical and functional state of bronchopulmonary system in patients with idiopathic myelofibrosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2014; 54:48–54 (in russian).

9. Chuchalin A.G., editor. Respiratory medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in russian).

10. Chuchalin A.G., editor. Pulmonology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in russian).

11. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguet H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1):198–206.

12. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36(3):842–854.

13. Mendeleva L., Soloviev M., Pokrovskaya O., Volodicheva E., Anchukova L., Men'shakova S., Osunihina S., Voytsekhovskiy V., Savchenko V. Epidemiologic and clinical characteristics of multiple myeloma in five regions of Russian Federation. *Haematologica* 2015; 100(Suppl.1):743.

Поступила 20.09.2015

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский,

доктор медицинских наук, 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, Head of Department of Hospital Therapy,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: voitsehovskij@yandex.ru