

Игнатъев С.В., Разин М.П., Лапшин В.И., Калинина С.Л., Татаурова И.П.

ВОЗМОЖНОСТЬ НЕКРОЗА СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИНДУКЦИОННОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПО ПРОТОКОЛУ AML-BFM-98

Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России;
Кировская ГМА Минздрава России;
Кировская областная детская клиническая больница

Ignatiev S.V., Razin M.P., Lapshin V.I., Kalinina S.L., Tataurova I.P.

OPPORTUNITY NECROSIS SPLEEN IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA SINCE THE INDUCTION POLYCHEMOTHERAPY PROTOCOL AML-BFM-98

Kirovsky Institute of Hematology and Blood Transfusion FMBA of Russia; Kirov SMA Russian Ministry of Health; Kirovskaya Regional Children's Clinical Hospital

Резюме

Представлен клинический случай некроза селезенки – редкого осложнения стандартной полихимиотерапии у ребенка с острым миелоидным лейкозом. Обоснована оперативная тактика, которая привела к клиническому улучшению у пациента, находившегося в критическом состоянии.

Ключевые слова: лейкоз, полихимиотерапия, некроз селезенки, спленэктомия, дети

Abstract

The author presents a clinical case of necrosis of the spleen – a rare complication standard chemotherapy in a child with acute myeloid leukemia. Operational tactics resulted in clinical improvement in the patient, who was in critical condition.

Key words: leukemia, chemotherapy, necrosis of the spleen, splenectomy, children

Если в начале XX в. спленэктомия при любых повреждениях селезенки считалась обязательной операцией, сохраняющей жизнь пациенту, то к концу 1970-х гг. все чаще стали появляться сообщения об успешном консервативном ведении ушибов, гематом, лиенальных разрывов [1, 4, 5]. На современном этапе спленэктомия имеет весьма ограниченные показания: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, наследственная гемолитическая сфероцитарная и несфероцитарная анемия, отрыв селезенки от сосудистой ножки, фрагментация селезенки. При других повреждениях применяются органосохраняющие операции. Подкапсульные гематомы паренхиматозных органов (в том числе селезенки) принято вести консервативно и только в случае угрозы разрыва капсулы, установленной при сонографическом контроле, ряд авторов рекомендуют ее пункцию [3]. Вышеперечисленные методы терапии высокоэффективны и не приводят к летальным исходам у пациентов без тяжелой сопутствующей патологии.

Однако практический опыт показывает, что тактика ведения пациентов может меняться в зависимости от нозологической причастности основной патологии и конкретной клинической ситуации. Приводим свое наблюдение некроза селезенки у больной острым миелоидным лейкозом после проведения индукционной полихимиотерапии по протоколу AML-BFM-98 [6].

Больная С., 12 лет (масса 65 кг), в течение 3 нед получала амбулаторную терапию по поводу ОРВИ, был проведен курс антибактериальной терапии (амоксциллин в возрастной дозировке). Лечение было неэффективным: усилилась заложенность носа, стали пальпироваться увеличенные шейные лимфатические узлы, в общем анализе крови (ОАК) обнаружены бластные клетки. Больная 10.05.2012 была переведена в клинику ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России» с диагнозом «острый лейкоз» для дальнейшего обследования и проведения полихимиотерапии.

Девочка поступила в тяжелом состоянии с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, плохой аппетит, рвоту, повышение температуры до фебрильных цифр, боли в левом подреберье. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные. В ротоглотке визуализируется умеренная гиперемия, увеличенные до 3 степени небные миндалины. Пальпируются конгломераты шейных лимфоузлов, слева и справа увеличенные в диаметре до 2–3 см, безболезненные, плотноэластической консистенции, кожа над ними не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, пульс 110 уд./мин. Аускультативно над всей поверхностью легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхания – 18/мин. Живот правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания, мягкий, доступен глубокой пальпации, умеренно болезненный в левом подреберье, перитониальная симптоматика отсутствует. Выявлена гепатоспленомегалия: край печени на 2 см ниже реберной дуги, гладкий, безболезненный; селезенка увеличена +2 см, умеренно болезненная. В ОАК гемоглобин (HGB) 108 г/л; эритроциты (RBC) $3,69 \times 10^{12}/л$; лейкоциты (WBC) $195 \times 10^9/л$, из них бластные клетки – 95%, лимфоциты – 5%; тромбоциты (PLT) $74 \times 10^9/л$; СОЭ – 25 мм/ч; в биохимическом анализе крови значительно увеличены концентрации аспаратаминотрансферазы – 73 ед/л, лактатдегидрогеназы – 5748 ед/л, щелочной фосфатазы – 493 ед/л, С-реактивного белка – 0,095 г/л. Аланинаминотрансфераза, глюкоза, общий билирубин, мочевины, креатинин, общий белок и амилаза крови в пределах нормы. Проведена пункция костного мозга, морфологически в препарате выявлена гиперклеточность (количество клеток $350 \times 10^9/л$), инфильтрация атипичными бластными клетками с расширенными ядрами и высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, у многих из них отсутствует зернистость, другие ростки кроветворения редуцированы, мегакариоциты в препарате единичные. При цитохимическом исследовании в единичных бластных клетках в большинстве клеток выявлено диффузное окрашивание на гликоген, в 9% – на липиды и слабopоложительное на пероксидазу. Обнаружено положительное окрашивание на эстеразы, активность II степени, блок с NaF частичный; по результатам исследования выявлен острый миелоидный лейкоз. Выполнено иммунофенотипирование биоптата: костный мозг

гиперклеточный, бластные клетки экспрессируют миелопероксидазу, линейно-неограниченные маркеры – CD34+/-, CD38+, HLA-DR+, ранний дифференцировочный маркер CD7, миелодный маркер CD65+/- . Заключение: острый миелоидный лейкоз без созревания, вариант M1. На основании вышеприведенных данных верифицирован диагноз: острый миелоидный лейкоз, M1 вариант, 1-й острый период, впервые выявленный.

Ввиду сохраняющегося гиперлейкоцитоза ($195 \times 10^9/л$) 11.05.2012 назначена циторедуктивная терапия (цитозар 70 мг, 6-меркаптопурин 75 мг), с 14.05.2012 проведена полихимиотерапия индукции АЕ по протоколу AML-BFM-98 (цитозар, ида-рубицин, вепезид). На фоне начала химиотерапии интенсивность болей в животе стала выше. При физикальном осмотре живот был мягким, доступным глубокой пальпации, симптомов раздражения брюшины нет. Наибольшая болезненность при пальпации определялась в эпигастральной области и левом подреберье. По данным ультразвукового исследования обнаружена гепатоспленомегалия: печень – 164×87 мм, селезенка – 163×64 мм, паренхима их диффузно изменена, в левой подвздошной области анэхогенное образование 78×31 мм. На 2-е и 4-е сутки полихимиотерапии девочку повторно осматривал хирург по поводу интенсивных болей в животе – данных за острую хирургическую патологию не выявлено. Болевой синдром купировали спазмолитиками и ненаркотическими анальгетиками. После окончания индукционной полихимиотерапии состояние девочки улучшилось, однако сохранялись боли в животе, которые стали менее интенсивными, что послужило поводом для повторного ультразвукового исследования брюшной полости 22.05.2012: гепатоспленомегалия несколько уменьшилась (печень – 155×70 мм, селезенка – 165×57 мм), однако было обнаружено, что 2/3 селезенки занято анэхогенным неоднородным аваскулярным образованием. На основании проведенного исследования сделано заключение: гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, крупная подкапсулярная гематома селезенки с угрозой разрыва.

Повторно осматривалась детским хирургом, так как плотная и эластичная капсула селезенки у детей обеспечивает ее надежную защиту от нетравматического разрыва [3]. Было обосновано назначение консервативной терапии, в экстренном

хирургическом лечении данная пациентка не нуждалась. Однако, учитывая сочетанный характер патологии и проведенный и предстоящие курсы полихимиотерапии, тактику лечения было решено обсудить на консилиуме в составе гематолога, детского хирурга, анестезиолога-реаниматолога. В ходе консилиума были уточнены следующие обстоятельства:

- ребенок входит в состояние, характеризующееся аплазией кроветворения после проведенного курса индукционной полихимиотерапии (в ОАК от 23.05.12 HGB – 79 г/л, RBC – $2,7 \times 10^{12}/л$, WBC – $1,6 \times 10^9/л$, PLT – $36 \times 10^9/л$);
- в ближайшее время данное состояние будет отягощаться, а это, в свою очередь, не будет способствовать рассасыванию подкапсульной гематомы селезенки;
- даже при благоприятном течении последующий курс химиотерапии может привести к деструктивным изменениям ишемизированной капсулы селезенки, и риск разрыва капсулы селезенки увеличится;
- в состоянии агранулоцитоза гематома будет потенциальным очагом инфекции, что может привести к септикотоксемии и развитию инфекционно-токсического шока;
- возможности плановой спленэктомии между курсами химиотерапии не будет, и в случае разрыва капсулы селезенки на фоне аплазии кроветворения станут вероятны неблагоприятные осложнения и исходы вплоть до фатального.

Все вышеперечисленное позволило сформулировать показания для проведения срочной спленэктомии. В составе предоперационной подготовки больная получила заместительную терапию, которая включала переливание эритроцитной массы в объеме 250 мл и концентрата тромбоцитов 8 ЕД (показатели ОАК после гемотрансфузии: HGB – 86 г/л, RBC – $2,85 \times 10^{12}/л$, WBC – $1,27 \times 10^9/л$, PLT – $68 \times 10^9/л$). Известно, что у больных острых лейкозом отмечаются нарушения в системе гемостаза [2, 5], поэтому было важно исследовать его до операции: индекс активированного парциального тромбопластинового времени – 1,25, протромбиновый индекс – 61%, фибриноген – 4,54 г/л, фибринолитическая активность – 9 мин, продукты деградации фибрина +++.

Протокол операции. Выполнена верхняя срединная лапаротомия. При ревизии брюшной по-

лости обнаружена селезенка больших размеров, массой около 1000 г. Выявлено, что большая часть селезенки черного цвета, некротизирована с деструкцией и распадом, нежизнеспособна. Перифокально отмечены явления выраженного периспленита: капсула селезенки спаяна с сальником, куполом диафрагмы и краем печени. Выделить сосуды в воротах селезенки было невозможно из-за воспалительной инфильтрации сосудистой ножки. Проведены разделение спаек и мобилизация селезенки от селезеночно-диафрагмальной и селезеночно-желудочной связок, при этом отмечалось выраженное кровотечение, объем кровопотери составил 2 л. Сосудистая ножка была прошита и перевязана. Спленэктомия. Гемостаз, ложе селезенки тампонировано тахокомбом. В малом тазу обнаружена добавочная селезенка (удалена в связи с макроскопической картиной, подобной изменениям в основной селезенке). Дренаж брюшной полости, послойные швы на рану, асептическая повязка. Во время операции на фоне кровотечения в ОАК отмечено снижение количества HGB – до 71 г/л, RBC – до $2,33 \times 10^{12}/л$, WBC – до $0,86 \times 10^9/л$, PLT – до $47 \times 10^9/л$, в связи с чем осуществлялась трансфузионная поддержка (свежезамороженная плазма, эритроцитная масса и концентрат тромбоцитов). Выполненная спленэктомия и гемотрансфузии позволили скорректировать показатели гемограммы. Послеоперационный период протекал гладко, кроме заместительной терапии пациентка получала антибактериальную терапию (меронем, метрогил), инфузионную терапию, ингибитор протонной помпы ультоп и синтетический аналог соматостатина октреотид. Больная успешно вышла из состояния аплазии кроветворения, швы сняты на 10-е сутки.

При гистологическом исследовании селезенки гематомы не обнаружено, выявлен субтотальный некроз ткани органа, на границе некроза определялась незначительная лейкоцитарная инфильтрация клетками типа миелоидных, разрастание грануляционной ткани, очаги кровоизлияний. В добавочной селезенке рисунок стерт за счет выраженной лейкоцитарной инфильтрации клетками типа миелоидных, обнаружены очаги некроза и кровоизлияний. Учитывая такую патогистологическую картину и преморбидный фон, можно утверждать, что выполненная спленэктомия с большой долей вероятности предотвратила развитие инфекцион-

но-токсических осложнений и кровотечения из распадающегося органа, которые могли стать причинами неблагоприятного исхода заболевания.

Таким образом, считаем, что: 1) проведение спленэктомии может быть оправданно после по-

лихимиотерапии у больных лейкозом; 2) показания к ней должны ставиться коллегиально (гематолог, хирург, анестезиолог-реаниматолог); 3) оперативное лечение должно выполняться в специализированном гематологическом стационаре.

Список литературы

1. Баиров Г.А. Срочная хирургия детей: руководство для врачей. – СПб.: Питер Пресс, 1997. – 464 с.
2. Владимирова С.Г., Тарасова Л.Н., Скольская О.Ю. Показатели гемостаза у больных острым миелоидным лейкозом в период манифестации заболевания // Онкогематология. 2012. №2. С. 36–41.
3. Детская хирургия: национальное руководство / Под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1168 с.
4. Скобелев В.А., Разин М.П. Случай гигантской спленомегалии у ребенка с портальной гипертензией // Детская хирургия. 2007. №4. С. 53–54.
5. Тарасова Л.Н., Скольская О.Ю., Владимирова С.Г. Состояние эндотелия и гемостаз при острых лейкозах (обзор литературы) // Терапевтический архив. 2011. №7. С. 74–78.
6. Creutzig U., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Early death and treatment related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98 // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. P. 4384–4393.

Авторы

Контактное лицо: ИГНАТЬЕВ Сергей Викторович	Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центра патологии гемостаза Кировского НИИ гематологии и переливания крови. 610000, г. Киров, ул. Энгельса, д. 74, к. 24. Тел.: +7 (922) 668-89-20.
РАЗИН Максим Петрович	Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии Кировской ГМА. 610000, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112. E-mail: mprazin@yandex.ru.
ЛАПШИН Виталий Иванович	Старший ординатор хирургического отделения Кировской областной детской клинической больницы. 610050, г. Киров, ул. Менделеева, д. 16. Тел.: (8332) 62-11-15.
КАЛИНИНА Светлана Леонидовна	Врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации клиники Кировского НИИ гематологии и переливания крови. 610000, г. Киров, ул. Дерендяева, д. 84. Тел.: (8332) 67-55-89.
ТАТАУРОВА Ирина Петровна	Врач, ординатор 2-го детского отделения клиники Кировского НИИ гематологии и переливания крови. 610000, г. Киров, ул. Дерендяева, д. 84. Тел.: (8332) 67-52-89.