

АНАЛИЗ НАЧАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ Г. КРАСНОЯРСКА ЗА ПЕРИОД С 2010 ПО 2013 ГОД

Кузнецова Е.Ю., Михалев М.А., Соколова-Попова Т.А., Бочарова А.С., Григарович А.В., Островская А.И., Полусурова С.А.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, Красноярск, Россия (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1), e-mail: office@krasnil.ru

Проведен анализ встречаемости острого лейкоза у взрослого населения в г. Красноярске. Выявлена частота встречаемости острых лейкозов, обозначены распределения ОЛ у взрослого населения по полу и возрасту. Определены наиболее часто встречающиеся формы острого миеломного лейкоза, показано, что наиболее часто встречающийся М2 – лейкоз. Проведен анализ начальных проявлений ОЛ у основного населения Красноярска. Среди осложнений терапии ОЛ наиболее часто встречаются миелотоксический агранулоцитоз, опухолевая интоксикация, геморрагические и инфекционные осложнения. Заслуживает внимание возникновение мукозитов, энтеропатий, явления гепатотоксичности. Первое место среди инфекционных осложнений занимают инфекции нижних дыхательных путей, кандидозы. Клинические проявления дебюта острого лейкоза достаточно разнообразны, а в некоторых случаях начало заболевания протекает бессимптомно. Часто встречаются атипичные проявления гемограммы при этом виде лейкоза.

Ключевые слова: острые лейкозы, миелотоксический агранулоцитоз, инфекционные осложнения.

ANALYSIS OF THE INITIAL MANIFESTATIONS OF ACUTE LEUKEMIA AND COMPLICATIONS OF THE TREATMENT OF PATIENTS URBAN HEMATOLOGY DEPARTMENT OF KRASNOYARSK FOR THE PERIOD FROM 2010 TO 2013

Kuznetsova E.Y., Mikhalev M.A., Sokolova-Popova T.A., Bocharova A.S., Grigarovich A.V., Ostrovskaja A.I., Polusurova S.A.

Krasnoyarsk State Medical University n.a. Professor V.F. Vojno-Jasensky, Krasnoyarsk, Russia (660022, Krasnoyarsk, street Partizan Zheleznyak, 1), e-mail: office@krasnil.ru

The analysis of the occurrence of acute leukemia in adults in Krasnoyarsk. Identified the frequency of occurrence of acute leukemia, the indicated distribution AL the adult population by sex and age. The most common form of acute myelogenous leukemia, it is shown that the most frequent M2 leukemia. The analysis of the initial manifestations AL in the General population of Krasnoyarsk. Among complications of therapy of leukemia the myelotoxic agranulocytosis, tumoral intoxication, hemorrhagic and infectious complications most often meet. Emergence of mukozit, enteropathies, the hepatotoxic phenomena deserves attention. First place among infectious complications is won by lower respiratory tract infections, candidiases. Clinical manifestations of a debut of a sharp leukosis are rather various. In certain cases the beginning of a disease proceeds asymptotically. Often atypical manifestations of a hemogram at this type of a leukosis meet.

Keywords: acute leukemia, agranulocytosis, infectious complications.

Среди гемобластозов острые лейкозы (ОЛ) занимают одно из первых мест по частоте встречаемости. Заболеваемость острыми лейкозами составляет в среднем 5 случаев на 100 000 населения в год. Острые миелобластные лейкозы (ОМЛ) чаще встречается у взрослых – 75 % случаев. В г. Красноярске в гематологическом отделении МБУЗ «КМКБ № 7» за последние 3 года наблюдается увеличение количества госпитализаций больных с ОЛ. Так, в 2011 году в отделении было 88 случаев госпитализаций, в 2012 г. – 105, в 2013 г. – 122 случая. Из которых 16,6 % составили впервые выявленные случаи.

ОЛ представляют весьма разнородную группу злокачественных заболеваний системы крови, которые характеризуются первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми кроветворными бластными клетками с вытеснением нормальных ростков кроветворения и инфильтрацией ими различных тканей и органов [1,2].

Цель нашего исследования – обратить внимание врачей-терапевтов и врачей других специальностей на вариабельность клинических и лабораторных проявлений острого лейкоза и его осложнений и трудность их диагностики.

Задачи:

- 1) выявить наиболее частую встречаемость вариантов ОЛ у взрослого населения в г. Красноярске;
- 2) выявить встречаемость в зависимости от пола и возраста;
- 3) определить начальные проявления заболевания;
- 4) рассчитать процент характерных изменений в анализах крови;
- 5) выявить наиболее часто встречающиеся осложнения ОЛ.

Материалы и методы: в клиническом исследовании были проанализированы выписки 62 больных ОЛ, проходивших лечение в гематологическом отделении МБУЗ «КМКБ № 7» с 2010 по 2013 г.

По данным гематологического отделения МБУЗ «КМКБ № 7» у взрослых пациентов чаще встречаются миелобластные острые лейкозы (87 %), ОЛЛ всего в 13 %. По FAB-классификации с наибольшей частотой среди ОМЛ встречается М2 вариант (33 %), на втором месте М4 (27 %), на третьем М5 (25 %). На М1, М3, М6 пришлось по 5 %. Больных с вариантами М0, М7 и нами не было выявлено (рис.1).

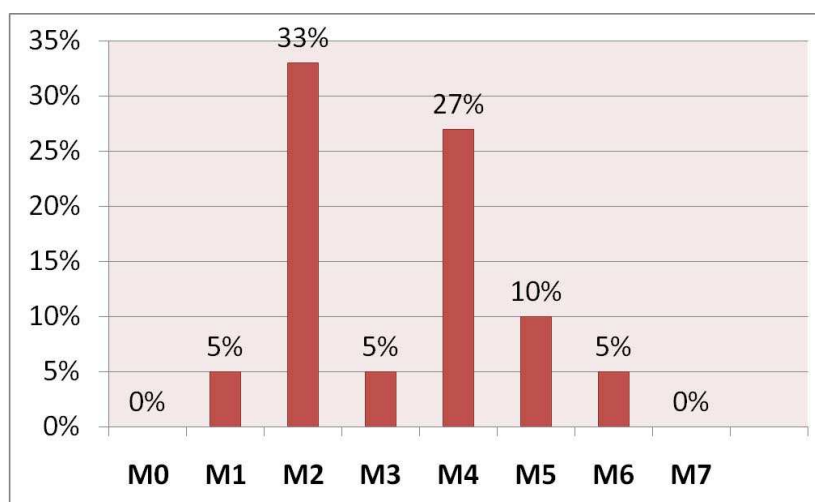


Рис.1. Распределение ОМЛ по частоте встречаемости

Среди больных ОМЛ 52 % составили женщины и 48 % мужчины, а среди ОЛЛ в большинстве были мужчины – 62 %, женщин – 38 %.

Ввиду того, что наше исследование проводилось на базе взрослого гематологического отделения, мы разделили всех пациентов на две категории: I – от 18 до 40 лет, II – старше 40 лет. В возрасте более 40 лет преобладала миелобластная форма острого лейкоза (90 %). Что касается ОЛЛ, то количество больных в обеих группах оказалось поровну.

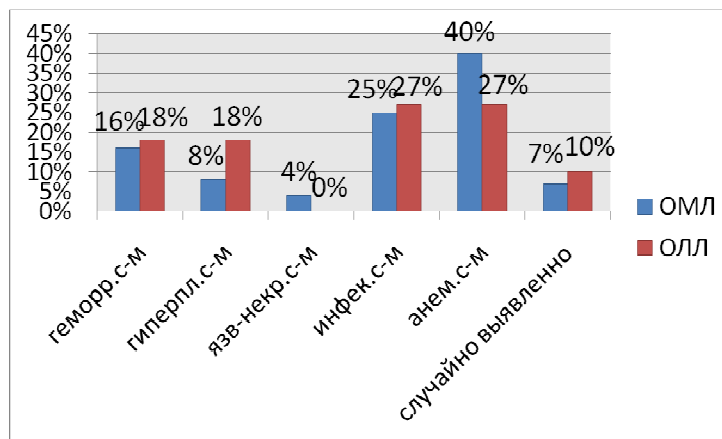


Рис. 2. Диаграмма дебюта заболевания

Также нами проводилось статистическое исследование дебюта заболевания (рис. 2). Ведущими синдромами среди больных ОМЛ являются анемический 40 %, инфекционный 25 %, геморрагический 16 %, гиперпластический 8 %, язвенно-некротический 4 %. 7 % ОМЛ было выявлено случайно в ходе различных обследований. В ОЛЛ на первом месте стоят инфекционный и анемический синдромы по 27 %, на втором геморрагический и гиперпластический поровну 18 %. 10 % пришлось на случайно выявленные.

Что касается гемограммы, то среди больных миелобластным лейкозом в 92 % в периферической крови были выявлены бласты, которые являются субстратом опухоли, в 8 % гемограмма была атипичной (алейкемическая форма – безбластная). Среди ОЛЛ таких форм нами не было выявлено. Процент панцитопении при первичном обращении пациентов с ОМЛ составил 26 %, ОЛЛ – 13 %.

В некоторых случаях в гемограмме наблюдается лейкоцитоз. Среди больных ОМЛ лейкоцитоз зарегистрирован в 9 %, ОЛЛ – в 25 %, причем чаще наблюдался гиперлейкоцитоз с цифрами до 206 тыс.

Анализируя осложнения ОЛ (рис. 3), чаще наблюдался миелотоксический агранулоцитоз – это остро развивающееся снижение уровня гранулоцитов в периферической крови ниже $0,5 \times 10^9$ /л [3]. Среди наших пациентов миелотоксический агранулоцитоз составил 63 % для ОМЛ и 75 % для ОЛЛ. У исследуемых больных с ОМЛ анемия встречалась в 56 %, у больных ОЛЛ 50 %. Опухолевая интоксикация для ОМЛ составила 54 %, для ОЛЛ – 63 %. Геморрагические осложнения встречались у больных ОМЛ – в 43 % и у больных ОЛЛ – в 13 % случаев.

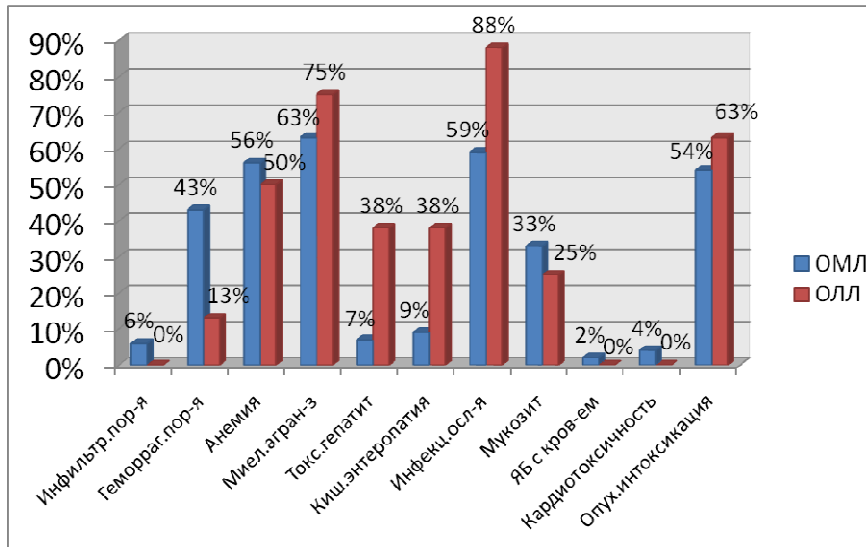


Рис. 3. Осложнения ОЛ

Довольно часто на фоне лечения развивались мукозиты. Это воспалительная реакция со стороны слизистой оболочки ЖКТ, возникающая в результате нарушения процессов деления эпителиальных клеток, что делает ткани открытыми для инфицирования [4,5]. У больных ОМЛ мукозиты наблюдались в 33 % и в 25 % у больных ОЛЛ.

Энтеропатия при ПХТ возникает вследствие повреждающего неспецифического действия химиопрепаратов на слизистую кишечника и проявляется на 1–10 день после начала лечения. У обследуемых больных с ОМЛ и ОЛЛ процент кишечной энтеропатии составил 9 и 38 % соответственно.

Гепатотоксичность является довольно опасным осложнением от применения цитостатической терапии [6]. Наиболее гепатотоксичными считаются: метотрексат, L-аспарагиназа, 6-меркаптопурин, цитарабин, циклофосфан. У пациентов с ОМЛ гепатотоксичность развивалась в 7 % и в 38 % у больных с ОЛЛ.

К инфильтративным поражениям относится нейрорлейкемия. У обследуемых больных диагноз нейрорлейкемии выставлен не был, т.к. проводилась своевременная профилактика. Также к инфильтративным осложнениям относится инфильтрация печени, почек, яичек, легких, миокарда, что составило у наших больных ОМЛ в 6 %. У больных ОЛЛ таких осложнений не было.

У некоторых пациентов возникает такое осложнение, как кардиотоксичность. Кардиотоксичность наиболее характерна для доксорубицина, рубицина (даунорубомицина) и высоких дозах цитозара. Нами выявлена кардиотоксичность только у больных ОМЛ – 4 %.

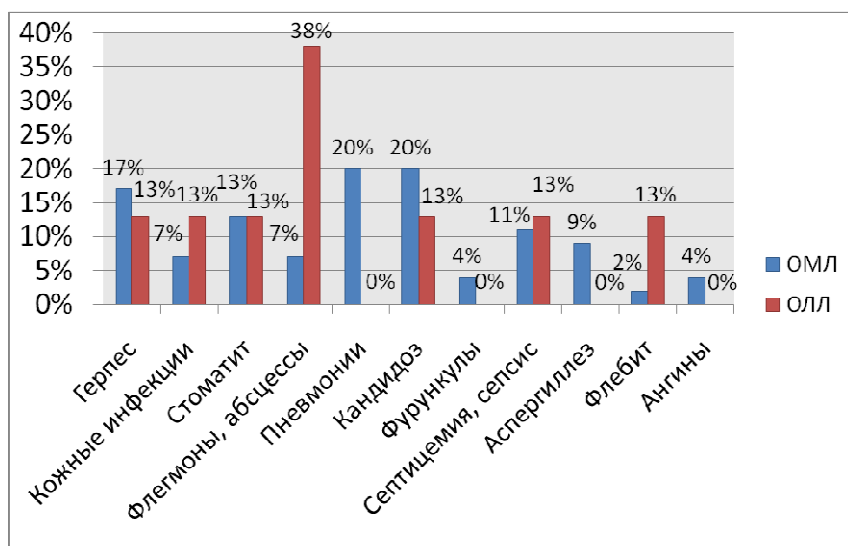


Рис. 4. Инфекционные осложнения ОЛ

Далее следуют инфекционные осложнения 59 % при ОМЛ и 89 % при ОЛЛ [7]. В подавляющем большинстве у пациентов с ОМЛ диагностировались пневмонии и кандидозы по 20 %, затем по убыванию herpes zoster 17 %, стоматиты 13 %, септицемия и сепсис 11 %, аспергиллез 9 %, флегмоны и абсцессы поровну по 7 %, фурункулез и ангины по 4 %, флебиты 2 %. Среди инфекционных осложнений у больных ОЛЛ лидируют флегмоны и абсцессы 38 %, встречаемость остальных осложнений составила по 13 % (рис.4).

Среди возбудителей, выделенных у пациентов в городском гематологическом отделении, преобладают *Candida albicans* 38 %, далее *Streptococcus viridians* 21 %, *Candida cruzei* 13 %, *Acinetobacter lwoffii* 13 %, *Streptococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter aerogenes* по 8 %, *Aspergillus fumigatus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria spp.*, *Staphylococcus epidermidis* и *Micrococcus spp.* по 4 % (рис.5).

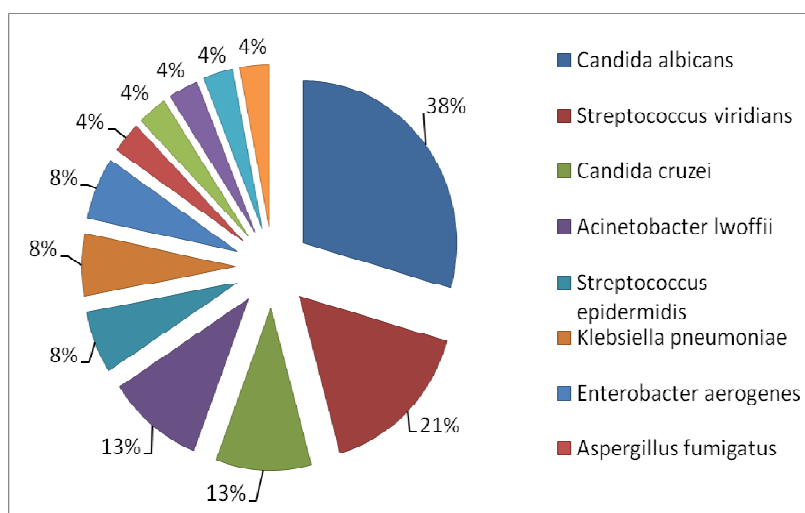


Рис.5. Спектр инфекционных агентов при ОЛ

Выводы

Наиболее часто в городе Красноярске в возрасте старше 40 лет встречается миелобластный вариант острого лейкоза (87 %).

Самые часто встречаемые варианты ОМЛ по FAB-классификации – М2 (33 %), М4 (27 %), М5 (25 %).

В дебюте ОЛ чаще проявлялся анемическим и инфекционным синдромами. 7% ОМЛ было выявлено случайно.

Бессимптомное начало ОЛ встречалось примерно в 10 % случаев.

Встречаемость безбластных форм среди ОЛ составила 8 %.

Наиболее частыми осложнениями у больных ОЛ является миелотоксический агранулоцитоз, инфекционные осложнения, опухолевая интоксикация.

В подавляющем большинстве у пациентов гематологического отделения МБУЗ «КМКБ № 7» с ОМЛ диагностируются инфекции нижних дыхательных путей и кандидозы. У больных ОЛ лидируют гнойные некротические осложнения.

Среди возбудителей инфекций преобладают *Candida albicans*, *Streptococcus viridians*.

Таким образом, в работе показано, что клинические проявления дебюта острого лейкоза достаточно разнообразны, а в некоторых случаях начало этого грозного заболевания вовсе бессимптомно. Часто встречаются атипичные проявления гемограммы (безбластные) при этом гемобластозе. Все это, несомненно, вызывает трудности у терапевтов общего профиля при выявлении таких больных в различных медицинских учреждениях. С помощью проделанной нами работы мы хотели еще раз заострить внимание на проблеме диагностики острого лейкоза, его осложнений и дальнейшего ведения таких пациентов в межкурсовом периоде.

Список литературы

1. Вещлер М., Блумфильд К. Миелоидные лейкозы. From Harrison's Principles of Internal Medicine. 14-th edition, 2002.
2. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С. и др. Возраст и кариотип – факторы риска у больных первичным острым миелоидным лейкозом // Клинич. онкогематология. – 2010. – № 4. – С. 359-364.
3. Feng X., Ruan Y., He Y. Prophylactic first-line antibiotics reduce infectious fever and shorten hospital stay during chemotherapy-induced agranulocytosis in childhood acute myeloid leukemia // Acta Haematol. – 2014. – 132(1):112-7.

4. Gedik H., Yıldırım T., Simşek F. Vancomycin-resistant enterococci colonization and bacteremia in patients with hematological malignancies // J. Infect Dev Ctries. 2014. Sep. 12; 8(9):1113-8.
5. Jahangard-Rafsanjani Z., Gholami K., Hadjibabaie M. The efficacy of selenium in prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic SCT: a randomized clinical trial // Bone Marrow Transplant. 2013. Jun; 48(6):832-6.
6. Shimizu T., Mori T., Karigane D. Hydroxyurea (hydroxycarbamide)-induced hepatic dysfunction confirmed by drug-induced lymphocyte stimulation test // Rinsho Ketsueki. 2014. Jan; 55(1):125-9.
7. Takeda W., Sumi M., Kiriwara T. Fatal bone marrow necrosis and fat embolism following sepsis in a patient with acute lymphoblastic leukemia after consolidation chemotherapy // Rinsho Ketsueki. 2014. Feb; 55(2):254-7.

Рецензенты:

Никулина С.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 КрасГМУ, г. Красноярск;

Черкашина И.И., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ, г. Красноярск.