

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Л. Ф. Иванова, 2001
УДК 616-006.446.6-053.02:616.8-009

Л. Ф. Иванова

ФЕБРИЛЬНЫЕ НЕЙТРОПЕНИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Отделение химиотерапии лейкозов,
НИИ детской онкологии и гематологии

Фебрильные нейтропении (ФН) составляют одну из наиболее важных проблем в лечении больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Больные ОМЛ являются группой высочайшего риска в отношении развития инфекционных осложнений, часто заканчивающихся летальным исходом (5–13%) [2]. У 90% больных ОМЛ в период лечения развивается IV степень нейтропении, что увеличивает риск инфекционных осложнений до 41% [1]. Поэтому исследование ФН у детей с ОМЛ является актуальным для разработки вопросов рациональной терапии и профилактики этих осложнений. Для оценки степени нейтропении использовалась классификация ВОЗ: I степень — количество нейтрофилов больше 1000 в 1 мкл крови, II степень — от 1000 до 500 в 1 мкл, III степень — от 500 до 100 в 1 мкл, IV степень — ниже 100 в 1 мкл.

Исследовали 43 ребенка (30 мальчиков и 13 девочек в возрасте от 1,5 до 16 лет) с ОМЛ, находившихся в отделении химиотерапии лейкозов с 1991 по 2000 г., получавших лечение по программе mBFM-87 AML, у которых наблюдалось 80 эпизодов ФН. Программа mBFM-87 AML включает в себя: индукцию ремиссии (цитозар, рубомицин, вепезид), 1-ю и 2-ю фазы консолидации ремиссии (цитозар, рубомицин, винкристин,

CLINICAL INVESTIGATIONS

L.F.Ivanova

FEBRILE NEUTROPENIA IN CHILDREN WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Leukemia Chemotherapy Department,
Institute of Pediatric Oncology

Febrile neutropenia (FN) is a most important problem in the treatment for acute myeloid leukemia (AML). The AML patients are at the highest risk of infectious complications that are often fatal (5-13%) [2]. 90% of AML patients have grade IV neutropenia which increases the risk of infection to 41% [1]. Study of FN in children with AML is therefore important for developing rational therapy and prevention of these complications. The WHO classification was used to assess neutropenia: grade I, neutrophil count more than 1000 per mcl blood; grade II, neutrophils 1000 to 500 per mcl blood; grade III, neutrophils 500 to 100 per mcl blood and grade IV, neutrophils less than 100 per mcl blood.

The study group was composed of 43 children (30 boys and 13 girls aged 1.5 to 16 years) with AML managed at the Leukemia Chemotherapy Department during 1991 to 2000 and receiving treatment by mBFM-87 AML program with a total 80 FN episodes. The mBFM-87 AML program consists of remission induction (cytosar, rubomycin, vepeside), phases 1 and 2 of remission consolidation (cytosar, rubomycin, vincristine, cyclophosphamide, 6-mercaptopurine, prednisolone), intensification cycles 1 and 2 (high-dose cytosar and vepeside).

Таблица 1

Длительность ФН у 43 детей с ОМЛ / FN duration in 43 children with AML

Table 1

Этап лечения	Количество эпизодов ФН	Минимально	Максимально	Средняя	Стандартная ошибка
		дни			
Индукция / Induction	39	4	33	16,5	±2,9
1-я фаза консолидации / Consolidation phase 1	22	4	12	9,5	±1,7
2-я фаза консолидации / Consolidation phase 2	8	5	14	11	±1,1
1-й курс интенсификации / Intensification cycle 1	7	6	18	15	±1,8
2-й курс интенсификации / Intensification cycle 2	4	4	12	9	±1,6
Treatment stage	No. of FN episodes	days			Standard error
		Minimal	Maximal	Mean	

Таблица 2

Длительность лихорадки у 43 детей с ОМЛ / Fever duration in 43 children with AML

Table 2

Этап лечения	Количество эпизодов ФН	Минимально	Максимально	Средняя	Стандартная ошибка
		дни			
Индукция / Induction	39	2	30	5,5	±1,37
1-я фаза консолидации / Consolidation phase 1	22	3	7	5	±0,81
2-я фаза консолидации / Consolidation phase 2	8	3	9	4	±0,92
1-й курс интенсификации / Intensification cycle 1	7	2	15	14	±1,6
2-й курс интенсификации / Intensification cycle 2	4	3	4	3	±0,3
Treatment stage	No. of FN episodes	days			Standard error
		Minimal	Maximal	Mean	

циклофосфан, 6-меркаптопурин, преднизолон), 1-й и 2-й курсы интенсификации (высокие дозы цитозара и вепезид).

Частота ФН различалась в зависимости от этапа химиотерапевтического лечения. Наибольшее число эпизодов ФН ($p<0,01$) наблюдалось в период индукции ремиссии (39, или 48,8%). В 1-й фазе консолидации ремиссии количество эпизодов ФН (22, или 27, 5%) было достоверно меньше, чем в период индукции ремиссии, но больше ($p<0,001$), чем во 2-й фазе консолидации (8, или 10%) и при двух курсах интенсификации (7, или 8,8% и 4, или 5% соответственно).

Frequency of FN varied with respect to chemotherapy stage. The highest FN number ($p<0.01$) was reported during remission induction (39, 48.8%). The number of FN episodes in phase 1 of consolidation remission (22, 27.5%) was significantly less than during remission induction, but more ($p<0.001$) than in consolidation phase 2 and in both intensification cycles (7, 8.8% and 4, 5%, respectively).

Neutropenia duration (table 1) was similar at different stages of the mBFM-87 AML program but somewhat longer during remission induction and intensification cycle 1 though the difference was not statistically significant.

Таблица 3

Степень ФН у детей с ОМЛ на разных этапах лечения по протоколу mBFM-87 AML

FN severity in children with AML at different stages of treatment by mBFM-87 AML program

Table 3

Количество нейтрофилов в 1 мкл крови	Количество эпизодов ФН				
	индукция	1-я фаза консолидации	2-я фаза консолидации	1-й курс интенсификации	2-й курс интенсификации
500—1000	4 (10,2)				
500—100	4 (10,2)	3 (13,6)	1 (14,3)		
<100	35 (89,7)	19 (86,4)	7 (87,5)	7 (100)	4 (100)
Всего... / Total ...	39 (100)	22 (100)	8 (100)	7 (100)	4 (100)
Neutrophil count per mcl blood	Induction	Consolidation phase 1	Consolidation phase 2	Intensification cycle 1	Intensification cycle 2
	Quantity of episodes FN				

Примечание. Здесь и в табл. 4–7 в скобках – процент / Note. Here and in table 4–7 numbers in parentheses are percentages.

Таблица 4

Частота эпизодов ФН у детей с ОМЛ в зависимости от периода лечения

Number of FN episodes in children with AML with respect to treatment period

Table 4

Период	Число детей с ФН					Всего детей
	1 эпизод	2 эпизода	3 эпизода	4 эпизода	5 эпизодов	
1991—1995	11 (52,4)	10 (47,6)	—	—	—	21 (100)
1996—2000	8 (36,4)	6 (27,3)	4 (18,2)	2 (9,1)	2 (9,1)	22 (100)
Periods	1 episode	2 episodes	3 episodes	4 episodes	5 episodes	Total No. of children
	Number of children with FN					

Таблица 5

Table 5

Длительность ФН у детей с ОМЛ в зависимости от периода лечения
FN duration in children with AML with respect to treatment period

Период	2—6 дней	7—15 дней	16—24 дней	>24 дней	Всего детей
1991—1995	4 (12,9)	20 (64,5)	2 (6,5)	5 (16,1)	31 (100)
1996—2000	4 (9,7)	24 (48,9)	17 (41,5)	4 (9,7)	49 (100)
Period	2-6 days	7-15 days	16-24 days	>24 days	Total No. of FN

Длительность нейтропений (табл. 1) существенно не различалась на разных этапах программы mBFM-87 AML, однако наиболее продолжительной она была в период индукции ремиссии и при 1-м курсе интенсификации, хотя разница статистически недостоверна.

Длительность лихорадки также не различалась в зависимости от этапа лечения (табл. 2).

В период индукции ремиссии (табл. 3) в основном преобладали нейтропении IV степени ($p < 0,0001$) по сравнению с III и II степенями, в 1-й и 2-й фазах консолидации и при двух курсах интенсификации преобладали нейтропении IV степени ($p < 0,0001$).

Количество эпизодов ФН (табл. 4) не различалось в зависимости от периода лечения ($p > 0,05$).

Количество эпизодов ФН с длительностью от 7 до 15 дней (табл. 5) было наибольшим ($p < 0,01$) в период как 1991—1995 гг., так и 1996—2000 гг. Однако число эпизодов ФН с длительностью от 16 до 24 дней было значительно больше в период 1996—2000 гг.

Fever duration did not differ with respect to treatment stages either (table 2).

Grade IV neutropenia was encountered more frequently during remission induction (table 3) than grades II and III ($p < 0.0001$). Grade IV neutropenia was also more frequent in consolidation phases 1 and 2 ($p < 0.0001$).

The number of FN episodes was practically the same at different treatment stages (table 4).

The number of FN episodes lasting 7 to 15 days (table 5) was the highest ($p < 0.01$) during 1991-1995 and during 1996-2000. However, the number of FN episodes with duration 16 to 24 days was much larger during 1996-2000.

Identification and sanitation of infection sources are of great importance for prevention of infectious complications in neutropenic children with AML (table 6). Pneumonia was the commonest infectious complication ($p < 0.001$). Infection sources were not identified in 36 (45%), pneumonia was the FN cause in

Таблица 6

Table 6

Частота инфекционных осложнений у детей с ОМЛ и ФН на фоне программного лечения с 1991 по 2000 год
Frequency of infectious complications in neutropenic children with AML receiving program treatment during 1991-2000

Инфекционные осложнения	Количество ФН					Всего
	индукция	1-я фаза консолидации	2-я фаза консолидации	1-й курс интенсификации	2-й курс интенсификации	
Не выявлен Not identified	19 (48,7)	9 (40,9)	2 (25)	2 (28,6)	2 (50)	34 (42,5)
Стоматит Stomatitis	1 (2,7)					1 (1,3)
Пневмония Pneumonia	11 (28,2)	4 (18,2)				15 (18,7)
Абсцесс Abscess	2 (5,1)					2 (2,5)
Венозный катетер Venous catheter	2 (5,1)	4 (18,2)	4 (50)	4 (57,1)		14 (17,5)
Энтеропатия Enteropathy	2 (5,1)	4 (18,2)	2 (25)	1 (14,3)	2 (50)	11 (13,7)
Герпес Herpes	2 (5,1)	1 (4,5)				3 (3,7)
Итого... Overall...	39 (100)	22 (100)	8 (100)	7 (100)	4 (100)	80 (100)
Infectious complications	induction	consolidation phase 1	consolidation phase 2	intensification cycle 1	intensification cycle 2	Total
	FN number					

Таблица 7

Table 7

Микробиологическая характеристика возбудителей инфекций в крови у детей с ФН и ОМЛ в период программного лечения с 1991 по 2000 год

Infection pathogens in AML children with FN receiving program treatment during 1991 to 2000

Возбудитель инфекции	Количество ФН					Всего
	индукция	1-я фаза консолидации	2-я фаза консолидации	1-й курс интенсификации	2-й курс интенсификации	
Не выявлен Not identified	26 (86,7)	11 (52,4)	3 (50)	1 (14,3)	2 (100)	43 (65,2)
Коагулазонегатив- ные стафилококки Coagulase-negative staphylococci	2 (6,7)	1 (4,8)	3 (50)	2 (28,6)		8 (12,1)
Золотистые стафилококки Staphylococcus aureus		1 (4,8)				1 (1,5)
Зеленящие стрептококки a-Streptococci		2 (9,5)		1 (14,3)		3 (4,5)
Гемолитические стрептококки Hemolytic streptococci		1 (4,8)				1 (1,5)
Энтерококки Enterococci		2 (9,5)		1 (14,3)		3 (4,5)
Клебсиеллы Klebsiella	1 (3,3)					1 (1,5)
Кишечные палочки Colon bacillus		1 (4,8)				1 (1,5)
Синегнойные палочки Blue pus bacillus		1 (4,8)				1 (1,5)
Энтеробактеры Enterobacter				1 (14,3)		1 (1,5)
Плесневые грибы Fungi	1 (3,3)					1 (1,5)
Кандиды Candida		1 (4,8)				1 (1,5)
Аспергиллы Aspergillus				1 (14,3)		1 (1,5)
И т о г о... Overall...	30	21	6	7	2	66 (100)
Pathogen	induction	consolidation phase 1	consolidation phase 2	intensification cycle 1	intensification cycle 2	Total
	FN number					

Для профилактики инфекционных осложнений у детей с ОМЛ и ФН на фоне программной химиотерапии важную роль играют выявление и санация очагов инфекционных осложнений (табл. 6). В преобладающем большинстве случаев ($p < 0,001$) инфекционными осложнениями были пневмонии. Не было выявлено инфекционных очагов в 36 (45%) из 80 эпизодов ФН, пневмония была причиной ФН в 15 (18,75%) из 80, инфицированный центральный венозный катетер в 18 (22,5%) из 80, энтеропатия в 11 (13,8%) из 80 эпизодов, реже инфекционными осложнениями были вирусная инфекция, абсцесс мягких тканей и стоматит.

15 (18.75%), infected central venous catheter in 18 (22.5%), enteropathy in 11 (13.8%) of 80 FN episodes, other causes such as viral infection, soft tissue abscess and stomatitis were much less frequent.

Coagulase-negative staphylococci were the commonest pathogens ($p < 0.02$) (table 7).

In summary, neutropenia and fever duration in AML children receiving treatment by mBFM-87 AML program was similar at different treatment stages. Most common infectious complications were pneumonia and enteropathy. Gram-positive cocci

Среди возбудителей инфекции преобладали коагулазонегативные стафилококки ($p < 0,02$) (табл. 7).

Таким образом, длительность нейтропении и лихорадки у детей с ОМЛ, получавших программное лечение mBFM-87 AML, существенно не различалась на разных этапах программной химиотерапии. Чаще всего инфекционными осложнениями на фоне ФН были пневмонии, инфицированные центральные венозные катетеры и энтеропатии. У преобладающего большинства лихорадящих детей с ОМЛ удалось выделить из крови грамположительные кокки (73,9%). Среди них коагулазонегативные стафилококки составляли 47%. С 1996 по 2000 г. по сравнению с предыдущим пятилетием у 36% больных наблюдалось более 2 эпизодов ФН, что связано с добавлением двух курсов интенсификации химиотерапии. На всех этапах программного лечения достоверно преобладали нейтропении IV степени.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 618.19-006.6-085.28-06:616.8

И. Н. Шакирова, Н. С. Бесова, М. Б. Стенина

РЕДКИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ FAC

НИИ клинической онкологии

Схема FAC (500 мг/м² 5-фторурацила в комбинации с 50 мг/м² адриамицина и 500 мг/м² циклофосфана) является стандартной для лечения рака молочной железы, применяется в течение многих лет и, как считается, не вызывает нейротоксический эффект. В исследовании, проведенном в отделениях химиотерапии и клинической фармакологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, данная схема была использована у 24 больных раком молочной железы. У 2 (8,3%) из них возникли экстрапирамидные нарушения.

В первом случае диагностирована преходящая оромандибулярная дистония, во втором — лицевой гемиспазм. Учитывая, что при проведении химиотерапии такие осложнения развиваются достаточно редко, приводим наблюдения.

Больная Р., 39 лет; в анамнезе: инфекционный полиартрит в детстве, с 25 лет — синдром вегетативной дистонии, мигрень. По поводу рака молочной железы с метастазами в подмышечные лимфоузлы получила 8 курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме FAC с частичным эффектом. Во время лечения зафиксированы побочные реакции в виде тошноты, рвоты и алопеции. В первый день каждого курса отмечала легкое «беспокойство» в оральной мускулатуре, самостоятельно проходящее к следующему дню. Сразу после 5-го курса впервые появилась умеренная головная боль, на 3-й день отметила редкие непроизвольные спазмы в мышцах языка, рта и нижней челюсти, сопровождавшиеся сжиманием челюстей, затруднявшие речь и прием пищи. Через 10 дней спазмы самостоятельно прошли. При осмотре через 2 нед после 5-го курса жалоб не предъявляла; отмечены непроизвольные единичные сокращения круговой мышцы рта; другой очаговой и общемозговой неврологической симптоматики не выявлено. Электроэнцефалограмма на протяжении всего периода наблюдения была без существенной динамики. Диагностирована преходящая токсическая оромандибулярная дистония. От лечения гиперкинеза больная отказалась, так как боялась сочетать его с цитостатиками. После окончания химиотерапии оральный гиперкинез самостоятельно полностью регрессировал. В период динамического наблюдения жалоб и изменений в неврологическом статусе не было.

were isolated in majority (73.9%) of the AML patients with fever, coagulase-negative staphylococci being 47% of that number. During 1996-2000 more than 2 FN episodes were detected in 36% of the patients which was due to addition of 2 intensification cycles. Grade IV neutropenia was preponderating at all treatment stages.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Klastersky J. A. Febrile Neutropenia. — Berlin, 1997.
2. Mandell G. L., Douglas R., Bennetts G. E. B. // Principles and Practice of Infectious Diseases. — 4-th Ed. — New York, 1995.

Поступила 10.03.2001 / Submitted 10.03.2001

I.N.Shakirova, N.S.Besova, M.B.Stenina

RARE NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF FAC CHEMOTHERAPY

Institute of Clinical Oncology

FAC (5-fluorouracil 500 mg/m², adriamycin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) is a standard schedule for the treatment of breast cancer thought to be free from neurological toxicity. The Chemotherapy and Clinical Pharmacology Department, N.N.Blokhin CRC, performed a study of this schedule in 24 patients with breast cancer. 2 (8.3%) patients had pyramidal lesions as oromandibular dystonia in one and facial hemispasm in the other case. We thought it reasonable to report these rare cases of neurological morbidity after chemotherapy.

Patient R., aged 39 years, had a history of infectious polyarthritis in childhood, since the age of 25 years had vegetative dystonia, migraine. The patient received 8 cycles of neoadjuvant polychemotherapy by FAC schedule for breast cancer with axillary lymph node metastases to achieve partial response. On therapy the patient presented with adverse reactions as nausea, vomiting and alopecia. On day 1 of every cycle the patient complained of mild strain in oral muscles disappearing by the next day without therapy. The patient felt moderate headache immediately after cycle 5, reported of muscle spasm of the tongue, mouth and lower jaw accompanied by jaw clenching that interfered in eating and speaking. The spasms disappeared without therapy 10 days later. The patient had no complaints at examination at 2 weeks following cycle 5; presented with involuntary contraction of the mouth circular muscle but no other focal or general neurological symptoms. Electroencephalogram was without changes during the entire follow-up period. The diagnosis of transient oromandibular dystonia was made. The patient refused treatment for hyperkinesia in order not to mix it with cytostatic therapy. The oral hyperkinesia disappeared completely after chemotherapy completion. There were no complaints or changes in the patient's neurological status during follow-up.

Patient S, aged 55 years, had a history of many-year vegetative dystonia, disposition to arterial hypotonia. Before cytostatic therapy the patient had no complaints; at presentation she had mild dysarthria (appeared little by little during the past year, as the patient said), end-position nystagmus, right peripheral paresis of the hypoglossal nerve with tongue muscle hypertrophy. The patient received 8 cycles of FAC chemotherapy for breast cancer with axillary lymph node and multiple bone metastases. The patient demonstrated