

УДК 616.155.194.76-079.4

## ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТУВАННЯ МІЕЛОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПУХЛИН КРОВІ

Л. А. Пісоцька, О. С. Коцарев, В. І. Мірошниченко, В. В. Шевельов,  
В. В. Задорожний, Т. О. Опрытна, С. О. Мунтян, О. С. Мунтян

Дорожня клінічна лікарня на станції Дніпропетровськ Придніпровської залізниці

**Ключові слова:** мієлопроліферативні пухлини крові, мієлоз, діагностика.

До мієлопроліферативних пухлин крові відносять хронічні лейкози, що виникають на рівні раних попередників мієлопоезу, усі клітини яких згодом належатимуть до пухлинного клону [1]. Діагностування ускладнюється насамперед у разі триросткової проліферації у кістковому мозку, коли в периферійній крові та в пунктаті кісткового мозку немає наявних ознак нейтрофілозу із зрушенням уліво, як у разі хронічного мієлолейкозу із значним лейкоцитозом за гемограмою. Нерідко водночас відбувається проліферація і фібробластів [2].

Передусім розглянемо ці хвороби.

При еритремії (справжня поліцитемія) клітини мають змогу диференціюватися за чотирма ростками кровотворення, але переважно за еритроїдним на перших стадіях розвитку хвороби. Якщо пацієнт звертається по допомогу в розгорнутій стадії захворювання (спленоменгальна, у периферійній крові немає еритроцитозу, але наявні лейкоцитоз із нейтрофілозом без омолодження формули, гіпертромбоцитоз), то діагноз еритремії одразу встановити важко. Треба його віддиференціювати від сублейкемічного мієлозу.

У разі сублейкемічного мієлозу в кістковому мозку наявні прояви мієлопроліферації за типом панмієлозу або мієломегакаріоцитарного мієлозу, ранній розвиток мієлофіброзу та мієлосклерозу. Характерною є виразна спленоменгальна. Селезінка під час пальпації — тверда, печінка — невеликих розмірів [3]. Труднощі діагностування виникають за атипових форм хвороби без спленоменгалії. При цьому хронічний перебіг її супроводжується високою тромбоцитемією. У такому разі потрібно відкинути ймовірний хронічний мегакаріоцитарний лейкоз, який також належить до групи мієлопроліферативних пухлин, і йому також властиві гіпертромбоцитоз у кістковому мозку та в крові, але, на відміну від сублейкемічного мієлозу, без проліферації клітин мієлоїдного та еритроїдного рядів.

Серед клінічних проявів хронічного мегакарі-

оцитарного лейкозу можуть бути еритромелалгія (гострий, пекучий біль у кінчиках пальців), як при еритремії, що зумовлене стазами в судинах, підвищеною агрегацією тромбоцитів. При цьому можуть статися вторинні зміни ендотелію судин через порушення його «підживлення» тромбоцитами та появу ендартеріїту. Це ускладнення може бути наслідком проліферації фібробластів під впливом росткового фактора, що його виробляють мегакаріоцити [1].

Отже, для названих мієлопроліферативних хвороб характерними є або спленоменгальна, або проліферація клітин мієлоїдного, еритроїдного, тромбоцитарного рядів кровотворення в крові та кістковому мозку, або інші клінічні прояви цього — тромбоцитоз з геморагічним синдромом, еритромелалгія, плеторичний синдром тощо.

Тому вкрай потрібно провести гістологічне дослідження кісткового мозку, щоб з'ясувати співвідношення жирової, клітинної та фіброзної тканин, визначити, яка з них переважає та який переважає клітинний ріст, — це має диференційно-діагностичне значення. Цей висновок не новий, але через розмаїття клінічних проявів описаних хвороб першими з цими хворобами спілкуються фахівці різного профілю. А з огляду на рідкісність мієлопроліферативних хвороб крові ми вважаємо доцільним ще раз звернути увагу на особливість їхніх клініко-гематологічних проявів.

Мета праці — зіставити клінічні та морфологічні дослідження хворих на мієлопроліферативні захворювання під час проведення диференційно-діагностичного пошуку, розробити його алгоритм.

### Матеріал і методи

Обстежили 10 хворих з наявністю в периферійній крові анемії різного ступеня тяжкості, невеликого збільшення кількості лейкоцитів чи без нього з нейтрофілозом і зрушенням уліво в лейкоцитарній формулі до паличкоядерних форм, з підвищеним рівнем тромбоцитів.

Усім хворим виконали груднинну пункцію, трепанобіопсію з крила клубової кістки, провели загальноклінічні обстеження.

### Результати та обговорення

У трьох хворих із плеторичним синдромом (скарги на постійний головний біль, важкість у голові, свербіж шкіри після водних процедур), зі спленомегалією різного ступеня, нейтрофіліозом у периферійній крові без значного лейкоцитозу та омолодження нейтрофільного ряду в мієлограмі кровотворення було нормобластичним, траплялися скупчення тромбоцитів. На користь поліцитемії свідчили відсутність у гістологічних матеріалах ознак збільшення фіброзу, зниження частки жирової тканини, триросткова проліферація клітин (еритроїдного, мієлоїдного, тромбоцитарного ряду) з переважанням еритроїдних.

У 3 пацієнтів з еритроцитозом у периферійній крові відсутність триросткової мієлоїдної проліферації клітин та нормальне співвідношення клітинної, жирової, фіброзної тканин в гістологічному препараті дали змогу відкинути припущення про мієлопроліферативне захворювання. Еритроцитоз був вторинним на тлі патології бронхолегеневої системи.

У трьох хворих із наявністю спленомегалії, нейтрофіліозу з паличкоядерним зрушенням уліво, гіпертромбоцитозом у периферійній крові та мієлограмі в гістологічному препараті кісткового мозку спостерігали триросткову мієлоїдну проліферацію з підвищенням рівня мегакаріоцитів, частки фіброзної тканини, зниженням жирової. Встановлено діагноз сублейкемічного мієлозу.

В однієї хворої у клінічній картині переважав синдром еритромелалгії без спленомегалії, з гіпертромбоцитозом у периферійній крові, у зв'язку з чим її госпіталізували до хірургічного відділення. Гістологічне дослідження кісткового мозку виявило переважання фіброзу та мієлокаріоцитів, що давало найбільше аргументів на користь мегакаріоцитарного лейкозу.

Наводимо кілька клінічних спостережень, важких для діагностування, що трапляються рідко, з дебютом не в лікаря-гематолога.

1. Випадок прояву мієлопроліферативної пухлини з процесами мієлофіброзу без спленомегалії, клінічною картиною синдрому Рейно.

Хвора Р., 1957 р. н., її прийнято на лікування до хірургічного відділення Дорожньої лікарні за направленням лікаря поліклініки з діагнозом: гостре порушення артеріального кровообігу пальців правої стопи. Хвора скаржилася на різкий біль у I пальці правої стопи, відзначала, що ввечері шкіра I пальця набувала синього кольору, а на ранок була звичайною, проте біль зберігався. Також

хвора розповіла, що такі симптоми турбують її протягом кількох місяців: біль виникав раптово і так само раптово зникав. Спочатку турбував тільки біль, згодом шкіра I пальця правої стопи почала набувати синього кольору. Хвора зауважувала такі напади частіше ввечері та вночі, причому зазвичай у горизонтальному положенні тулуба, тобто під час сну, тоді як у вертикальному положенні названі явища зникали. Хвора самостійно приймала аналгетики, спазмолітики, і біль зникав. Але згодом тривалість дії цих ліків скорочувалася, і хвора була змушена приймати більшу дозу. Крім того, шкіра I пальця правої стопи почала синіти, саме це і спонукало хвору звернутися до лікаря. Захворювання ні з чим не пов'язує, травмування, переохолодження, паління тютюну, перенесені судинні захворювання заперечує.

Об'єктивно: температура в нормі. Шкірний покрив чистий, сухий. Пульс 78 ударів за 1 хв, артеріальний тиск 135/85 мм рт. ст. Патології з боку серця і легень не виявлено. Живіт м'який, безболісний. Дизуричних розладів немає. Загальні аналізи крові та сечі патології не виявили. Місцевий огляд: шкіра пальців стоп з обох боків бліда, тепла на дотик. Шкіра I пальця правої стопи має синій колір. Пульсація артерій на всіх сегментах кінцівок не порушена.

Призначено: «Реополіглюкін», «Актовегін», «Трентал», нікотинову кислоту, «Серміон», «Ескузан», «Фенілін», платифіліну гідротартрат, папаверину гідрохлорид, «Анальгін», «Кетанов», «Алп-ростан», ГБО. Під час лікування в стаціонарі стан хворої не тільки не поліпшився, а й почав погіршуватися: напади болю з'являлися частіше, тривали довше, шкіра синіла вже не тільки в I пальця правої стопи, а й у V пальця лівої стопи.

Загальний аналіз крові від 18.11.03 р.: Нб 132 г/л, ер.  $4,1 \cdot 10^{12}$ /л, кольор. показн. 0,96, ШОЕ 6 мм/год, Нт 36 об%, тр.  $820,0 \cdot 10^9$ /л, л.  $6,2 \cdot 10^9$ /л, н. п. 3%, н. с. 51%, е. 3%, лімф. 36%, мон. 6%.

Загальні показники — біохімічні, імунологічні, аналіз сечі, рентгенологічні: у нормі.

Обласний судинний хірург: ангіоспазм нижніх кінцівок невідомого генезу. Капіляроскопія: капіляроскопічна картина виразного спастичного синдрому. Ультразвукове сканування судин нижніх кінцівок: прохідність магістральних артерій збережена. Кровообіг збережений на всіх сегментах. Ознак клапанної недостатності немає.

Стійкий гіпертромбоцитоз на тлі клінічної картини, порушення мікроциркуляції в кінчиках пальців ніг навели на думку про наявність захворювання системи крові з цим синдромом. До них належать, як зазначено вище, пухлини кровотворної системи з клональною проліферацією клітин мієлоїдного ряду. Це можуть бути: хронічний міє-

лолейкоз, справжня поліцитемія, сублейкемічний мієлоз, хронічний мегакаріоцитарний лейкоз.

Для встановлення діагнозу виконали груднинну пункцію. Результати: бл. 0,6, нейтрофіли: мц. 7,4, ммц. 6,0, п. 13,4, с. 25,6; еозин.: мц. 0,4, ммц. 0,8, п. 1,4, с. 2,2; базоф. 0,6, еритробл. 0,6, пронормоц. 0,6, норм. баз. 0,8, норм. поліхр. 3,2, норм. оксиф. 16,8, лімф. 15,6, плазм. 0,4, моноц. 3,6, лейкоц.:ербл. 3,5:1, і.в.н. 0,8, і.в.е. 0,9. У мазках часто траплялися, це привертало увагу, мегакаріоцити та великі скупчення тромбоцитів.

Останнє, а також помірне омолодження клітин нейтрофільного ряду без лейкоцитозу, за показниками аналізів периферійної крові, були більш характерними для сублейкемічного мієлозу.

У трепанобіоптаті кісткові балки стовщені, визначається розростання сполучної тканини між кістковими балками. Тканина кісткового мозку поза частками фіброзу з проліферацією та надмірною кількістю мегакаріоцитів. Гістологічна картина не суперечить діагнозу сублейкемічний мієлоз. Але відсутність еритроїдної та мієлоїдної проліферації дає підставу віднести хворобу до його виду — мегакаріоцитарного лейкозу. Звичайно, потрібно провести детальніше обстеження із застосуванням імунофенотипування клітин. Після лікування дезагрегантами самопочуття хворої значно поліпшилося, зменшився больовий синдром, наблизилася до норми кількість тромбоцитів.

2. Хвора П., 1930 р. н., її госпіталізовано 10.12.03 р. на гематологічне ліжко зі скаргами на загальну слабкість, швидку втомлюваність, важкість у правому підбер'ї, головний біль, запаморочення.

Хворіє кілька місяців, відтоді як виникли кровотечі з лунок зубів після їхньої екстракції. Амбулаторно виявлено зміни показників крові: незначний лейкоцитоз, нейтрофіліоз із зрушенням до паличкоядерних форм, значний гіпертромбоцитоз. Під час об'єктивного обстеження виявили гіперемію шкіри обличчя, судин склер, спленоме-

галію (3 см нижче від ребра, зліва) з помірним ущільненням.

Аналіз крові 10.12.03 р.: ер.  $4,5 \cdot 10^{12}/л$ , л.  $20,5 \cdot 10^9/л$ , б. 3%, е. 5%, н. п. 8%, н. с. 66%, лімф. 8%, мон. 10%, Нб 148 г/л, кольор. показн. 0,99, тр.  $1800 \cdot 10^9/л$ , ШОЕ 1 мм/год, рц. 0,5%.

Мієлограма 18.12.03 р.: кровотворення відбувається за нормобластичним типом, у препаратах часто трапляються великі скупчення тромбоцитів.

Трепанобіопсія 18.12.03 р. № 7904–5: кістковий мозок є гіперплазованим, з витісненням жиру, в окремих ділянках — помірний фіброз. Гістологічна картина відповідає, найімовірніше, поліцитемії.

Після лікування метотрексатом самопочуття хворої значно поліпшилося, зменшилися головний біль, розміри селезінки, ступінь гіпертромбоцитозу.

Аналіз крові 27.01.04 р.: ер.  $4,3 \cdot 10^{12}/л$ , л.  $10,6 \cdot 10^9/л$ , б. 1%, н. п. 3%, н. с. 89%, лімф. 7%, мон. 1%, Нб 137 г/л, кольор. показн. 0,96, тр.  $765,4 \cdot 10^9/л$ , ШОЕ 5 мм/год, рц. 0,1%.

### Висновки

1. Мієлопроліферативні хронічні лейкози можуть дебютувати клінічними симптомами порушення мікроциркуляції, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, з чим пацієнти можуть потрапити до різних фахівців. Потрібно своєчасно провести обстеження з розгорнутим аналізом крові з підрахунком кількості тромбоцитів.

2. Помірні зміни в периферійній крові та мієлограмі з боку клітин мієлоїдного ряду, з тромбоцитозом чи еритроцитозом або без них у пацієнтів зі спленомегалією чи без неї дають підставу припустити мієлопроліферативну хворобу.

3. Гістологічне дослідження кісткового мозку допомагає провести диференційну діагностику між формами названої хвороби і призначити адекватне лікування.

### Цитована література

1. *Руководство по гематологии* / Под ред. А.И. Воробьева.— М.: Медицина, 1985.— 2 т.
2. *Клиническая гематология* / Под ред. Шт. Берчану.— Бухарест: Мед. изд-во, 1985.— 1221 с.
3. *Справочник по гематологии* / А. Ф. Романова, Я. И. Выговская, В. Е. Логинский, И.С. Дягиль; Под ред. А. Ф. Романовой.— Ростов н/Д.: Феникс, 2000.— 379 с.

## **Трудности диагностирования миелопролиферативных опухолей крови**

*Л. А. Песоцкая, О. С. Коцарев, В. И. Мирошниченко, В. В. Шевелев, В. В. Задорожный,  
Т. О. Опрятная, С. А. Мунтян, А. С. Мунтян*

Сублейкемический миелоз относится к гемобластозам и проявляется миелопролиферацией типа панмиелоза или миелокариоцитарного миелоза, ранним развитием миелофиброза. Трудности диагностирования возникают при атипичных формах его без спленомегалии, панмиелоза в крови и костном мозге. К таковым относится хронический мегакариоцитарный лейкоз. Приводим собственные наблюдения. Заболевание дебютировало гипертромбоцитозом в периферической крови и эритромелалгиями, как при эритремии. Критерием диагноза был миелофиброз в гистологических препаратах костного мозга с мегакариоцитозом.

## **Difficulties in the diagnostics of blood myeloproliferative tumors**

*L. A. Pisots'ka, O. S. Kotsarev, V. I. Miroshnychenko, V. V. Sheveliov, V. V. Zadorozhnyi,  
T. O. Opryatna, S. O. Muntian, O. S. Muntian*

Subleukemic myelosis refers to hemoblastosis and declares itself in myeloproliferation of panmyelosis type or megakaryocytic myelosis, and early development of myelofibrosis. The difficulties of diagnostics appear in its untypical forms without splenomegaly, panmyelosis in blood and bone marrow. Chronic megakaryocytic leukemia is of this type.

We present here our own observations. The disease began with peripheral blood flow hyperthrombocytosis and with erythromelalgias, as in erythremia. Myelofibrosis in the marrow preparations with megakaryocytosis served as diagnostic criteria.