

Основные дифференциально-диагностические критерии хронического миело-лимфолейкоза по данным ультразвукового исследования

Севара Дилшодовна Муратова
Дилафруз Толибжановна Ботирова
Самаркандский областной многопрофильный медицинский центр
Анажан Газхановна Мадашева
СамГМУ

Аннотация: Хронический миелолейкоз - онкологическое заболевание, возникающее в результате хромосомной мутации с поражением полипотентных стволовых клеток и последующей неконтролируемой пролиферацией зрелых гранулоцитов. Составляет 15% от общего количества гемобластозов у взрослых и 9% от общего числа лейкозов во всех возрастных группах. Прогноз при хроническом миелолейкозе зависит от множества факторов, определяющим из которых является момент начала лечения (в хронической фазе, фазе активации или в период бластного криза). В качестве неблагоприятных прогностических признаков хронического миелолейкоза рассматривают значительное увеличение печени и селезенки (печень выступает из-под края реберной дуги на 6 и более см, селезенка - на 15 и более

Ключевые слова: хронический миело-лимфолейкоз, печень, селезенка, УЗД диагностика

Main differential diagnostic criteria for chronic myeloid- lymphocytic leukemia according to ultrasound data

Sevara Dilshodovna Muratova
Dilafuz Tolobjanovna Botirova
Samarkand regional Multidisciplinary Medical Center
Anajan Gazxanovna Madasheva
Samarkand State Medical University

Abstract: Chronic myeloid leukemia is an oncological disease that occurs as a result of chromosomal mutation with damage to pluripotent stem cells and subsequent hemoblastoses in adults and 9% of the total number of leukemias in all age groups. The prognosis for chronic myeloid leukemia depends on many factors, the determining one of which is the moment of initiation of treatment (in the chronic

phasa activation phasa or during the blast crisis). As unfavorable prognostic signs of chronic myeloid leukemia, a significant enlargement of the liver and spleen is considered (The liver protrudes from under the coustal arch by 6 or more cm, the spleen by 15 or more).

Keywords: chronic mielo-lymphocytic leukemia, liver, spleen, ultrasound diagnostics

Хронический миелолейкоз - онкологическое заболевание, возникающее в результате хромосомной мутации с поражением полипотентных стволовых клеток и последующей неконтролируемой пролиферацией зрелых гранулоцитов. Составляет 15% от общего количества гемобластозов у взрослых и 9% от общего числа лейкозов во всех возрастных группах. Обычно развивается после 30 лет, пик заболеваемости хроническим миелолейкозом приходится на возраст 45-55 лет. Дети до 10 лет страдают исключительно редко. [1,5].

Хронический миелолейкоз считается первым заболеванием, при котором достоверно установлена связь между развитием патологии и определенным генетическим нарушением. В 95% случаев подтвержденной причиной хронического миелолейкоза является хромосомная транслокация, известная как «филадельфийская хромосома». Суть транслокации заключается во взаимной замене участков 9 и 22 хромосом. В результате такой замены формируется устойчивая открытая рамка считывания. Образование рамки вызывает ускорение деления клеток и подавляет механизм восстановления ДНК, что увеличивает вероятность возникновения других генетических аномалий. [1,3].

В числе возможных факторов, способствующих появлению филадельфийской хромосомы у больных хроническим миелолейкозом, называют ионизирующее облучение и контакт с некоторыми химическими соединениями. [1,4].

Хронический миелолейкоз одинаково распространен у женщин и у мужчин. Из-за бессимптомного или малосимптомного течения может становиться случайной находкой при исследовании анализа крови, взятого в связи с другим заболеванием или во время профилактического осмотра. У части больных хронический миелолейкоз выявляется на заключительных стадиях, что ограничивает возможности терапии и ухудшает показатели выживаемости. Лечение проводят специалисты в области онкологии и гематологии. [1,4].

В течении ХМЛ выделяют 3 фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания. Заболевание может быть диагностировано на любом этапе. Хроническая фаза (ХФ) является начальной стадией ХМЛ и диагностируется

у большинства (до 94 %) впервые выявленных пациентов [1,6]. Диагноз ХФ устанавливают при отсутствии признаков ФА и БК.

Фаза акселерации (ФА) определяется у 3-5 % первичных пациентов с ХМЛ и является более продвинутой по сравнению с ХФ этапом развития патологического процесса при ХМЛ. ФА может также развиваться при прогрессировании заболевания.

Бластный криз (БК) является наиболее агрессивной стадией ХМЛ. Дебют болезни с БК является неблагоприятным прогностическим признаком и наблюдается у 1-2 % пациентов с ХМЛ. Медиана продолжительности жизни при БК ХМЛ составляет 6-12 месяцев [1,4].

Всем пациентам при установлении ХМЛ проводить общий (клинический) анализ крови (развернутый) с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением уровня тромбоцитов. Для верификации диагноза всем пациентам при установлении ХМЛ проводить биохимический анализ крови общетерапевтический: общий билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор, магний), амилаза, липаза, глюкоза, общий холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности для оценки функции органов и систем на момент установления диагноза и дальнейшего контроля возможной биохимической токсичности терапии ИТК [10].

Материалы и методы: Ультразвуковое исследование (УЗИ) проведено у 200 больных хроническим лимфолейкозом и 100 больных хроническим миелолейкозом. Больные хроническим лимфолейкозом разделены на 2 группы: 1 группу составили 60 пациентов с длительностью заболевания от 3 мес. до 5 лет, 2 - 140 больных с длительностью болезни 5-12 лет. Международная система классификации (11) выделяет следующие стадии хронического лимфолейкоза: А, В, С. В наших исследованиях больные в стадиях А и В объединены в 1 группу, так как по ультразвуковым характеристикам они практически не отличались, а больные в стадии С отнесены ко 2 группе.

Больные хроническим миелолейкозом в зависимости от фазы опухолевого процесса распределены на 3 группы. В 1 группу вошли 30 больных, находящихся в хронической фазе, длительностью заболевания 1-4 мес. (эти пациенты обследованы до начала цитостатической терапии); 2 группу составили 50 больных, у которых диагностирована прогрессирующая фаза. Длительность заболевания варьировала от 1,5 до 8 лет. В 3 группу вошли 20 больных в фазе бластного криза, длительность их заболевания колебалась от 1,5 до 8 лет. Всем больным производили эхографию печени, селезенки, оценивали их размеры и эхоструктуру, одновременно исследовали брюшинное

пространство с целью выявления увеличенных лимфатических узлов. При измерении размеров правой и левой доли печени определяли также угол наклона левой доли печени [6].

Результаты: При УЗИ у всех больных 1 группы хроническим лимфолейкозом выявлено увеличение правой доли печени и у 70% - левой. Нормальные размеры селезенки определялись только в 13% случаев. У 66,6% больных в брюшной полости обнаруживаются увеличенные лимфатические узлы. Однако угол наклона левой доли печени мало отличался от физиологического и составлял 45-50°. В то же время при прогрессировании лимфопролиферативного процесса наблюдалось утолщение левой доли и расширение ее угла наклона, который у больных 2 группы достигал 60-70°. При этом отмечалось и более отчетливое увеличение размера правой доли с закруглением ее краев. Анализ гепатограмм показал, что у больных 1 группы эхогенность органа снижалась, иногда обнаруживались участки, резко обедненные эхоструктурами, а звукопроводимость их возрастала. При прогрессировании болезни одновременно с ростом печени, заметно усиливалась ее эхогенность. В паренхиме печени выявлялось большое количество звуковых сигналов крупного и среднего размера, что объясняется разрастаниями в печени соединительной ткани и ее фиброзированием. Отмечалось повышение уровня сигналов от стенок сосудов и портальных трактов. Количество сосудов уменьшалось, особенно у пациентов, страдающих хроническим лимфолейкозом более 5-6 лет, вены плохо наполнялись кровью и нередко были смещены и разветвлялись под тупым углом.

Селезенка определялась увеличенной, но у больных 1 группы - это умеренная спленомегалия. Эхоструктура характеризовалась однородностью, малым количеством звуковых сигналов, а звукопроводимость органа повышалась. У больных 2 группы контур селезенки лоцировался выпуклым, неровным, в паренхиме визуализировались соединительно-тканые включения, множество крупных эхосигналов. При исследовании вен портальной системы обнаруживалось их расширение, более заметное у больных с длительным течением опухолевого процесса. Весьма важным признаком является расширение нижней полой вены, которая нередко достигает 26 мм (норма до 15 мм), причем теряется способность вены реагировать на фазы вдоха и выдоха. Одновременно у больных этой группы значительно чаще обнаруживались увеличенные лимфатические узлы в брюшной полости (89%). Они образовывали крупные "пакеты" или конгломераты, сдавливали и смещали сосуды, желудок, кишечник, мочевого пузыря, что сопровождалось болями в животе, чувством тяжести и дискомфорта, учащением мочеиспускания. Между спаянными узлами выявлялись гиперэхогенные перегородки. У больных 1

группы лимфатические узлы представлялись небольших размеров и реже образовывали крупные "пакеты". Увеличенные лимфатические узлы при хроническом лимфолейкозе располагались у 30% больных вдоль аорты, у 25% - в области ворот селезенки, у 27,5% - по ходу подвздошных сосудов, у 10% - в области ворот почек, у 30% - в области ворот печени. Лимфатические узлы, обнаруженные в воротах печени, нередко сдавливали устье желчного пузыря и нарушали отток желчи, что способствовало образованию конкрементов (рис. 6). Такую картину чаще мы наблюдали у больных 2 группы, при этом конкременты обнаруживались в 30% случаев, против 10% у больных 1 группы. Одновременно отмечалось расширение холедоха и утолщение стенки желчного пузыря.

Хроническая фаза

- увеличение размеров печени - в 85%, селезенки - в 95% случаев;
- равномерное и умеренное повышение эхогенности паренхимы органов;
- умеренное расширение вен портальной системы.

Прогрессирующая фаза:

- увеличение размеров печени, селезенки - в 100% случаев;
- усиление эхоструктуры органов, эхопозитивная исчерченность селезенки,
- уплотнение стенок внутрипеченочных сосудов, билиарных протоков, появление очагов фиброза;
- существенное расширение вен портальной системы.

Фаза бластного криза:

- гепатограммы характеризуются чередованием зон различной отражательной способности (печень выглядит "пестрой");
- неоднородность селезенки, большое количество эхосигналов среднего и крупного калибра;
- ригидность внутриорганных сосудов, признаки портальной гипертензии.

Следует отметить, что иногда бластной криз дебютирует внекостно-мозговыми проявлениями, в виде поражения внутрибрюшных лимфатических узлов. При этом другие клинико-гематологические признаки (результаты анализов периферической крови, миелограммы, гистологического исследования) могут соответствовать либо хронической либо прогрессирующей фазе. Между тем выявление у больных хроническим миелолейкозом увеличенных лимфатических узлов свидетельствует о внекостно-мозговом варианте бластного криза и требует соответствующего лечения.

Обсуждение: Таким образом, изложенные данные показывают, что ультразвуковое исследование - необходимый метод обследования больных хроническим миелолейкозом и хроническим лимфолейкозом, особенно на начальных стадиях болезни. Использование УЗИ позволяет выявить не только

увеличение размеров печени и селезенки, но и оценить сонограммы этих органов, которые имеют существенные различия в зависимости от тяжести, длительности и фазы лейкозного процесса. У больных хроническим лимфолейкозом длительностью заболевания более 5 лет наблюдается заметное увеличение размеров печени, угла наклона левой доли печени, закругление ее краев, уменьшается количество внутриорганных сосудов, которые плохо наполняются кровью, смещаются и имеют непостоянный калибр. Отличительной особенностью таких больных является потеря способности нижней полой вены изменять свой диаметр при дыхании. Существенной перестройке подвергается эхоструктура селезенки. Если в начальной стадии лейкозного процесса наблюдается ослабление эхогенности селезенки, то в дальнейшем параллельно нарастанию тяжести состояния больных и стадии заболевания эхогенность органа увеличивается. Гепатоспленомегалия и нарушение эхоструктуры органов обусловлены инфильтрацией печени и селезенки лейкозными клетками лимфоидного ряда, что отображается на сканограммах снижением эхогенности. С нарастанием инфильтрации, формированием соединительной ткани и фиброзированием паренхимы в результате как основного заболевания, так и действия проводимой химиотерапии наблюдаются повышение эхогенности и неоднородность органов.

У больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе в отличие от больных хроническим лимфолейкозом в стадии А отмечается повышение эхогенности печени и селезенки. С прогрессированием миелопролиферативного процесса происходят фибротизация паренхимы этих органов, значительное повышение эхогенности, расширение просвета портальных вен и нарушение их функциональных свойств. У больных в фазе бластного криза существенно нарушалась эхоструктура печени и селезенки, которые на экране монитора зачастую выглядели "пестрыми". Появление опухолевых инфильтратов в брюшной полости - важный признак внекостно-мозгового бластного криза хронического миелолейкоза.

Подводя итоги изложенного материала по ультразвуковому исследованию брюшной полости у больных хроническими лимфолейкозом и миелолейкозом, следует отметить, что существуют четкие дифференциально-диагностические признаки, свойственные этим заболеваниям (таблица). Итак, проведенные нами исследования позволяют рекомендовать эхографию брюшной полости в качестве дополнительного метода диагностики хронических миелолейкоза и лимфолейкоза. Метод высокоинформативен, доступен и значительно расширяет диагностические возможности врачей-гематологов.

Таблица. Основные дифференциально-диагностические критерии хронического миело- и лимфолейкоза по данным ультразвукового исследования.

Критерий	Норма	Хроническая фаза хронического миелолейкоза	Прогрессирующая фаза хронического миелолейкоза	Хронический лимфолейкоз С стадия
Эхоструктура печени	Мелко-зернистая, гомогенная	Мелкозернистая, гомогенная, эхогенность повышена	Средне- крупно-зернистая, эхогенность высокая	Средне- зернистая, эхогенность высокая
Эластичность	Эластичная	Эластичная	Значительно снижена	Снижена
Толщина стенки желчного пузыря, мм	2-3	3-4	5-8	6-9
D холедоха, мм	4-6	4-6	4-6	7-8
Эхоструктура селезенки	Мелко-зернистая, гомогенная	Мелкозернистая, эхогенность умеренно повышена	Крупно- зернистая, эхогенность высокая	Средне- зернистая, эхогенность повышена
Край селезенки	Ровный, четкий	Двоковыпуклый	Передний край остроконечный	Передний край закруглен

Прогноз

Прогноз при хроническом миелолейкозе зависит от множества факторов, определяющим из которых является момент начала лечения (в хронической фазе, фазе активации или в период бластного криза). В качестве неблагоприятных прогностических признаков хронического миелолейкоза рассматривают значительное увеличение печени и селезенки (печень выступает из-под края реберной дуги на 6 и более см, селезенка - на 15 и более см), лейкоцитоз свыше $100 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопению менее $150 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз более $500 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня бластных клеток в периферической крови до 1% и более, повышение суммарного уровня промиелоцитов и бластных клеток в периферической крови до 30% и более.

Вероятность неблагоприятного исхода при хроническом миелолейкозе возрастает по мере увеличения количества признаков. Причиной гибели становятся инфекционные осложнения или тяжелые геморрагии. Средняя продолжительность жизни пациентов с хроническим миелолейкозом составляет 2,5 года, однако при своевременном начале терапии и благоприятном течении заболевания этот показатель может увеличиваться до нескольких десятков лет.

Использованная литература

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Ультрасонография в гематологической практике // Гематол. и трансфузиол.- 1989.-N3.- С. 51-55.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Диагностическое значение эхографии селезенки, абдоминальных лимфоузлов и сосудов при хроническом лимфо- и миелолейкозе // Тер. арх.- 1990.N 7.-С. 63-67.

3. Волкова М.А. Амбулаторное лечение и диспансеризация больных хроническими лейкозами. М.: 1979.- 212 с.
4. Ковалева Л. Г., Бычкова С.Н. Прогностические факторы течения хронического лимфолейкоза// 3-й Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов. Тез. докл., 1991. -Т.І. -С. 143-144.
5. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г. И., Бахрармов С.М., Хохлова М.П. Болезни системы крови.- Ташкент, 1987.- 662 с.
6. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Ультразвуковая диагностика в гематологической практике. Санкт-Петербург: Из-во "KN", 1997.178 с.
7. Bruneton J.N., Benozio M., Btery M. Ultrasonography of the spleen.- Springer-Verlag, 1988.- 89 с.
8. Begeman H. Klinische Hamatologie.- Stuttgart, 1975.- 175 с.
9. Rehwald U., Heckemann R. Die Sonographische Untersuchung der Milz // Radiologie.- 1983.- Н.23.С. 114-120.
10. Kantarian H., Kaeting M., Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Analysis of 242 patients// Am. J. Med. - 1987.- N. 1.-P. 669 - 680.
11. International Workshop on CLL. Chronic Lymphocytic leukemia: proposals for a revised prognostic staging system// Brit. J. Haematol1981.-Vol.48.- P. 365-367
12. Абдиев, К., Махмонов, Л., Мадашева, А., & Маматкулова, Ф. (2021). Business games in teaching hematology. Общество и инновации, 2(6), 208-214
13. Abdiev, K. M., Makhmonov, L. S., Madasheva, O. G., & Berdiyaroova, M. B. The main causes of anemia in patients with diseases of the colon. Scientist Of The XXI Century, 12; 14 .Abdiev K.M, et al. Modern methods of treatment of hemorrhagic syndrome at an early stage in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura // Ученый XXI века — 2021, — № 1- 1—P.41-44 (72);
15. Мадашева, А. Г., & Жураева, М. З. (2019). Биохимические показатели и комплексное лечение больных псориазом с лечебным плазмаферезом. Достижения науки и образования, (10 (51)), 78-82.
16. Мадашева, А. Г., Дадажанов, У. Д., Абдиев, К. М., Маматкулова, Ф. Х., & Махмудова, А. Д. Динамика электронейромиографических показателей и эффективность электрической стимуляции мышц у больных гемофилией с мышечными атрофиями. Достижения науки и образования, (10 (51)), (2019). 26-30.
17. Ruziboeva, O. N., Abdiev, K. M., Madasheva. A. G., & Mamatkulova, F. K. (2021). Modern Methods Of Treatment Of Hemostasis Disorders In Patients With Rheumatoid Arthritis. Ученый XXI века, 8.
18. Мадашева, А. Г., & Махмудова, А. Д. (2021). Биохимические показатели у больных гемофилией с мышечными патологиями до и после лечения. Форум молодых ученых, (4 (56)), 233-238.

19. Gazkhanovna, M. A., Makhmatovich, A. K., & Utkirovich, D. U. (2022). Clinical efficacy of extracorporeal and intravascular hemocorrection methods in psoriasis. *ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal*, 12(2), 313-318.

20. Мадашева, А. Г. (2022). Коррекция диффузной алопеции при железодефицитной анемии. *Science and Education*, 3(12), 231-236. 21 Мадашева, А. Г. (2022). Клинико-неврологические изменения у больных гемофилией с мышечными патологиями. *Science and Education*, 3(12), 175-181.

21. Мадашева, А. Г., & Жураева, М. З. (2019). Биохимические показатели и комплексное лечение больных псориазом с лечебным плазмаферезом. *Достижения науки и образования*, (10 (51)), 78-82.

22. Дадажанов, У.Д., & Мадашева, А.Г., (2019), Эритропозитинлар. *Журнал вестник врача*, 1(4), 153-155.