

СЕПСИС НА ФОНЕ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО

Т.А. Казаковцева^{1,3},
А.П. Ракша^{1,2},
Ю.И. Новиков⁴,
В.П. Куличенко^{1,4},
Д.А. Аничков⁴

¹Терапевтическое отделение,

²Патологоанатомическое отделение, Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва; ³Кафедра патологической анатомии,

⁴Кафедра факультетской терапии им. акад.

А.И. Нестерова, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Контакты: Аничков Дмитрий Александрович dmitrii.anichkov@mtu-net.ru

Ключевые слова: острый лейкоз, сепсис, пожилой возраст

Key words: acute leukemia, sepsis, elderly age

По данным американских авторов, сепсисом ежегодно заболевают до 700 000 человек, 210 000 из которых погибают [1, 2]. При этом, несмотря на совершенствование национальных систем здравоохранения, частота встречаемости сепсиса повсеместно растет [2]. Во многих случаях доказательства инфекции (положительная гемокультура) отсутствуют. Клинические и лабораторные признаки сепсиса, развивающегося на фоне иммуносупрессивной терапии или при лейкозах, могут быть стертыми или объясняются основным заболеванием [3]. Проблема особенно актуальна для больных старше 65 лет, имеющих возрастную дисфункцию иммунной системы [4]. Мы хотим представить случай сепсиса на фоне острого бластного лейкоза у 82-летнего пациента.

Описание случая

82-летний мужчина был госпитализирован в клинику с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение, одышку, повышение температуры тела до 39°C.

Пациент длительно страдал ИБС, умеренной артериальной гипертензией; имел постоянную форму мерцательной аритмии. Из лекарственных препаратов принимал только эналаприл в дозе 20 мг в сутки. Состояние ухудшилось за 2 нед до госпитализации, когда появились лихорадка до 37,6–38°C, ознобы и потливость. Тогда же появились боли в V и VI зубах нижней челюсти справа. Через несколько дней был осмотрен стоматологом; диагностирован хронический периодонтит. На фоне сохранявшегося повышения температуры тела указанные зубы были удалены, после чего лихорадка приняла фебрильный характер, ознобы и потливость стали более выраженными. Кроме того,

появились тошнота, повторная рвота, был эпизод потери сознания. Амбулаторно начата антибиотикотерапия таблетированными препаратами цефалоспоринового ряда.

Данные объективного осмотра и лабораторных анализов. При поступлении состояние больного средней степени тяжести. Питание пониженное, кожные покровы бледные. При осмотре полости рта воспалительных изменений не выявлено. Пальпируются единичные не спаянные с окружающими тканями умеренно болезненные лимфоузлы в подчелюстной области справа, размерами до 1–2 см. Другие периферические лимфоузлы не пальпируются. При аускультации легких выслушивалось дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушенные, ритм сердечных сокращений неправильный с ЧСС ~ 88 в 1 мин. АД 110/70 мм рт. ст. При пальпации живот безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Периферических отеков не выявлено.

В клиническом анализе крови анемия со снижением уровня гемоглобина до 91 г/л, количество лейкоцитов $5,6 \times 10^9$, из них 1% — миелоциты, 10% — палочкоядерные нейтрофилы, 13% — сегментоядерные нейтрофилы, 55% — лимфоциты, 21% — моноциты; СОЭ 14 мм/ч. В повторных анализах сохранялась анемия, сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону лимфоцитов (до 59%), палочкоядерных нейтрофилов (13–15%), повышение СОЭ до 29–30 мм/ч. В анализе мочи существенных отклонений не было. В биохимическом анализе крови отмечалось незначительное повышение уровня мочевины (до 9,0 ммоль/л) при креатинине 0,12 ммоль/л. В связи с подозрением на острый лейкоз

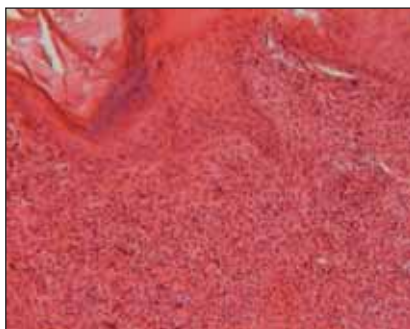


Рис. 1. Опухолевый полиморфноклеточный лейкоэмический инфильтрат в краевом отделе язвенного дефекта слизистой оболочки десны. Ув. 100. Здесь и на рис. 2—6: окраска гематоксилином и эозином.

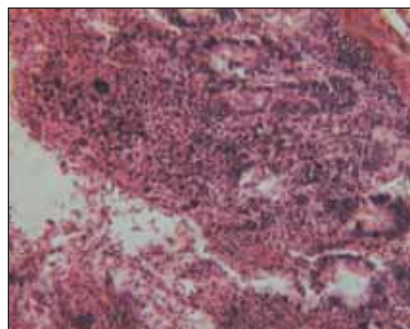


Рис. 2. Опухолевые одно- и многоядерные клеточные разрастания в крае острой эрозии слизистой оболочки толстой кишки. Ув. 200

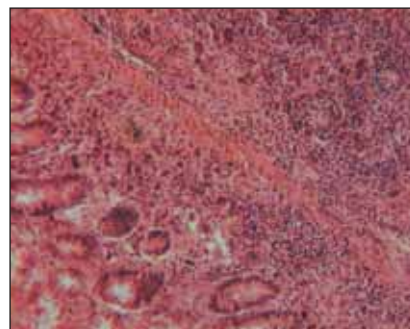


Рис. 3. Лейкозные разрастания инфильтрирующего характера в слизистой оболочке и подслизистом слое толстой кишки. Ув. 200

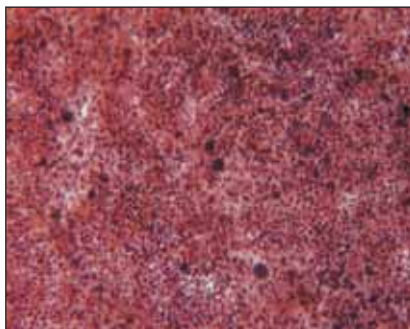


Рис. 4. Диффузная лейкоэмическая инфильтрация ткани селезенки. Ув. 200

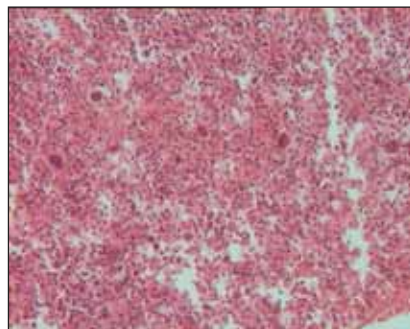


Рис. 5. Лейкозные разрастания в ткани лимфатического узла. Ув. 200

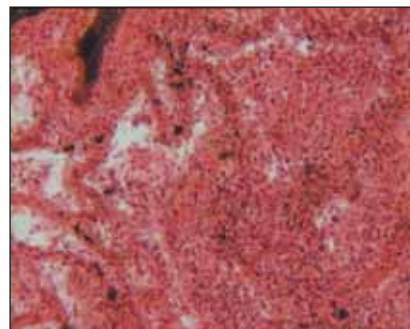


Рис. 6. Очаговый лейкоэмический инфильтрат в легочной ткани. Ув. 200

на 5-е сутки пребывания больного в клинике была проведена стерильная пункция. При исследовании костного мозга выявлены следующие изменения: миелобласты — 1 (норма [Н] 14–16), промиелоциты — 1 (Н 2–3), миелоциты — 12 (Н 3,8–8,0), юные нейтрофилы — 1 (Н 6–8), палочкоядерные нейтрофилы — 32 (Н 24–33), сегментоядерные нейтрофилы — 14 (Н 23–27), сегментоядерные эозинофилы — 2 (Н 1,0–3,8), лимфоциты — 23 (Н 10–11,5), моноциты — 11 (Н 1–2), плазматические клетки — 2 (Н 0–1), среди клеток красного ряда обнаружены нормобласты — 9. Таким образом, отмечалось преобладание лимфоцитов и моноцитов при уменьшении процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов. Среди лимфоцитов были выявлены широкоплазменные клетки с азурофильной зернистостью, вакуолизацией в протоплазме и атипичной формой ядра; много голоядерных форм. Соотношение *Leu:Ery* в пользу белой крови. При посеве крови на стерильность роста микрофлоры не было.

Данные инструментальных методов обследования.

При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены мелкие конкременты в

почках, кортикальная киста в левой почке. Размеры селезенки соответствовали верхней границе нормы, печень была незначительно увеличена за счет левой доли. При УЗИ сердца, проведенном с целью исключения инфекционного эндокардита, дополнительных экоструктур на клапанном аппарате и в полостях не выявлено.

Лечение. Учитывая подозрение на наличие у больного системной воспалительной реакции с хроническим периодонтитом в качестве источника, начата антибиотикотерапия гентамицином 240 мг/сут и оксампом 4 г/сут, через 2 дня оксамп был отменен, назначен цефотаксим в дозе 6 г/сут внутривенно в сочетании с инфузионной терапией, сердечными гликозидами, диуретиками.

Течение заболевания в стационаре. На 7-е сутки отмечено снижение температуры до 36°C, которое сохранялось в течение 2 сут. Однако на 9-е сутки пребывания в клинике у больного развилась выраженная олигурия с переходом в анурию, стала нарастать одышка, гипотензия, появился жидкий стул до 10 раз в сутки. В биохимическом анализе крови выявлено значительное повышение уровня мочевины (40 ммоль/л), креатинина (0,6 ммоль/л). Вновь повысилась температура тела до 39–40°C. Ситуация была расценена как псевдомембранозный колит, острая почечная недоста-

Сопоставление критериев сепсиса с клиническими данными больного

Определение	Клинические критерии [8]	Критерии, имевшиеся у больного
Синдром системной воспалительной реакции (ССВР)	Температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$ ЧСС > 90 уд/мин ЧДД > 20 в 1 мин или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст. Лейкоциты $> 10 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$, или $> 10\%$ палочкоядерных	1) Температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ 2) ЧДД > 20 в 1 мин 3) Палочкоядерные нейтрофилы $> 10\%$
Сепсис	Два и более признака ССВР + доказательство инфекции	Три признака ССВР + очаг инфекции (генерализованный парадонтит)
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипоперфузией или гипотензией, включая лактацидоз, олигурию или острые нарушения сознания	Сепсис в сочетании с гипотензией, олигурией и нарушениями сознания
Септический шок	Сепсисиндуцированная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижение более чем на 40% от исходного), несмотря на адекватное восполнение жидкости, вместе с перфузионными аномалиями, включающими лактацидоз, олигурию или острые нарушения сознания	Нет
Синдром множественной органной дисфункции	Наличие нарушенной функции органов у тяжелых больных, у которых гомеостаз не может поддерживаться без вмешательств	Нет

точность. Дальнейшее ухудшение состояния больного потребовало перевода в реанимационное отделение, где через сутки развилось массивное кишечное кровотечение, приведшее к смерти больного.

Был выставлен следующий клинический диагноз. Основной: Одонтогенный сепсис. Экстракция V–VI зубов от 17.09.03. Фоновый: Хронический периодонтит. Осложнения основного: Полиорганная недостаточность. Острая почечная недостаточность. Язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Геморрагический гастрит. Желудочно-кишечное кровотечение. Постгеморрагическая анемия. ИБС: мерцательная аритмия, постоянная форма.

Данные патологоанатомического исследования. При патологоанатомическом вскрытии, с последующим патогистологическим исследованием тканей и органов были обнаружены множественные мелкие кровоизлияния в эндокарде, легочной ткани, слизистых оболочках лоханок почек и мочевого пузыря, что указывало на наличие геморрагического синдрома. Изучение желудочно-кишечного тракта выявило острые язвы слизистой оболочки десны, желудка и кишечника с кровоизлиянием в просвете кишечника объемом около 800 мл. В дне и краях этих язвенных дефектов наряду с тканевым детритом и кровоизлияниями определялись клеточные инфильтраты преимущественно моноцитарно-макрофагальной природы, состоящие из одно- многоядерных крупных полиморфных клеток с гиперхромными ядрами и признаками фагоцитоза (рис. 1, 2, 3). Селезенка была увеличена в размерах, имела массу 115 г. В селезенке, лимфатических узлах и костном мозге обнаружены диффузные бластные лейкоэмические инфильтраты (рис. 4 и 5). Гистологически в паренхиматозных органах дегенеративные

изменения и малокровие сосудов микроциркуляторного русла. В легочной ткани мелкие кровоизлияния и очаговая лейкоэмическая инфильтрация (рис. 6) типа «лейкоэмического пневмонита». На основании выявленных изменений был сформулирован следующий клинико-патолого-анатомический диагноз. Основное заболевание: Острый бластный лейкоз: лейкоэмическая бластная инфильтрация селезенки, лимфатических узлов, кишечника, костного мозга бедренных костей, легких и слизистой полости рта. Осложнения: Некротический гингивит, эрозивно-язвенный гастрит, энтероколит. Геморрагический синдром: множественные кровоизлияния в эндокарде, слизистой оболочке лоханок почек, мочевого пузыря, паренхимы правого легкого. Кровотечение из язв кишечника: 800 г кровяных свертков в просвете кишечника. Малокровие и дегенеративные изменения паренхиматозных органов. Непосредственная причина смерти: эндотоксикоз и постгеморрагическая анемия.

Обсуждение

Медиана возраста больных с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) составляет 65 лет (в то время как острый лимфобластный лейкоз встречается главным образом в детском возрасте) [5, 6]. ОМЛ несколько чаще наблюдается у мужчин (1,2:1,0). В возрасте 75 лет и старше частота новых случаев ОМЛ достигает более 15 на 100 000 населения [5]. Среди форм ОМЛ, согласно Франко-американо-британской (FAB) классификации [7], выделяют ОМЛ с минимальной дифференцировкой (3%), ОМЛ без созревания (15–20%), ОМЛ с созреванием (25–30%), острый промиелоцитарный (5–10%), острый миеломоноцитарный (20%), острый миело-

ноцитарный с аномальными эозинофилами (5–10%), острый моноцитарный (2–9%), эритролейкоз (3–5%), острый мегакариоцитарный лейкоз (3–12%). Клинические проявления многообразны, характерно развитие анемии, нередко встречаются геморрагические и язвенно-некротические процессы, инфекционные осложнения. Количество лейкоцитов и бластных клеток в периферической крови колеблется в значительных пределах. Опухолевые разрастания носят системный характер [6, 7].

Наиболее вероятным у данного больного представляется диагноз острого миеломоноцитарного или моноцитарного лейкоза, так как эти формы часто наблюдаются у пожилых и ассоциируются с очень плохим прогнозом. К критериям диагноза ОМЛ относится морфологическая идентификация миелобластов в препаратах периферической крови и пунктата костного мозга; при наличии более 30% бластов в пунктате костного мозга должен быть поставлен диагноз острого лейкоза [7]. Для уточнения формы лейкоза необходимо проведение иммуногистохимических методов, которые, к сожалению, пока не доступны в нашей клинике.

Важно отметить, что предположительный диагноз острого лейкоза поставлен на 5-й день пребы-

вания больного в стационаре. Указанный диагноз был впоследствии отвергнут, так как преобладали клинические проявления сепсиса, а лабораторные данные, в частности, результаты исследования костного мозга (количество бластов в миелограмме в пределах нормы), не подтверждали диагноз острого лейкоза. Клинические критерии сепсиса [8] в сопоставлении с признаками, имевшимися у обсуждаемого больного, представлены в таблице. На основании имевшихся клинических и лабораторных данных диагноз сепсиса был наиболее вероятным. Геморрагический энтероколит, развившийся у больного, мог быть связан как с инфильтрацией стенки кишки бластными клетками, так и с предшествующей антибактериальной терапией с развитием псевдомембранозного колита.

Таким образом, по клинико-лабораторным данным и результатам аутопсии наиболее убедительным представляется диагноз острого лейкоза, течение которого осложнилось развитием сепсиса и геморрагического энтероколита. Данный случай иллюстрирует сложность интерпретации клинических и лабораторных данных при сочетании острого лейкоза и тяжелой бактериальной инфекции в пожилом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348(2):138–50.
2. Riedemann N.C., Guo R.-F., Ward P.A. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 12:460–7.
3. Pizzo P.A. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893–900.
4. Aging and the immune system. In: Beers

- M.H., Berkow R., editors. *The Merck Manual of Geriatrics*. 3rd edition. Whitehouse Station, NJ: Merck, 2000, p.1351–9.
5. Stone R. The difficult problem of acute myeloid leukemia in older adult. *CA Cancer J Clin* 2002;52:363–71.
6. Sekeres M.A., Stone R. Older adults with acute myeloid leukemia. *Curr Oncol Rep* 2002; 4:403–9.
7. Lowenberg B., Downing J.R., Burnett

- A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:1051–62.
8. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Chest 1992;101(6):1644–55.

НОВОСТИ НАУКИ

Новый стент проходит испытания в Северной Америке

Доктора больницы Сент-Майкл, Торонто (St. Michael's Hospital in Toronto), имплантировали пациентке стент с покрытием, содержащим антитела, который, как показали испытания, способствует восстановлению эндотелия.

В ходе исследований в европейских клиниках пациенты, которым был имплантирован тестируемый эндопротез, показали более низкую степень риска тромбообразования, чем те пациенты, которым была проведена имплантация стентов с лекарственным покрытием.

Стент Genous с покрытием, содержащим антитела, создан гонконгской компанией OrbusNeich Medical Inc. В Европе имплантация стентов этого типа проведена более чем 500 пациентам.

Главным недостатком устройства представляется то, что приблизительно у 20% пациентов происходит повторное сужение кровеносных сосудов в месте имплантации, эта частота отказов сравнима с аналогичным показателем чисто металлических эндопротезов, которые применялись до того, как были разработаны стенты с лекарственным покрытием, отмечает врач-кардиолог Майкл Катрик (Michael Kutryk), один из разработчиков стента Genous. Доктор Катрик работает в больнице Сент-Майкл, он запатентовал технологию Genous в США и некоторых других странах.

Оболочка, содержащая антитела, притягивает циркулирующие в кровотоке незрелые эндотелиальные клетки к стенту, где они аккумулируются и восстанавливают стенку сосуда. В данном случае на ме-

таллическую основу стента нанесено новое покрытие, содержащее антитела, здесь менее вероятна такая реакция организма, как формирование тромба, говорит доктор Катрик. Риск тромбообразования для пациентов с имплантированным стентом с лекарственным покрытием, получающих антикоагулянты, приблизительно равен 1% в течение первого года после проведения имплантации.

Aoki J., Serruys P.W., van Beusekom H. et al., Ong A.T., McFadden E.P., Sianos G., van der Giessen W.J., Regar E., de Feyter P.J., Davis H.R., Rowland S., Kutryk M.J. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2005 May 17;45(10):1574–9.