

completeness of phagocytosis of neutrophilic granulocytes; regardless of the disease stage, the presence or absence of IIC caused the increased content of IgA and IgM (1.5-2 times) and insignificant growth of the IgG indices in the patients.

Key words: patients with acute myeloid leukemia, infectious and inflammatory complications, microbiocenosis, immunity, prognosis

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

Н.М. Третяк, О.В. Басова, Н.В. Горяїнова,  
О.О. Федоровська, А.П. Рибальська

### КЛІНІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ.

#### Повідомлення 1

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

Вступ. Гостра лейкемія посідає провідне місце у структурі захворюваності на гемобластози. Причиною смерті пацієнтів найчастіше є геморагічні або інфекційно-запальні ускладнення (ІЗУ), що виникають на тлі послаблення захисних механізмів та/або розвитку симптомокомплексу цитостатичної хвороби.

Мета. Встановити лабораторно-клінічні предиктори розвитку ІЗУ у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ).

Матеріал і методи. Обстежено і проаналізовано клінічні та лабораторні дані 45 хворих на ГМЛ. Варіанти захворювання класифікували на основі критеріїв FAB. Особливу увагу приділяли ризику виникнення та наявності ІЗУ під час хіміотерапії, ремісії, рецидиву.

Результати. До початку лікування рівень лейкоцитів у периферичній крові хворих коливався у межах  $(1,4-104,0) \cdot 10^9/\text{л}$ ; у 68,8 % пацієнтів спостерігалась тромбоцитопенія, у 62,2 % - анемія різного ступеня тяжкості. Лейкопенія ( $< 2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ) та лейкоцитоз ( $> 100,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ) розцінювались як несприятливі прогностичні фактори. Встановлено, що ІЗУ розвивались переважно на тлі ініціального або постцитостатичного пригнічення кровотворення, інтоксикації, що були обтяжені преморбідним статусом.

Висновок. Визначені клінічні фактори, які передували маніфестації ІЗУ у хворих на ГМЛ: лейкопенія -  $(1,57 \pm 0,51) \cdot 10^9/\text{л}$ , еритропенія -  $(2,60 \pm 0,24) \cdot 10^{12}/\text{л}$ , тромбоцитопенія -  $(10,65 \pm 8,72) \cdot 10^9/\text{л}$ ; постцитостатична мієлосупресія, – на основі яких, з урахуванням дисбіозу мікроекології біотопів та певних імунологічних порушень, були розроблені критерії прогнозування ІЗУ.

Ключові слова: хворі, гостра мієлоїдна лейкемія, лейкопенія, еритропенія, тромбоцитопенія, інфекційно-запальні ускладнення, прогнозування.

#### ВСТУП

Гостра лейкемія (ГЛ) посідає провідне місце в структурі захворюваності на гемобластози та складає майже третину їхньої загальної кількості. Захворюваність на ГЛ коливається від 3,5 до 5 випадків на 100 тис. населення на рік [1]. Причинами смерті найчастіше є інфекційні або геморагічні ускладнення. Ризик виникнення інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ) в онкогематологічних хворих пов'язаний із послабленням захисних механізмів внаслідок основного захворювання та характеризується розвитком симптомокомплексу

цитостатичної хвороби, головним проявом чого є синдром пригнічення кровотворення [2].

Метою роботи було встановити лабораторно-клінічні предиктори розвитку ІЗУ у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ).

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 45 хворих на ГМЛ. Діагноз ГМЛ встановлювали на підставі клінічної картини захворювання, морфологічного аналізу периферичної крові та кісткового мозку (кількість бластів більше 20 % від усіх нееритроїдних клітин). Мієлоїдну належність бластів визначали методом цитохімічного дослідження мазків кісткового мозку і крові. Варіант захворювання класифікували на основі критеріїв FAB [3]. Аналізуючи демографічні (вік, стать), клініко-лабораторні (морфологічний варіант захворювання, загальний аналіз крові) і клінічні показники (наявність лімфаденопатії, гепатоспленомегалії, екстра-медулярних уражень, геморагічного синдрому, відповідь на індукційну терапію), особливу увагу звертали на ризики виникнення ІЗУ, а також на їх наявність. При виборі програми та інтенсивності поліхіміотерапії враховували варіант захворювання, період та фактори ризику. Для індукції ремісії застосовували стандартну схему хіміотерапії (ХТ) „7+3”, що включає: цитарабін (цитозар) 100 мг/м<sup>2</sup>/добу в 1-7 добу, двічі на добу (з 12 годинним інтервалом) підшкірно та один з антрациклінових антибіотиків (в 1-3 добу внутрішньовенно 15-30-хвилинною інфузією), ідарубіцин (заведос) - 12 мг/м<sup>2</sup>/добу або доксорубіцин (адриабластин) 40 мг/м<sup>2</sup>/добу.

До проведення курсу ХТ усі ускладнення, які мали пацієнти, були компенсовані або мінімізовані: геморагічні – трансфузіями тромбоконтрату та застосуванням гемостатичної терапії, анемія – трансфузіями еритроцитної маси, тощо. Контрольне дослідження кісткового мозку виконували після кожного курсу індукційної ХТ перед наступним і після виходу пацієнта із гранулоцитопенії. При відсутності досягнення ремісії після 1-го курсу лікування починали наступний курс індукційної ХТ „7+3”. При наявності ремісії переходили до її консолідації. Відповідь на індукційну ХТ оцінювали після 1-го та 2-го курсів лікування; результати лікування - згідно із загальноприйнятими критеріями. Повну ремісію констатували при нормальному співвідношенні всіх паростків кровотворення і виявленні d” 5 % бластних клітин в аспіраті кісткового мозку, їх відсутності в периферичній крові та спинномозковій рідині, кількості нейтрофілів у периферичній крові 1,5·10<sup>9</sup>/л та більше, тромбоцитів – не менше 100,0·10<sup>9</sup>/л. Статистичну обробку результатів виконували за критеріями Стьюдента [4].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні показники досліджували у 45 хворих на ГМЛ, серед яких у I гострому періоді, перебувало 34 пацієнти, у ремісії - 8, пізній рецидив було констатовано у 2 осіб, ранній – в одній. За морфологічними варіантами відповідно до FAB-класифікації переважали варіанти M4 (17 хворих) та M5 (14 хворих).

Інфекційно-запальні процеси діагностували на підставі клінічних проявів, даних об'єктивних, інструментальних, лабораторних та рентгенологічних досліджень. Серед ІЗУ були виявлені: пневмонія (7 випадків, у двох із них з ексудативним плевритом), гострий та хронічний тонзиліт (3), фарингіт (5), виразково-некротичні стоматити (5), гострий бронхіт (4), отит (1), периапендикулярний абсцес (1), нейтропенічна лихоманка (без виявлення місця локалізації інфекційного процесу – 2 випадки). Більшість хворих мали в анамнезі супутню патологію, серед якої найчастіше зустрічали хронічний гепатит, цукровий діабет, ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу, хронічну ниркову недостатність, хронічний пієлонефрит та інші.

## ГЕМАТОЛОГІЯ

Клінічна картина 37 пацієнтів, що перебували в I гострому періоді або рецидиві, була характерною для ГМЛ. Об'єктивно стан більшості пацієнтів оцінювався як середньої тяжкості, у тяжкому стані перебували 14 хворих.

Аналіз гематологічних показників хворих на ГМЛ до лікування виявив наступне. Рівень лейкоцитів коливався у межах  $(1,4-104,0) \cdot 10^9/\text{л}$  (M5 – варіант). Високий лейкоцитоз спостерігали у 2 осіб; він рідко зустрічається у пацієнтів на ГМЛ і є ознакою несприятливого прогнозу (призводить до витіснення нормальних ланок кровотворення, порушення імунітету, посилення інтоксикації). Все це створює передумови для розвитку ІЗУ. Виражені лейкопенія та тромбоцитопенія здебільшого розвивалися на фоні та після закінчення ХТ (постцистатична мієлосупресія) і спостерігалися у 25 хворих. Ступінь та тривалість нейтропенії суттєво впливали на кількість та тяжкість ІЗУ.

Анемію різного ступеня визначали у 28 випадках, у 17 із них анемія була тяжкою і вимагала проведення гемотрансфузій.

Кількість тромбоцитів у більшості пацієнтів у I гострому періоді була зниженою: у 12 пацієнтів тромбоцити визначали у межах  $(50,0-100,0) \cdot 10^9/\text{л}$ , у 10 - тромбоцитопенія була нижчою за  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , у 9 пацієнтів спостерігали виражену тромбоцитопенію -  $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Порівняльний аналіз гематологічних показників хворих на ГМЛ у I гострому періоді та в ремісії представлений у таблиці 1.

Таблиця 1

Гематологічні показники хворих на ГМЛ у залежності від періоду захворювання

Показники	Пацієнти, які перебували у I гострому періоді	Пацієнти, які перебували у ремісії	Достовірність за критерієм Стьюдента, р
Еритроцити, $\times 10^{12}$ г/л	2,96±0,18	3,84±0,83	< 0,05
Гемоглобін, г/л	89,30±6,12	119,00±8,90	< 0,05
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	11,34±3,76	4,13±3,60	< 0,05
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	66,72±9,54	110,50±17,38	< 0,05
Бласти, %	42,50±7,20	0	-
ШОЕ, мм/год.	32,24±6,31	6,51±2,10	< 0,05

Як свідчать отримані дані, було виявлено значущу різницю між показниками пацієнтів, які перебували у ремісії та у I гострому періоді. Відомо, що зниження показників еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитоз або лейкопенія, тромбоцитопенія зумовлюють гіпоксію тканин та органів, призводять до порушення імунітету і створюють передумови для виникнення ІЗУ. Саме тому ІЗУ зустрічалися частіше за все у хворих у I гострому періоді (або в рецидиві) захворювання, ніж у пацієнтів з ремісією. Так, серед 37 хворих на ГМЛ, що перебували у I гострому періоді та в рецидиві, ІЗУ діагностували у 22 осіб (28 нозологій інфекційних ускладнень), тоді як у 8 пацієнтів в ремісії – тільки в одного.

Було проведено ретроспективний аналіз клінічних та лабораторних даних у хворих на ГМЛ, що передували маніфестації ІЗУ, і порівняння їх з аналогічними показниками групи хворих без ІЗУ (табл. 2).

Порівняльний аналіз клінічних проявів ГМЛ

Клінічні параметри	Хворі без ІЗУ		Хворі з ІЗУ		Достовірність за критерієм Стьюдента, р
	абс	%	абс	%	
Підвищення температури тіла	4	31,3	19	95,0	<0,05
Блідість шкірних покривів	9	71,5	15	75,0	>0,1
Посилення загальної слабкості	5	39,2	18	90,0	<0,05
Осалгії та/або артралгії	6	47,4	14	70,0	<0,05
Посилення пітливості	5	39,3	15	75,0	<0,05
Втрата апетиту	3	23,2	14	70,0	<0,05
Гепатомегалія	5	39,3	8	40,0	>0,1
Спленомегалія	3	22,8	6	30,0	>0,1

При статистичному аналізі не зафіксовано достовірно значущої різниці таких клінічних проявів ГМЛ як гепатоспленомегалія, блідість шкірних покривів ( $p > 0,1$ ) у хворих без ІЗУ та і з ІЗУ. Однак посилення загальної слабкості, втрата апетиту, нудота, поява або посилення пітливості, кашлю, підвищення температури до високих значень достовірно частіше спостерігали у хворих з ІЗУ. Якщо у пацієнтів без ІЗУ підвищення температури не досягало, як правило,  $38^{\circ}\text{C}$ , то у хворих з ІЗУ лихоманка була вищою за показник  $38^{\circ}\text{C}$ .

За результатами порівняльного аналізу основних лабораторних показників у період після проведеної ХТ, у пацієнтів з ІЗУ спостерігали зниження показників усіх формених елементів крові, а також загального білка крові ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таблиця 3

Основні лабораторні показники крові у хворих на ГМЛ

Показник	Хворі без ІЗУ	Хворі з ІЗУ	Достовірність за критерієм Стьюдента, р
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	$3,85 \pm 0,14$	$2,60 \pm 0,24$	<0,05
Гемоглобін, г/л	$96,87 \pm 6,37$	$62,29 \pm 10,46$	<0,05
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$10,08 \pm 3,96$	$1,57 \pm 0,51$	<0,05
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$76,50 \pm 15,98$	$10,65 \pm 8,72$	<0,05
Загальний білок крові, г/л	$68,00 \pm 9,76$	$52,00 \pm 8,73$	<0,05

### ВИСНОВОК

• У хворих на ГМЛ визначено клінічні фактори, що передували маніфестації ІЗУ, серед яких цитопенії різного генезу: лейкопенія -  $(1,57 \pm 0,51) \cdot 10^9/\text{л}$ , еритропенія -  $(2,60 \pm 0,24) \cdot 10^{12}/\text{л}$ , тромбоцитопенія -  $(10,65 \pm 8,72) \cdot 10^9/\text{л}$ ; постцитостатична мієлосупресія, посилення інтоксикації та температурної реакції до фебрильних значень.

• На основі визначених клінічних показників, поряд із встановленими дисбіозом мікроекології біотопів та певними імунологічними порушеннями, розроблено критерії прогнозування ІЗУ у хворих на ГМЛ у період індукції ремісії, що дозволить своєчасно коригувати лікування, застосовувати превентивну етіотропну терапію і таким чином запобігати чи мінімізувати розвиток ІЗУ.

### Література

1. Матлан В.Л., Шпарик Я.В. Онкогематологія: Класифікації. Клінічні рекомендації. Режими медикаментозної терапії. Львів: Галицька видавнича спілка. 2008.
2. Торопова И.Ю., Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А. и др. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластомами на фоне программной химиотерапии. Гематология и трансфузиология. 2011, 56 (6):10-19.
3. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group. Br J Haematology. 1976, 33 (4): 451-458.
4. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. К. 2006.

Н.Н. Третьяк, О.В. Басова, Н.В. Горяинова,  
Е.А. Федоровская, А.П. Рыбальская

### Клинические факторы риска возникновения инфекционно-воспалительных осложнений у больных острой миелоидной лейкемией. Сообщение 1

ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»

Вступление. Острая лейкемия занимает ведущее место в структуре заболеваний гемобластомами. Причиной смерти пациентов чаще всего выступают геморрагические или инфекционно-воспалительные осложнения (ИВО), возникающие на фоне ослабления защитных механизмов и/или развития симптомокомплекса цитостатической болезни. Цель. Установить лабораторно-клинические предикторы развития ИВО у больных острой миелоидной лейкемией (ОМЛ).

Материал и методы. Обследованы и проанализированы клинические и лабораторные данные 45 больных ОМЛ. Вариант заболевания классифицировали на основании критериев FAB. Особое внимание уделялось риску возникновения или наличию ИВО в периоды химиотерапии, ремиссии, рецидива.

Результаты. До начала лечения уровень лейкоцитов периферической крови больных колебался в пределах  $(1,4-104,0) \cdot 10^9/\text{л}$ ; у 68,8 % пациентов наблюдалась тромбоцитопения, у 62,2 % - анемия различной степени тяжести. Лейкопения ( $< 2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и лейкоцитоз ( $> 100,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ) расценивались как неблагоприятные прогностические факторы. Установлено, что ИВО развивались преимущественно на фоне инициального или постцитостатического угнетения кроветворения, интоксикации, отягощенного преморбидного статуса.

Вывод. Определены клинические факторы, предшествующие манифестации ИВО у больных ОМЛ: лейкопения -  $(1,57 \pm 0,51) \cdot 10^9/\text{л}$ , эритропения -  $(2,60 \pm 0,24) \cdot 10^{12}/\text{л}$ , тромбоцитопения -  $(10,65 \pm 8,72) \cdot 10^9/\text{л}$ ; постцитостатическая миелосупрессия, – на основе которых, с учетом дисбиоза микроэкологии биотопов и определенных иммунологических нарушений, разработаны критерии прогнозирования ИВО.

Ключевые слова: больные, острая миелоидная лейкемия, лейкопения, эритропения, тромбоцитопения, инфекционно-воспалительные осложнения, прогнозирование.

N. M. Tretiak, O. V. Basova, N. V. Horiainova,  
O. O. Fedorovs'ka, A. P. Rybal's'ka

## Clinical risk factors of infectious and inflammatory complications in patients with acute myeloid leukemia. Report 1

SI «Institute of Haematology and Transfuziologiya  
of NAMN of Ukraine»

**Introduction.** Acute leukemia takes a leading place in the gemoblastosis diseases structure. More often the hemorrhagical or infectious and inflammatory complications (IC), arising against the background of the weakening of protective mechanisms and the development of symptom-complex of cytostatical illness are the reason of patients' death.

**Purpose.** To determine the laboratory and clinical risk factors of IC in patients with acute myeloid leukemia (AML).

**Material and methods.** There were studied clinical and laboratory data of 45 patients with AML. The variants of the disease were classified according to the FAB-criteria. The risk of IC occurrence during chemotherapy and its presence in the remission and relapse was of great attention.

**Results.** Before undergoing treatment the patients had the rate of leucocytes of the peripheral blood within  $1.4-104.0 \cdot 10^9/l$ , in 68.8 % of cases there were observed thrombocytopenia, in 62.2 % - anaemia of the different degrees. Leukopenia ( $< 2.0 \cdot 10^9/l$ ) and leukocytosis ( $> 100.0 \cdot 10^9/l$ ) were detected to be the unfavourable prognostic factors. IC was determined to develop mainly against the background of the initial and postcytostatical oppression of hemopoiesis, intoxication, complicated by the premorbid status.

**Conclusion.** There were determined clinical factors, which preceded the manifestation of IC in the patients with AML: leukopenia -  $1.57 \pm 0.51 \cdot 10^9/l$ , erythropenia -  $2.60 \pm 0.24 \cdot 10^{12}/l$ , thrombocytopenia -  $10.65 \pm 8.72 \cdot 10^9/l$ ; postcytostatical myelosuppression. Based on the factors there were developed the IC prognostic criteria, taking into account dysbiosis of microecology of biotops and certain immunological disorders.

**Key words:** patients with AML, leukopenia, erythropenia, thrombocytopenia, infectious and inflammatory complications, prognosis.

© Є.В. ШОРОП, Л.В. БАРОНСЬКА, 2013

Є.В. Шороп, Л.В. Баронська

## ЦИТОФЛУОРИМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТРОМБОЦИТІВ КРОВІ ХВОРИХ НА ІДІОПАТИЧНИЙ ОСТЕОМІЄЛОФІБРОЗ З ВИКОРИСТАННЯМ ТІАЗОЛОВОГО ОРАНЖЕВОГО

ДУ "Інститут гематології та трансфузіології НАМН України", Київ

Вступ. Визначення кількості ретикулярних тромбоцитів (РТ) методом проточної цитометрії обмежується, головним чином, діагностикою тромбоцитопенії, викликаних руйнуванням