

Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии

Андижанский государственный медицинский институт

**ГЕМОЦИТОПЕНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМАБЛАСТОЗОВ -
ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ ПРИ ПОЛИХИМИТЕРАПИИ И ИХ
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Резюме: В последние десятилетия взгляды на природу и патогенез гемобластозов существенно изменились; их классификация, диагностические и прогностические критерии постоянно совершенствуются; стратегия и тактика лечения преследуют все более оптимистичные цели.

Ключевые слова: гемобластоз, лейкоз, гемоцитопеническая осложнения, диагностика, лечения, полихимиотерапия.

Akhmedov B.H.

Department of Hospital Therapy and Endocrinology

Andijan State Medical Institute

**HEMOCYTOPENIC COMPLICATIONS OF HEMOBLASTOSIS -
ACUTE LEUKEMIA IN POLYCHEMOTHERAPY AND THEIR
DIAGNOSIS, TREATMENT**

Resume: In recent decades, views on the nature and pathogenesis of hemoblastoses have changed significantly; their classification, diagnostic and prognostic criteria are constantly being improved; the strategy and tactics of treatment pursue increasingly optimistic goals.

Key words: hemoblastosis, leukemia, hemocytopenic complications, diagnosis, treatment, polychemotherapy.

Актуальность. Острый промиелоцитарный лейкоз – ОПЛ (по классификации ВОЗ 2008 – острый миелолейкоз с t(15;17)(q22;q12); (PML-RAR α) и вариантами; по FAB-классификации – М3, М3v – нетипичный

ОПЛ) относят к редкой, особой форме острого миелоидного лейкоза (5-15% всех случаев ОМЛ.).

Он характеризуется аномальным накоплением ($\geq 20\%$) в костном мозге одного из видов миелоидных клеток – промиелоцитов в сочетании с хромосомными транслокациями, затрагивающими ген альфа рецептора ретиноевой кислоты (RAR α), расположенного на 17 хромосоме. В свою очередь, промиелоциты – это клетки-предшественники гранулоцитов, возникающие на одной из стадий их созревания (миелобласты – промиелоциты – миелоциты – гранулоциты) [3,6].

Цитостатическая терапия опухолей системы крови сопряжена с высоким риском развития инфекционных осложнений, частота которых составляет 80% и более, особенно на первых этапах лечения. Основными факторами, определяющими вероятность возникновения инфекций, является глубина и длительность нейтропении после цитостатического воздействия [1,7]. При снижении абсолютного числа нейтрофилов ниже $0,5-1,0 \times 10^7/\text{л}$ возрастает частота тяжелых инфекционных осложнений, увеличивается продолжительность лихорадки, длительность и объем антибиотической терапии [6]. Частота инфекционных осложнений приближается к 100%, если глубокая нейтропения сохраняется более 5 недель [2]. Количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 10 дней и более является основным пороговым значением, определяющим высокую вероятность возникновения тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови [8].

Кроме этого, существенное значение имеет повреждение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наличие у больного центрального венозного катетера (ЦВК) [5], а так же спектр и дозы используемых цитостатических препаратов [6]. Частота возникновения и структура инфекционных осложнений не одинакова при разных заболеваниях системы крови, в разных возрастных группах, зависит от

соматического статуса пациента на момент диагностики опухоли, интенсивности цитостатического воздействия и фазы заболевания [1].

Анализируя структуру инфекционных осложнений на фоне программной химиотерапии гемобластозов показано [9], что процент грибковых инфекций коррелирует с длительностью нейтропении. При увеличении длительности нейтропении (более 2-х недель) [7] значительно увеличивается частота развития инвазивного аспергиллеза. В литературе имеется ряд работ, посвященных динамическому исследованию спектра инфекционных осложнений

у больных после трансплантации костного мозга (ТКМ) [3]. В то же время отсутствуют данные по анализу структуры и эволюции инфекционных осложнений в процессе лечения опухолей системы кроветворения.

Поэтому, представляется актуальным проведение клинического мониторинга инфекционных осложнений у больных с гемобластомами на разных этапах цитостатической терапии и определение их влияния на эффективность противоопухолевого лечения.

Цель исследования. Определить закономерности развития инфекционных осложнений у больных с впервые установленным диагнозом опухолевого заболевания системы крови (острые лейкозы, множественная миелома, лимфомы, лимфогранулематоз) на разных этапах программной химиотерапии в условиях одного гематологического стационара.

Материал и методы исследования. Всего под нашим наблюдением находилось 18 больных (9 мужчин и 9 женщин) с гемобластозом, средний возраст которых составил 52 года. Все больные страдали злокачественными опухолями системы крови, при этом у 7 пациентов диагностировали острый лейкоз, у 4 — лимфому, у 3 — множественную

миелому, у 2 — хронический миелолейкоз, у 1 — плазмцитому и у 1 — лимфогранулематоз.

Средний возраст заболевших злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной ткани в 2006 г. составил $51,3 \pm 0,9$ года: для мужчин - $48,4 \pm 1,6$; для женщин - $54,1 \pm 1,5$ года (в 2000 г. - $45,1 \pm 1,2$; $42,8 \pm 1,5$; $47,4 \pm 1,6$ года соответственно). С 2000 г. наблюдается рост среднего возраста заболевших для большинства нозологий как у мужчин, так и у женщин. Различия среднего возраста между мужчинами и женщинами особенно велики при заболеваемости НХЛ (12,4 года).

Результаты исследования. Максимальное увеличение числа больных лейкозами и неходжкинскими лимфомами отмечается в возрастной группе от 60 до 69 лет, причем мужчины болеют чаще, чем женщины в данном возрасте в 1,2 раза. А максимальное увеличение числа больных лимфогранулематозом отмечается в возрастной группе от 20 до 29 лет, мужчины болеют чаще, чем женщины в этом возрасте в 1,2 раза.

На основании гистологических и иммуногистохимических исследований заболеваемость лейкозами распределялась следующим образом: острый лим-фобластный лейкоз составил 81,8 %, острый нелимфобластный лейкоз — 18,2 %. В-клеточный вариант составил 144 случая (71,6 %), а Т-клеточный вариант — 57 случай (28,4 %).

При иммуногистохимическом исследовании лимфом установлено, что среди НХЛ преобладали В-клеточные опухоли, которые составили 49,3 %. Наиболее часто встречающимися вариантами НХЛ была диффузная В-крупноклеточная лимфома - 33,35 %, В-лимфоцитарная лимфома - 8,7 % и фолликулярная лимфома - 5,8 %. На долю Т-клеточных лимфом приходилось 17,4 %, из них преобладала анапластическая крупноклеточная лимфома - 8,7 %.

В ходе нашего исследования выявлено увеличение концентрации молекул средней массы и концентрации церулоплазмينا у больных с

острым лейкозом и лимфомами до начала программного лечения и снижение содержания данных показателей на фоне терапии, что может свидетельствовать об угнетении фагоцитарной активности нейтрофилов и реакции блаетттрансформации, а также об иммунодепрессивном эффекте. Снижение содержания данных показателей на фоне терапии свидетельствует о нормализации обменных процессов в клетках за счет активации регуляторных механизмов.

Уровень вторичного продукта ПОЛ - малонового диальдегида, определяемого по реакции с тиобарбитуровой кислотой, составляющего основной компонент группы так называемых ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), снижался при лимфопролиферативных заболеваниях на фоне поддерживающей терапии.

Концентрация МДА, образующегося при кислородной деградации перекисей, до начала химиотерапии повышалась при ОЛ, как показатель усиленного перекисного окисления ($8,67 \pm 0,41$ мкмоль/л; $p < 0,05$). Этот показатель в 2,5 раза выше, чем у здоровых. Активность каталазы составила $0,45 \pm 0,13$ мккатал /л ($p < 0,05$), что ниже нормы здоровых в 2 раза. В период индукции ремиссии содержание МДА увеличивалось до $9,26 \pm 0,35$ мкмоль/л ($p < 0,05$), а активность каталазы снизилось до $0,39 \pm 0,52$ мккатал/л ($p < 0,05$). В период консолидации ремиссии показатель малонового диальдегида у больных острым лейкозом снизился до $6,18 \pm 0,56$ мкмоль/л ($p < 0,05$), при этом активность каталазы немного повысилась - $0,47 \pm 0,27$ мккатал /л ($p < 0,05$). В процессе проведения последующей поддерживающей терапии концентрация МДА в сыворотке крови снизилась до нормы ($4,59 \pm 0,9$ мкмоль/л; $p < 0,05$), вероятно, не столько за счет активности каталазы, которая была ниже нормы, а, возможно, под действием других механизмов антиоксидантной защиты.

Аналогичным образом происходит изменение концентрации малонового диальдегида и активности каталазы у больных лимфомами. До

начала лечения уровень МДА был выше нормы ($7,54 \pm 0,93$ мкмоль/л; $p < 0,05$) в 2 раза, а активность каталазы ($0,52 \pm 0,24$ мккатал/л; $p < 0,05$) ниже нормы в 2 раза. На фоне терапии индукции у больных отмечено повышение МДА ($8,83 \pm 0,61$ мкмоль/л; $p < 0,05$) и снижение активности каталазы ($0,46 \pm 0,67$ мккатал/л; $p < 0,05$); в период консолидации понижение МДА ($5,29 \pm 0,43$ мкмоль/л; $p < 0,05$) и повышение активности каталазы ($0,53 \pm 0,09$ мккатал/л; $p < 0,05$). В процессе проведения последующей поддерживающей терапии данная динамика сохранилась (уровень МДА — $4,23 \pm 0,56$ мкмоль/л; $p < 0,05$ и активность каталазы — $0,68 \pm 0,13$ мккатал/л; $p < 0,05$). По динамике изменения этих биохимических показателей можно судить об интенсивности перекисных процессов при ОЛ и лимфомах до лечения и после.

Полихимиотерапия применяется в виде протоколов, составленных из ряда цитостатических препаратов с учетом избирательного действия на различные бластные клетки, фазы клеточного цикла, с определенными цикличностью применения и промежутками между курсами.

При наличии нейтропении и температуре тела выше 38°C , сохраняющейся более 2 ч и не связанной с введением пирогенных препаратов, больным лейкозом показана антибактериальная терапия.

При хронических лейкозах врач выбирает поддерживающую тактику, цель которой – отсрочить или исключить развитие осложнений.

После прохождения полноценного лечения болезнь может вернуться. В таком случае предлагается другой вариант терапии – пересадка костного мозга.

Вывод. Таким образом, в условиях неоплазии органов гемопоэза происходит активация, главным образом, прооксидантных систем организма, на фоне угнетения на первом этапе антиоксидантной защиты, баланс которых в ходе проводимой терапии и воздействия компенсаторных механизмов постепенно начинает восстанавливаться.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Болезни крови в амбулаторной практике: руководство / И.Л. Давыдкин, И.В. Куртов, Р.К. Хайретдинов [и др.]. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 184 с.
2. Гуляева И.Л., Асташина Н.Б., Холмогорова О.П. Особенности стоматологического статуса у пациентов с диагнозом хронический лимфолейкоз // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4–2. – С. 217–220.
3. Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т. Острые лимфобластные лейкозы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета – 2015. – №3. – С. 12–17.
4. Онкология : учебник / под общей ред. С.Б. Петерсона. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 288 с.
5. Патология: Учебник. в 2 т. / Под ред. В.А. Черешнева и В.В. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.2. – 640 с.
6. Холмогорова О.П., Асташина Н.Б., Гуляева И.Л. Особенности стоматологических заболеваний у пациентов с хроническими лимфолейкозами// Научный посыл высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения: сборник научных трудов, посвященный 30-летию стоматологического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета / Под общей редакцией О.А. Успенской, А.В. Кочубейник. Нижний Новгород: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. – С. 856–858.
7. Холмогорова О.П., Гуляева И.Л., Асташина Н.Б. Стоматологический статус пациентов с хроническим лейкозом // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 4–9. – С. 1304–1307.

8. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии: учебник. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.

9. Nicola G?kbuget. Summary of Selected Abstracts. Acute lymphoblastic leukemia. Clinical Results from Oral Presentations – 2013. – №9. – P. 11–12.