

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БРОНХОЛЁГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Е.А.Филатова

Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ

С целью изучения морфофункциональных особенностей бронхолёгочной системы проведено комплексное обследование 30 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) при первичной диагностике гемобластоза в хронической фазе и через 1,5 года после начала терапии иматинибом. Установлено, что у больных ХМЛ в хронической фазе специфическими проявлениями со стороны бронхолёгочной системы являются лейкостазы в сосудах микроциркуляторного русла, нарушение эндобронхиальной микрогемоциркуляции, снижение экскурсии диафрагмы вследствие ее компрессии увеличенными селезенкой и печенью, у ряда больных – умеренное повышение среднего давления в легочной артерии. Заболеваемость бронхолёгочными инфекциями в хронической фазе ХМЛ невысокая. После достижения полного клинико-гематологического, полного цитогенетического и большого молекулярного ответов показатели эндобронхиальной микрогемоциркуляции и функциональной способности диафрагмы возвращаются к норме. Проведен анализ протоколов патологоанатомического вскрытия 20 пациентов ХМЛ умерших в стадии бластного криза. У них были диагностированы лейкоэмическая инфильтрация легочной ткани, бронхов, плевры и диафрагмы, гиперплазия лимфатических узлов средостения, лейкостазы в сосудах, компрессия увеличенными печенью и селезенкой диафрагмы и нижних отделов легких с образованием ателектазов, плевриты, наличие воспалительных инфильтратов в легких.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, морфологические изменения, бронхолёгочная система.

SUMMARY

MORPHOLOGIC AND FUNCTIONAL STATE OF BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOLEUKEMIA

Е.А. Filatova

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

To study morphologic and functional features of bronchopulmonary system, a complex examination of 30 patients with chronic myeloleukemia (CML) at the initial diagnosis of hemoblastosis in chronic phase and in 1.5 years after imatinib treatment was done. It was found out that in patients with CML in the chronic phase there were specific manifestations of the bronchopulmonary system, namely: leukostasis in microcir-

culatation channel vessels, violation of endobronchial microhemocirculation, the decrease of the diaphragm volume caused by the enlarged liver and spleen compression. A number of patients had a moderate increase of mean pulmonary artery pressure. The incidence of bronchopulmonary infections in CML chronic phase is not high. After achieving complete clinical and hematologic, cytogenetic and major molecular responses, the rates of endobronchial microhemocirculation and functional capacity of the diaphragm return to the normal ones. The analysis of autopsy reports of 20 patients with CML who died in blast crisis stage was done. Leukemic infiltration of the lung tissue, bronchial tubes, pleura and diaphragm, mediastinal lymphonodus hyperplasia, leukostasis in the vessels, compression by enlarged liver and spleen of diaphragm and lower parts of the lungs with the formation of atelectasis, pleurisy, the presence of inflammatory infiltrates in the lung were diagnosed in these patients.

Key words: chronic myeloleukemia, morphological changes, bronchopulmonary system.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – опухоль, которая возникает из ранних клеток-предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм, клеточный субстрат лейкоза представляют преимущественно гранулоциты, в основном нейтрофилы [11]. Современная цитостатическая терапия позволяет достигать полного цитогенетического и большого молекулярного ответа у 70% больных [3, 8]. Однако наряду с синдромом опухолевой прогрессии одной из ведущих причин летальности онкогематологических больных являются инфекционные осложнения, в первую очередь со стороны бронхолёгочной системы [5, 8, 9, 11].

Морфологические изменения бронхолёгочной системы при ХМЛ хорошо изучены. В основном имеют место инфекционные осложнения – воспалительные инфильтраты, туберкулез и грибковые поражения. Частоте развития инфекционных осложнений при гемобластозах способствует выраженный вторичный иммунодефицит. На начальных этапах опухолевой прогрессии ХМЛ лейкоэмическая инфильтрация легких, бронхов, плевры и органов средостения встречается очень редко. В то же время в стадию бластного криза может иметь место специфическое лейкозное поражение бронхолёгочной системы, плевры и лимфоузлов средостения [1, 6, 7]. При ХМЛ, как и при всех миелопролиферативных опухолях, может встречаться легочная гипертензия [2, 13].

Вместе с тем у больных ХМЛ до настоящего времени не изучены особенности эндобронхиальной мик-

рогемодикуляции, хотя нарушения в системе микрогемодикуляции играют основополагающую роль в развитии и прогрессировании воспалительного процесса в бронхах и легких. Не исследованы морфологические и функциональные изменения диафрагмы у больных ХМЛ, несмотря на то, что вовлечение в патологический процесс основной дыхательной мышцы оказывает значительное влияние на нарушение вентиляционной функции легких.

Целью настоящего исследования явилось изучение морфофункциональных особенностей бронхолегочной системы у больных ХМЛ.

Материалы и методы исследования

Группа из 30 больных ХМЛ с впервые установленным диагнозом обследована исходно и через полтора года после начала лечения иматинибом (Гливек®, Новартис Фарма АГ), когда должен быть достигнут большой молекулярный ответ. У всех пациентов диагноз был установлен в хронической фазе ХМЛ. Эти больные не злоупотребляли курением, в анамнезе у них не было заболеваний органов дыхания. Средний возраст участников исследования составил $45,8 \pm 3,7$ лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, по возрасту и полу соответствующие больным ХМЛ.

При диагностике ХМЛ были использованы традиционные методы: данные объективного осмотра, гемограмма, миелограмма, цитогенетическое и молекулярное исследования. После назначения терапии иматинибом ожидали результаты в соответствии с международными рекомендациями: через 3 месяца от начала терапии должен быть достигнут полный клинико-гематологический ответ, через 6 месяцев – большой цитогенетический ответ, через 12 месяцев – полный цитогенетический ответ, через 18 месяцев – большой молекулярный ответ [3, 8]. У 23 (76%) больных результаты лечения соответствовали стандартам. У 2 пациентов, несмотря на проводимую терапию, заболевание прогрессировало, трансформировалось в бластный криз и был констатирован летальный исход. У 5 больных через 3 месяца от начала лечения был достигнут полный клинико-гематологический ответ, но в дальнейшем большой цитогенетический, полный цитогенетический и большой молекулярный ответы либо не были достигнуты, либо были достигнуты позже необходимого срока. Этим пациентам была увеличена доза иматиниба.

Диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) проводилась с использованием фибробронхоскопа «Olympus» (Япония). Для определения интенсивности воспаления (ИВ) слизистой оболочки трахеи и бронхов использовали известные критерии J.Lemoine (1965) в модификации Г.И.Лукомского и соавт. (1973, 1982). Эндобронхиальная лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) проводилась на лазерном анализаторе капиллярного кровотока «ЛАКК-02» (ЛАЗМА, Москва) [10] по методике Ю.С.Ландышева и соавт. (пат. 2281684 РФ, 2006). После визуального осмотра бронхиального дерева световодный зонд прибора с длинной волны ла-

зерного излучения 0,63 мкм проводили через биопсийный канал фибробронхоскопа и под контролем зрения устанавливали на слизистой оболочке на 1,5 см дистальнее шпоры правого верхнедолевого бронха. Производили запись доплерограмм в течение 3 минут при помощи прикладной компьютерной программы (LDF версия 2.20.0 507WL). Оценивали следующие показатели: ПМ – параметр микрогемодикуляции; σ – среднее квадратичное отклонение ПМ; K_v – коэффициент вариации; А – амплитуды колебаний в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан), миогенном (Ам), дыхательном (Ад) и кардиальном (Ас) диапазонах, рассчитываемых с помощью непрерывного Вейвлет-преобразования [4, 10].

Ультразвуковое исследование диафрагмы и определение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) проводили на аппарате «Toshiba Xario» (Япония) и «Mindray DC-6» (КНР). Параметры СрДЛА рассчитывали по формуле A.Kitabatake et al. Нормой показателя СрДЛА считали значения в пределах 9-16 мм. рт. ст., о легочной гипертензии говорили при повышении параметров СрДЛА в условиях покоя более 20 мм. рт. ст. При изучении функционального состояния диафрагмы использовали метод О.Н.Сивяковой и О.А.Мажаровой (пат. 2140768 РФ, 1999). В горизонтальном положении больного «лежа на спине» натошак исследовали правый купол диафрагмы. Первоначально путём сагиттального и поперечного сканирования верхнего края печени устанавливали местоположение диафрагмы. Оценивали толщину и форму её купола. Находили проекцию, в которой расстояние от края печени до диафрагмы имело максимальное значение. В этой проекции с помощью маркеров на экране ультразвукового сканера фиксировали точки купола диафрагмы, наиболее отстоящие друг от друга на вдохе и выдохе при спокойном (ЭДс) и форсированном (ЭДф) дыхании, и измеряли расстояние между ними.

Определение газового состава крови проводили при помощи автоматических газовых анализаторов «AVL-995 Hb» (Австрия) и «EasyStat» (США).

В результате широкого использования в России после 2005 г. ингибиторов тирозинкиназ, как препаратов выбора при лечении ХМЛ, смертность от этого, ранее неизлечимого заболевания, значительно снизилась. За три года исследования (2009-2012 гг.) лишь у 2 пациентов имел место летальный исход вследствие трансформации заболевания в острую фазу. В настоящее время бластный криз диагностируется крайне редко, поэтому дополнительно были проанализированы протоколы патологоанатомического исследования 18 больных ХМЛ, бластный криз у которых диагностирован в 1997-2005 гг.

При проведении исследования соблюдены все этические нормы. Статистический анализ результатов производился при помощи программы Statistica v.6.1. Для сравнения двух зависимых выборок применяли тест согласованных пар Уилкоксона. Наличие связей между явлениями устанавливалось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). Критический уровень достоверности нулевой

статистической гипотезы об отсутствии различий групп был принят равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Ведущими клиническими симптомами у больных с впервые установленным диагнозом ХМЛ были слабость, быстрая утомляемость, тяжесть в левом подреберье. Ни у одного пациента не было диагностировано изменения формы грудной клетки, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, изменений перкуторного легочного звука. При аускультации у 7 больных с впервые установленным диагнозом и значительной гепато- и спленомегалией выявлено ослабление дыхания в нижних отделах легких, у остальных 23 человек дыхание было везикулярным. Через полтора года лечения у 28 больных выслушивалось везикулярное дыхание. При рентгенологическом исследовании органов грудной полости этих пациентов как при первичной диагностике ХМЛ, так и через полтора года от начала лечения, очаговых и инфильтративных теней выявлено не было. За период наблюдения пневмонии были зарегистрированы только у 4 пациентов, из них у 2 – в стадии бластного криза. При первичной диагностике гемобластоза 8 пациентов (27%) отмечали частую заболеваемость ОРВИ, бронхитами и трахеитами.

У всех пациентов с впервые установленным диагнозом ХМЛ диагностировано увеличение печени и селезенки, у 7 из них селезенка занимала всю левую половину брюшной полости (рис.).



Рис. Увеличение селезенки у больной ХМЛ.

Диагностическая ФБС с проведением ЛДФ выполнена всем 30 больным ХМЛ. У 18 пациентов имела место картина нормального трахеобронхиального дерева. У 9 человек диагностирован двусторонний диффузный атрофический эндобронхит (слизистая оболочка бронхов была бледной, истонченной, сосудистый рисунок её был не изменен), у 3 – двусторонний диффузный эндобронхит с ИВ I-II степеней (слизистая

гиперемирована, отёчная с полнокровными, широкими сосудами). Клинических проявлений бронхита у этих пациентов не было.

Десяти больным с лейкоцитозом в дебюте от 50 до $450 \times 10^9/\text{л}$ выполнена эндобронхиальная биопсия слизистой оболочки бронхов. При этом учитывалось, что при лейкоцитозе более $50 \times 10^9/\text{л}$ значительно возрастает риск развития лейкостазов в сосудах легких, при лейкоцитозе более $200 \times 10^9/\text{л}$ лейкостазы развиваются почти всегда [12]. У всех пациентов в сосудах микроциркуляторного русла были диагностированы скопления лейкоцитов (преимущественно нейтрофилов V и VI классов) с образованием лейкостазов. Очевидно, что такие же лейкостазы имеют место в мелких сосудах легких у больных ХМЛ. Через полтора года у всех этих пациентов был достигнут большой молекулярный ответ. Эндобронхиальную биопсию выполняли повторно, при этом патологии в сосудах микроциркуляторного русла слизистой бронхов выявлено не было.

При проведении ЛДФ установлено, что значения показателя ПМ, характеризующего состояние перфузии тканей, у всех 30 больных при первичной диагностике ХМЛ были достоверно снижены по сравнению с контролем (табл. 1). Через полтора года после начала лечения иматинибом, при достижении полного клинико-гематологического, большого цитогенетического, полного цитогенетического и большого молекулярного ответов, показатель ПМ восстанавливался. Параметры Kv, характеризующего зависимость перфузии ткани от модуляции кровотока, достоверно были повышены как до назначения терапии, так и после лечения. Показатели активных факторов контроля микроциркуляции, непосредственно воздействующих на систему микроциркуляции – амплитуды колебаний в эндотелиальном (обусловленном выработкой оксида азота), нейрогенном (обусловленном симпатическими влияниями на гладкомышечные клетки артериол и артериоловенозных анастомозов) и миогенном (характеризующем состояние мышечного тонуса прекапилляров) диапазонах, модулирующих поток крови со стороны сосудистой стенки и реализующихся через ее мышечный компонент, до назначения терапии иматинибом были значительно повышены, а после лечения возвращались к норме. Пассивные факторы ЛДФ-граммы (вызывающие колебания кровотока вне системы микрогемодикуляции) – амплитуды колебаний в сердечном и дыхательном диапазонах (пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен) также были снижены до начала лечения и нормализовались через полтора года от начала терапии иматинибом (табл. 1).

При ультразвуковом исследовании диафрагмы у больных ХМЛ с впервые установленным диагнозом (до начала терапии иматинибом) толщина диафрагмы не изменялась. Но эхоструктура диафрагмы была неоднородной, отмечено уплощение ее купола у 18 больных. Экскурсия диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании была значительно снижена. Особенно низкие значения экскурсии диафрагмы отмечены у 7 пациентов со значительным увеличением

селезенки.

Через полтора года после начала терапии иматинибом у 28 больных, при достижении полного клинико-гематологического, большого цитогенетического,

полного цитогенетического и большого молекулярного ответов, размеры печени и селезенки возвращались к норме и показатели экскурсии диафрагмы также не отличались от аналогичных в контроле (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей ЛДФ в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц и больных ХМЛ до назначения терапии и через 1,5 года после начала лечения

Показатели	Клинические группы		
	Контрольная	Больные ХМЛ	
		до начала терапии	через 1,5 года
ПМ, ПЕ	82,3±5,3	48,3±3,3; p<0,001	73,9±2,1; p>0,05; p ₁ <0,001
σ, ПЕ	10,7±0,5	14,5±2,4; p>0,05	9,5±1,27; p>0,05; p ₁ >0,05
Kv, %	13,8±1,2	26,4±2,8; p<0,001	21,7±5,2; p>0,05; p ₁ >0,05
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	6,7±0,3; p<0,001	3,6±0,3; p>0,05; p ₁ <0,001
Ан, ПЕ	3,2±0,7	6,7±0,6; p<0,001	3,1±0,3; p>0,05; p ₁ <0,001
Ам, ПЕ	3,6±0,8	6,2±0,7; p<0,001	2,5±0,6; p>0,05; p ₁ <0,001
Ад, ПЕ	3,7±0,5	2,6±0,7; p<0,05	4,2±0,3; p>0,05; p ₁ >0,05
Ас, ПЕ	3,4±0,4	2,4±0,6; p<0,01	3,9±0,7; p>0,05; p ₁ >0,05

Примечание: ПЕ – перфузионные единицы; здесь и в следующей таблице: p – достоверность различий между значениями показателей больных ХМЛ и здоровыми лицами контрольной группы; p₁ – достоверность различий между значениями показателей больных ХМЛ до лечения и через 1,5 года после начала терапии иматинибом.

Таблица 2

Показатели ультразвукового сканирования диафрагмы у здоровых лиц и больных ХМЛ до назначения терапии и через 1,5 года после начала лечения

Показатели	Клинические группы		
	Контрольная	Больные ХМЛ	
		до начала терапии	через 1,5 года
Толщина диафрагмы, мм	5,8±0,6	6,1±0,7; p>0,05	5,9±0,4; p>0,05; p ₁ >0,05
ЭДс, мм	20,6±1,36	11,5±0,6; p<0,001	19,4±0,7; p>0,05; p ₁ <0,001
ЭДф, мм	80,2±4,5	24,5±1,5; p<0,001	76,8±6,0; p>0,05; p ₁ <0,001

Снижение экскурсии диафрагмы явилось одной из причин развития гипоксемии крови у больных с впервые установленным диагнозом ХМЛ. У них показатель рО₂ венозной крови составил 33±1,7 мм рт. ст. и был значительно ниже параметров рО₂ венозной крови у больных контрольной группы (45±4,0 мм рт. ст.; p<0,01). После лечения данный показатель составил 43,5±1,3 мм рт. ст. и не отличался от значений, установленных у здоровых лиц контрольной группы (p>0,05).

С развитием и прогрессированием гипоксемии связано повышение давления в системе легочной артерии. У больных с впервые установленным диагнозом ХМЛ показатель СрДЛА составил 18,9±1,0 мм рт. ст. и статистически достоверно отличался от значений СрДЛА

в контрольной группе (14,99±0,61 мм рт. ст.; p<0,01). После достижения большого молекулярного ответа показатель СрДЛА составил 15,1±0,4 мм рт. ст. и не отличался от параметров в контрольной группе (p>0,05).

Установлена достоверная обратная корреляционная связь между увеличением площади селезенки и снижением экскурсии диафрагмы при спокойном (r=-0,52; p<0,05) и форсированном (r=-0,72; p<0,01) дыхании, обратная корреляционная связь между снижением ЭДф и повышением СрДЛА (r=-0,54; p<0,05), снижением ЭДс и повышением СрДЛА (r=-0,52; p<0,05).

Анализ протоколов патологоанатомического исследования 20 пациентов ХМЛ, умерших в стадии бластного криза, показал следующие результаты.

Костномозговой бластный криз имел место у 17 больных, экстрамедуллярный у 3 (в двух случаях имело место поражение селезенки и печени и в одном – легких и кожи). Пневмонии (во всех случаях нижедолевые) были диагностированы у 13 (65%) больных, в 10 (50%) случаях они осложнились экссудативным плевритом. Плеврит в большинстве случаев (у 7 человек) был левосторонним у пациентов со значительным увеличением селезенки. Селезенка у 18 (19%) больных была значительно увеличена и занимала всю левую половину живота, печень так же была значительно увеличена, имела место компрессия диафрагмы. У 10 (50%) больных отмечено развитие ателектазов в нижних отделах легких вследствие их сдавления увеличенными печенью и селезенкой.

Лейкемическая инфильтрация легких и бронхов была диагностирована у 12 (60%) больных. Из них только у одной пациентки инфильтрация была диагностирована прижизненно с использованием рентгенологических методов. Это была больная, получавшая иматиниб. Во время назначения препарата у данной пациентки установлена классическая клинико-лабораторная картина костномозгового бластного криза (продолжительность заболевания – 6 лет). Через 3 месяца от начала приема иматиниба отмечен возврат в хроническую фазу заболевания. Однако через несколько лет был констатирован рецидив – экстрамедуллярный бластный криз, при сохранении в гемограмме и миелограмме картины хронической фазы ХМЛ имели место множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения (в легких, плевре, коже, печени, селезенке). Рентгенологически в легких был диагностирован диссеминированный процесс, проводился дифференциальный диагноз между туберкулезом легких, пневмонией и специфическим лейкозным поражением. По результатам патологоанатомического исследования у этой пациентки имела место специфическая лейкемическая инфильтрация легких.

В мелких сосудах легких у 15 (75%) больных были обнаружены скопления лейкоцитов (преимущественно бластов и нейтрофилов V класса) с формированием лейкостазов. У 5 (25%) пациентов диагностирована лейкозная инфильтрация плевры, у 8 (40%) лейкемическая инфильтрация диафрагмы. Увеличение лимфоузлов средостения выявлено у 6 (30%) пациентов. Туберкулез легких диагностирован у 3 (10%) больных.

Таким образом, кроме вторичного иммунодефицита в патогенезе заболеваний бронхолегочной системы у пациентов с ХМЛ в хронической фазе важная роль принадлежит гиперлейкоцитозу в периферической крови и нарушению функции диафрагмы. Гиперлейкоцитоз способствует развитию лейкостазов в сосудах микроциркуляторного русла. При впервые выявленном ХМЛ в хронической фазе в большинстве случаев лейкостазы не имеют клинических проявлений. Но они играют важную роль в нарушении микроциркуляции. Так при проведении метода эндобронхиальной ЛДФ установлено, что нарушение микрогемоциркуляции у больных ХМЛ обусловлено

снижением притока крови в микроциркуляторное русло и ее оттока в вены, о чем можно судить по снижению дыхательной и кардиальной амплитуд. Отмечено значительное повышение амплитуд колебаний в эндотелиальном диапазоне по мере нарастания тяжести течения ХМЛ, что свидетельствовало о наличии эндотелиальной дисфункции у этих пациентов. Увеличение амплитуд колебаний в нейрогенном диапазоне указывало на снижение периферического сопротивления артериол и развитие артериоларной вазодилатации, возможно в качестве компенсаторной реакции на нарушение тока крови при наличии лейкостазов. Увеличение амплитуд миогенных колебаний свидетельствовало об усилении тонуса прекапилляров, также препятствующего адекватному кровотоку. Патология микрогемоциркуляции приводит к нарушениям трофики тканей и местного обмена веществ, развитию тканевой гипоксии. В результате у больных ХМЛ с наиболее высоким лейкоцитозом имели место атрофические изменения в слизистой оболочке бронхов. При достижении полного цитогенетического и большого молекулярного ответов все показатели эндобронхиальной микрогемоциркуляции возвращались к нормальным значениям, поэтому патологических изменений бронхиального дерева у этих больных не диагностировано.

Другой важной причиной заболеваемости бронхолегочными инфекциями при ХМЛ в хронической фазе является нарушение сократительной способности диафрагмы, обусловленное ее компрессией увеличенными печенью и селезенкой. Умеренное увеличение СрДЛА диагностировано у 37% больных ХМЛ без сопутствующей хронической обструктивной болезни легких. Заболеваемость бронхолегочными инфекциями у больных ХМЛ в хронической фазе невысокая, при достижении полного цитогенетического и большого молекулярного ответов вероятность развития инфекционных заболеваний бронхолегочной системы у больных ХМЛ так же невысока. В стадии бластного криза у больных ХМЛ со стороны бронхолегочной системы отмечаются все изменения, характерные для острого лейкоза: лейкемическая инфильтрация легочной ткани, бронхов, плевры и диафрагмы, гиперплазия бронхопульмональных лимфоузлов, нарушение микрогемоциркуляции вследствие наличия лейкостазов, компрессия увеличенными селезенкой и печенью диафрагмы и нижних долей легких с образованием ателектазов, пневмонии и туберкулез легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Гусева С.А. Патогенетические механизмы возникновения инфекционных осложнений при хроническом миелолейкозе // Гематол. и трансфузиол. 1993. №8. С.11–15.
2. Авдеев С.Н. Вторичная легочная гипертензия // Кардиология. Национальное руководство / под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С.965–985.
3. Виноградова О.Ю., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Организация терапии хронического миелолейкоза.

Первый общероссийский регистр больных хроническим миелолейкозом: анализ и перспективы // Гематол. и трансфузиол. 2008. №5. С.54–58.

4. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. Бронхолегочные осложнения хронического лимфолейкоза и множественной миеломы. Благовещенск: Зея, 2010. 260 с.

5. Морфо-функциональное состояние бронхолегочной системы у больных хроническим лимфолейкозом / В.В.Войцеховский [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.17. С.96–101.

6. Даштамянц Г.А. Клиническая гематология. Киев: Здоров'я. 1978. 288 с.

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

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

9. Клинические и морфологические особенности течения пневмоний у больных хроническим лимфолейкозом / Ю.С.Ландышев [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.18. С.20–25.

10. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А.И.Крупаткина, В.В.Сидорова. М.: Медицина, 2005. 254 с.

11. Руководство по гематологии: в 3-х т. / под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002. Т.1. 280 с.

12. Соколов А.Н., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Гематологические заболевания // Респираторная медицина: в 2-х т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т.2. С.605–619.

13. Clinical classification of pulmonary hypertension / G.Simonneau [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol.43, №12 (Suppl. S). P.5S–12S.

REFERENCES

1. Abdulkadyrov K.M., Guseva S.A. *Gematologiya i transfuziologiya* 1993; 8:11–15.

2. Avdeev S.N. *Vtorichnaya legochnaya gipertenziya. V kn.: Belenkov Yu.N., Oganov R.G. (red.). Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Secondary pulmonary hypertension. In: Belenkov Yu.N., Oganov R.G., editors. Cardi-

ology, national manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: pp.965–985.

3. Vinogradova O.Yu., Turkina A.G., Khoroshko N.D. *Gematologiya i transfuziologiya* 2008; 5:54–58.

4. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A. *Bronkholegochnye oslozhneniya khronicheskogo limfoleykoza i mnozhestvennoy mielomy* [Bronchopulmonary complications of chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma]. Blagoveshchensk: Zeya; 2010.

5. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A. A., Lenshin A.V., Gavrilova N.N., Rabinovich B.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2004; 17:96–101.

6. Dashtayants G.A. *Klinicheskaya gematologiya* [Clinical hematology]. Kiev: Zdorov'ya; 1978.

7. Dul'tsin M.S., Kassirskiy I.A., Raushenbakh M.Yu. *Leykozy. Etiologiya, patogenez, klinika, lechenie* [Leukemia, etiology, pathogenesis, clinical picture, treatment]. Moscow: Meditsina; 1965.

8. Volkova M.A., editor. *Klinicheskaya onkogematologiya* [Clinical oncohematology]. Moscow: Meditsina; 2007.

9. Landyshev Yu.S., Voytsekhovskiy V.V., Grigorenko A.A., Lenshin A.V., Rabinovich B.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2004; 18:20–25.

10. Krupatkin A.I. Sidorov V.V., editors. *Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi* [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. Moscow: Meditsina; 2005.

11. Vorob'ev A.I., editor. *Rukovodstvo po gematologii* [Manual on Hematology]. Moscow: N'yudiamed; 2002: Book 1.

12. Sokolov A.N., Galstyan G.M., Savchenko V.G. *Gematologicheskie zaboлевaniya. V kn.: Chuchalin A.G. (red.). Respiratornaya meditsina* [Hematologic disorders. In: Chuchalin A.G., editor. Respiration medicine]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007; Book 2: pp.605–619

13. Simonneau G., Galie N., Rubin L.J., Langleben D., Seeger W., Domenighetti G., Gibbs S., Lebrec D., Speich R., Beghetti M., Rich S., Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43(12 Suppl. S):5S–12S.

Поступила 04.09.2012

Контактная информация

Екатерина Александровна Филатова,
аспирант кафедры госпитальной терапии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: Ekaterina.gladun.86@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina A. Filatova,

MD, Postgraduate student of Department of Hospital Therapy,
Amur State Medical Academy,

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

E-mail: Ekaterina.gladun.86@mail.ru