

Особенности течения основных форм нейролейкемии у пациентов с острыми лейкозами в Республике Таджикистан

Н.И. Мустафакулова, М.П. Ганиева, Т.И. Меликова, К.З. Уроков
Кафедра внутренних болезней №3 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В настоящей работе проанализировано 302 истории болезней пациентов с острыми лейкозами (ОЛ), в возрасте от 18 до 67 лет.

Установлено, что у пациентов с острым лимфоидным лейкозом (ОЛЛ; n=102; 33,7%), по сравнению с больными с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ; n=200; 66,3%), в два раза чаще (55,0% и 29,5%) встречалось поражение нервной системы; наиболее часто отмечалась менингеальная форма нейролейкемии (НЛ), которая и тяжелее протекала. У пациентов с ОМЛ в жаркое время года показатели развития НЛ в 1,5 раза и у больных ОЛЛ в 2 раза чаще встречались по сравнению с холодным временем года. Возможно, это связано с высокой интенсивностью солнечной радиации, утяжелением и учащением рецидива заболевания.

Клинико-ликворологические данные у пациентов с ОЛ были различными в зависимости от формы НЛ. Менингеальная форма НЛ отличалась признаками внутричерепной гипертензии; энцефалитическая форма характеризовалась расстройствами сознания, судорожным синдромом и нарушением функции черепно-мозговых нервов; диэнцефальная форма отличалась вегетососудистыми, нервно-мышечными расстройствами и нарушением терморегуляции; при полирадикулярной форме наблюдалось нарушение функции различных черепно-мозговых и периферических нервов.

Ключевые слова: нейролейкемия, миелоидный лейкоз, лимфоидный лейкоз, цитоз, полирадикулоневрит

Введение. Нейролейкемия (НЛ) – это инфильтрация (поражение) опухолевыми клетками центральной нервной системы (оболочек головного мозга, черепных нервов, вещества мозга). Нейролейкемия встречается у 12-18% больных острым лейкозом (ОЛ) и резко ухудшает прогноз [1,2]. Поражение нервной системы встречается при всех видах лейкозов, однако чаще (в 40–65% случаев) – при острых лимфобластных лейкозах. При миелобластных лейкозах неврологические проявления встречаются реже, преобладая при рецидивах заболевания [3-5].

При разрушении мягкой мозговой оболочки лейкоэмические инфильтраты могут проникать в вещество головного и спинного мозга [6-9]. По данным Hidetoshi N. et al. (2009), церебральные лейкоэмические очаги встречаются при миелобластных лейкозах в 12 раз чаще. Неврологические проявления зависят от основных клинических форм НЛ [11].

Различают следующие формы нейролейкемии: менингеальную (МНГ), энцефалитическую (ЭФ), менингоэнцефалитическую (МЭ), энцефаломиелитическую (ЭМ), менингоэнцефаломиелитическую (МЭМ),

миелитическую (МЛ), мононевритическую (МН) – лейкоэмическую офтальмопатию, диэнцефальную (ДЭ), полирадикулоневритическую (ПРН). Наиболее часто встречается менингеальная лейкоэмия (лейкозный менингит) [10-13].

Климатогеографические особенности окружающей среды Республики Таджикистан (РТ) – континентально-жаркий климат с характерными для него резкими сезонными и суточными перепадами температуры и барометрического давления, с высокой интенсивностью солнечной радиации. Жаркий период года в РТ удлинён, и баланс солнечной радиации может привести к утяжелению и учащению рецидива заболевания.

В РТ практически не исследованы клинические особенности основных форм нейролейкемии у пациентов с острыми лейкозами.

Цель исследования: изучить клинико-ликворологические особенности основных форм нейролейкемии у пациентов с острыми лейкозами в РТ.



ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Форма нейролейкемии	Миелобластный лейкоз (n=59)		Лимфобластный лейкоз (n=56)	
	Абс.	%	Абс.	%
Менингеальная	35	59,3	42	77,7*
Полирадикулоневритическая	2	3,4		
Менингомиелитическая	2	3,4	3	5,1
Диэнцефальная	9	15,3	3	5,1*
Энцефалитическая	7	12,0	8	14,3
Менингоэнцефалитическая	4	6,7	3	5,1
Всего	59	100,0	56	100,0

Примечание: * – статистическая значимость различий показателей между пациентами с ОМЛ и ОЛЛ ($p < 0,05$)

Материал и методы. В настоящей работе было отобрано и проанализировано 302 истории болезней пациентов с острыми лейкозами, поступивших в гематологическое отделение НМЦ РТ, в возрасте от 18 до 67 лет.

Пациенты с ОЛ подразделены на 2 группы: в I группу вошли 200 (66,3%) больных с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), во II группу – 102 (33,7%) больных с острым лимфоидным лейкозом (ОЛЛ). Среди пациентов мужчин было 170 (52,9%), женщин – 132 (47,1%). У 59 (29,5%) пациентов I группы и 56 (55,0%) – II группы была выявлена НЛ.

Диагноз основывался на данных жалоб, анамнеза, клинических, лабораторных методов исследования (гемограмма, биохимические анализы крови, миелограмма, цитологическое исследование спинномозговой жидкости).

При обнаружении в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) цитоза выше 10 в 1 мкл и обязательно бластных клеток был выставлен диагноз – нейролейкемия.

Критериями включения явились: подтверждённый диагноз – ОМЛ, ОЛЛ и НЛ на основании клинических данных, анализов периферической крови, цереброспинальной жидкости, результатов морфологического, цитохимического исследований клеток костного мозга; наличие информированного согласия пациентов на обследование.

Критерии исключения: вторичные опухолевидные поражения с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями, пороками развития, с болезнями обмена веществ, а также несогласие пациентов.

Статистическую обработку первичного материала проводили на ПК с помощью применения прикладного пакета «Statistica 6,0». Вычисляли средние значения (M) и стандартную ошибку (+m), относительные величины (p) и их ошибку (+mp). Сравнение несколь-

ких групп проводилось с помощью критерия ANOVA (H-критерий Крускала-Уоллиса). Нулевая гипотеза при анализе данных опровергалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациентов обеих групп менингеальная форма НЛ выявлена в более половины случаев (59,3% и 77,7%). Диэнцефальная форма в 3 раза чаще встречалась у больных с ОМЛ (15,3% и 5,1%) по сравнению с пациентами с ОЛЛ (табл. 1).

Клинико-ликворологические данные у пациентов с острыми лейкозами были различными в зависимости от формы НЛ.

Менингеальная форма НЛ у пациентов обеих групп (59,3% и 77,7%) отличалась интенсивными головными болями, тошнотой, рвотой, симптомами раздражения мозговых оболочек, выраженной светобоязнью (37,0% и 45,0%), появлением признаков застоя на глазном дне, гипералгезией (18,0% и 23,0%).

При энцефалитической форме НЛ у больных обеих групп (12,0% и 14,3%) появились интенсивные головные боли (78,0% и 87,0%), нарушение сна (83,0% и 85,0%), бред (33,0% и 54,0%), выраженная заторможенность (23,0% и 55,0%) и симптоматика признаков поражения ядер черепно-мозговых нервов (19,0% и 21,0%), тонико-клонические судороги (7,0% и 16,0%), гемипарезы (11,0% и 28,0%), моторная афазия (7,0% и 15,0%).

Менингоэнцефалитическая форма НЛ (6,7% и 5,1%) клинически проявлялась сочетанием симптоматики менингеальной и энцефалитической форм.

У больных обеих групп (15,3% и 5,1%) с диэнцефальной формой НЛ отмечалась сонливость (56,0%), булимия (45,0% и 37,0%), жажда (56,0% и 39,0%), полиурия (67,0% и 47,0%), нарушение дермографизма (35,1% и 31,0%), гипертония (77,1% и 45,2%) и нарушение терморегуляции в виде гипертермии (63,0% и 63,1%).

ТАБЛИЦА 2. СОСТОЯНИЕ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Показатели	Норма	Форма поражения			
		P1 МНГ (n=35)	P2 ПРН (n=2)	P3 ЭФ (n=7)	P4 МЭ (n=4)
Цитоз (ед.)	2-5	2180,0±65,0	3,3±1,7*	3,5±1,5**	3100,0±133,0****
Глюкоза (ммоль/л)	3,6-5,2	2,7±0,5	6,7±0,4	6,9±0,5	2,7±0,7
Белок (‰)	0,033	1,3±0,3	5,9±0,7*	0,66±0,33**	1,2±0,2
Бласты (%)	1-4	67,0±4,0	3,5±0,5*	2,9±0,1**	88,0±9,5***

Примечание: * - статистически значимые различия между P1-2; ** - различия между P2-3; *** - различия между P1-3; **** - различия между P1-4

ТАБЛИЦА 3. СОСТОЯНИЕ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Показатели	Норма	Форма поражения			
		МНГ (n=35)	ПРН (n=2)	ЭФ (n=7)	МЭ (n=4)
Цитоз (ед.)	2-5	2500,0±30,0	3,1±1,9*	3,7±1,3***	3100,0±23,0****
Глюкоза (ммоль/л)	3,6-5,2	2,3±0,7	6,3±0,7	6,3±0,5	2,3±0,9
Белок (‰)	0,033	1,0±0,03	5,8±0,8*	0,63±0,03**	1,2±0,03
Бласты (%)	1-4	70±1,5	3,0±1,0*	2,7±0,3***	77,0±5,0%

Примечание: * - статистически значимые различия между P1-2; ** - различия между P2-3; *** - различия между P1-3; **** - различия между P1-4

У пациентов с полирадикулоневритической формой НЛ (3,4% и 0,0%) наблюдалось нарушение функции различных черепно-мозговых нервов (57,0% и 45,1%), чувствительности в дистальных отделах рук (47,0% и 38,2%) и ног (63,3% и 56,0%), снижение сухожильных рефлексов (47,2% и 51,0%).

Наши наблюдения показали, что ОЛ встречался на протяжении всего года в обеих группах, с преимуществом частой госпитализации в жаркий период года в первой группе у 125 (62,5%) и во II группе – у 67 (65,6%) пациентов, тогда как в холодное время года – у 75 (37,5%) в I группе и у 35 (34,4%) – во II группе больных.

Из 125 пациентов с ОМЛ в жаркий период года НЛ развилась у 33 (60,0%) больных и у 26 (44,0%) – в холодное время года. В обеих группах отмечалось наибольшее количество, особенно тяжёлых форм течения НЛ, возможно связанных с особенностями климата РТ.

Из 102 больных с ОЛЛ в жаркий период года НЛ развилась у 37 (66,0%) человек и у 19 (34,0%) – в холодное время года.

Таким образом, у пациентов с ОМЛ в жаркое время года показатели развития НЛ 1,5 раза и у пациентов с ОЛЛ в 2 раза чаще встречались по сравнению с холодным временем года.

Исследования ЦСЖ при менингеальной форме НЛ у пациентов с ОМЛ показали более значительное повышение цитоза (2180,0±65,0), плецитоза за счёт бластов (количество бластов в 1 мкл колебалось – 67,0±4,0%), количества белка – 0,033 (1,3±0,3г/л) и снижение количества глюкозы (2,7±0,5ммоль/л) по сравнению с лицами с ОЛЛ.

У больных с энцефалитической формой НЛ в ЦСЖ обнаружено небольшое повышение количества белка (0,66±0,33%), повышение уровня глюкозы (6,9±0,5%), нормальный цитоз (3,5±1,5%).

При менингоэнцефалитической форме НЛ, при исследовании цереброспинальной жидкости определяли плеоцитоз (3000,0±133,0 ед.), белково-клеточную диссоциацию (1,2±0,2%), незначительное снижение уровня глюкозы (2,7±0,7 ммоль/л). Бластемия доходила до 88,0±9,5%.

У пациентов с полирадикулоневритической формой НЛ в ЦСЖ выявлены: повышение глюкозы до 6,7±0,4 ммоль/л, резко повышенное содержание белка (5,9±0,7%), бласты – до 4,0%, нормальное содержание бластов (4,0%) и клеточных элементов (3,3±1,7 ед.).

Исследование ЦСЖ у больных с диэнцефальной формой НЛ показало незначительное повышение клеточных элементов и белка, снижение содержания глюкозы (табл. 2).



У пациентов с менингеальной и менингоэнцефалитической формами НЛ наблюдалось резкое повышение цитоза и содержания бластных клеток по отношению к другим формам НЛ.

Состояние спинномозговой жидкости у больных с острым лимфолейкозом представлено в таблице 3.

При менингеальной форме НЛ у пациентов с ОЛЛ отмечено повышение цитоза ($2500,0 \pm 30,0$), содержания белка ($1,0 \pm 0,03$) и бластов ($70 \pm 1,5\%$), а количество глюкозы в ликворе было снижено ($2,3 \pm 0,7$).

При полирадикулярной форме нейролейкемии отмечено резкое повышение содержания белка ($5,8 \pm 0,8$) и уровня глюкозы ($6,3 \pm 0,7$), нормальное содержание бластов ($3,0 \pm 1,0\%$) и клеточных элементов ($3,1 \pm 1,9$ ед).

При энцефалитической форме выявлено незначительное повышение белка ($0,63 \pm 0,03\%$) и глюкозы ($6,3 \pm 0,5$ ммоль/л).

Менингоэнцефалитическая форма нейролейкемии отличалась повышением цитоза ($3100,0 \pm 23,0$ ед), снижением белка ($1,2 \pm 0,03\%$) и повышением содержания бластных клеток в ликворе до $77,0 \pm 5,0\%$.

Таким образом, у пациентов с ОЛЛ по сравнению с лицами с ОМЛ в два раза чаще встречалось поражение нервной системы. В РТ чаще встречалась и тяжелее протекала менингеальная форма НЛ. У пациентов с ОМЛ в жаркое время года показатели развития НЛ 1,5 раза и у больных ОЛЛ в 2 раза чаще встречались по сравнению с холодным временем года. Возможно, это связано с высокой интенсивностью солнечной радиации, утяжелением и учащением рецидива заболевания.

Клинико-ликворологические данные у пациентов с ОЛ были различными в зависимости от формы НЛ. Менингеальная форма НЛ отличалась признаками интоксикационного синдрома и внутричерепной гипертензии; энцефалитическая форма характеризовалась расстройствами сознания, судорожным синдромом и нарушением функции черепно-мозговых нервов; дизэнцефальная форма отличалась вегетососудистыми, нервно-мышечными расстройствами и нарушением терморегуляции; при полирадикулярной форме наблюдалось нарушение функции различных черепно-мозговых и периферических нервов. При менингеальной форме НЛ в ЦСЖ наблюдалось снижение уровня глюкозы, более значительное повышение цитоза и плеоцитоза за счёт бластных клеток, тогда как у пациентов с полирадикулярной и энцефалитической формами НЛ обнаружено повышение содержания белков и уровня глюкозы при нормальном содержании бластов и клеточных элементов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков К.М. Паранеопластические невропатии / К.М.Беляков, А.В.Густов. - Нижний Новгород: НижГМА. - 2007. - 95с.
2. Воробьев В.Г. Дифференциация острых лейкозов взрослых, диагностика нейролейкемии и лейкозной инфильтрации почек: автореф... д-ра мед. наук / В.Г.Воробьев. - М. - 1996. - 25с.
3. Воробьев А.И. Клиническая гематология / А.М.Воробьев. - М.: Медицина. - 2007. - 526с.
4. Гофман Л.Н. . Риск развития нейролейкоза у взрослых больных острыми лейкозами // Л.Н.Гофман, Г.А.Яцик, В.И.Воробьев // - М.: Медицина. - 2007. - 526с.
5. Евтушенко С.К. Паранеопластические неврологические синдромы / С.К.Евтушенко // Международный неврологический журнал. - 2011. - № 8 (46). - 35-38.
6. Пузиков М.И. Диагностика нейролейкемии / М.И.Пузиков, И.В.Пряников, А.А.Давтян // Клиническая неврология. - 2009. - № 1. - С.9-12.
7. Смирнова О.В. Клинические и иммунологические механизмы развития острых и хронических лейкозов: дис. ... д-ра мед. наук / О.В.Смирнова. - Красноярск. - 2008. - 305с.
8. Филатов Л.Б. Нейролейкемия у взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом: проблемы и перспективы / Л.Б.Филатов // Журн. тер. архив. - 2007. - Т. 79. - № 11. - С.79-87.
9. Шатрова И.Н. Профилактика нейролейкемии / И.Н.Шатрова, Н.М.Фокина // Неврологический журнал. - 2006. - № 4. - С.5-9.
10. Antoin J.C. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer / J.C.Antoin, J.P.Camdessanche // - Lancet Neurol. - 2007. - № 6. - P.75-86.
11. Hidetoshi N. Central nervous system directed therapy in acute lymphoblastic leukemia / N.Hidetoshi [et al.] // Eur. Spine J. - 2009. - Vol.18. - № 2. - P.220-223.
12. Laningham F. Identification of risk groups for development of central nervous system leukemia in adults with acute lymphoblastic leukemia / F.Laningham [et al.] // Neuroradiologi. - 2007. - Vol.49, № 11. - P. 873-888.
13. Манчук В.Т. Особенности прогнозирования возникновения инфекционных осложнений химиотерапии у больных с острыми лейкозами // В.Т.Манчук, О.В.Смирнова/ Журн. «Медицинская иммунология». - 2012. - Т.14, № 4-5. - С.403-408.



Summary

Currency features of basic forms of neuroleukemia in patients with acute leukemias in Tajikistan

N.I. Mustafakulova, M.P. Ganieva, T.I. Melikova, K.Z. Urokov
Chair of Internal Medicine №3 Avicenna TSMU

In the present study were analyzed 302 case histories of patients with acute leukemia (AL) aged 18 to 67 years. In patients with acute lymphoid leukemia (ALL; n=102; 33,7%) compared with patients with acute myeloid leukemia (AML; n=200; 66,3%), the nervous system lesions is occurred two times more frequently (55,0% and 29,5%). Most frequently is observed the meningeal neuroleukemia (NL), which has more severe currency. In patients with AML in hot season the rate of NL by 1.5 times and ALL by 2 times was more frequent in comparison with the cold season. Perhaps this is due to high intensity of solar radiation, and rapid worsening of disease recurrence.

Clinical-liquorologic data in patients with AL were different depending on the NL form. NL meningeal form noted with signs of intracranial hypertension; encephalitic form is characterized by disorders of consciousness, convulsive disorders and dysfunction of the cranial nerves; diencephalic form – by vegetative-vascular, neuromuscular disorders and thermoregulation impaired; polyradiculitis form – by dysfunction of various cranial and peripheral nerves.

Key words: neuroleukemia, myeloid leukemia, lymphoid leukemia, cytolysis, polyradiculitis

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мустафакулова Намуна Ибрагимовна –
заведующая кафедрой внутренних болезней №3 ТГМУ.
Таджикистан, г. Душанбе, пр. И. Сомони, 59а
E-mail: dr.namuna@mail.ru