

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДЕРМАТООСТЕОАРТРИКУЛЯРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И РАННИХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЛЕЙКЕМИИ**

*Мустафакулова Н.И., Камолова Г.Н.,  
Мирзокаримова Н.С., Кароматова Т.И.,  
Абдуллаева С.Н., Холова Ш.К.*

*Кафедра внутренних болезней №3  
Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино,  
Таджикистан*

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DERMATOO-STEOPARTRICULAR MANIFESTATIONS AND EARLY HEMATOLOGICAL PARAMETERS AT DIFFERENT FORMS OF LEUKEMIA**

**Mustafakulova N.I., Kamolova G.N.,  
Mirzokarimova N. S., Karomatova T.I.,  
Abdullaeva S.N., Kholova Sh.K.**

Department of Internal Medicine number 3 of the  
Tajik State Medical University. Abuali Ibni Sino,  
Tajikistan

**Аннотация.** Лейкемия – это группа злокачественных болезней кроветворной системы, которые протекают с вытеснением полноценных ростков костного мозга патологическими элементами крови.

**Цель.** Выявить ранние прогностические критерии дерматоостеоартрикулярных проявлений и гематологических показателей при лейкемии.

**Материалы и методы исследования.** в исследование вошли 567 пациентов с лейкемией в возрасте от 23 до 67 лет. Пациенты распределены на 2 группы: I группа – с острой лейкемией (ОЛ) (n=303 чел.) и II группа – с хронической лейкемией (ХЛ) (n=264чел.). Проведены клинико-лабораторные и рентгенологические методы исследования и стеральная пункция с морфологическим и цитохимическим исследованием костного мозга.

**Результаты.** Прогностическими маркерами развития лейкемии в ранних стадиях заболевания явились: геморрагические высыпания и всевозможные дерматозы, костно-суставные боли, общая слабость, незначительное увеличение лимфатических узлов, боли в горле, субфебрильная температура, базофилия, моноцитоз, эозинофилия, нейтрофильный сдвиг влево, относительный лимфацидоз, умеренный лейкоцитоз при отсутствии ярких симптомов гиперпластического синдрома и более характерных изменений в гемограмме.

**Annotation.** Leukemia is a group of malignant diseases of the hematopoietic system, which occur with the replacement of the full-grown bone marrow sprouts by pathological elements of the blood.

**Purpose.** To study early prognostic criteria for the diagnosis of leukemia.

Materials and research methods. The study included 567 patients with leukemia aged 23 to 67 years. The patients were divided into 2 groups: Group I - with acute leukemia (OL) (n = 303 people) and Group II - with chronic leukemia (CL) (n = 264 people). Clinical, laboratory and X-ray methods of research and sternal puncture with morphological and cytochemical examination of the bone marrow were carried out.

**Results.** Prognostic markers of development of leukemia in the early stages of the disease were: hemorrhagic rashes and all sorts of dermatosis, bone and joint pain, general weakness, a slight increase in lymph nodes, sore throat, low-grade fever, basophilia, monocytosis, eosinophilia, neutrophilic left shift, relative lymphocytosis, and leukocytosis in the absence of clear symptoms of hyperplastic syndrome and more characteristic changes in the hemogram.

**Ключевые слова:** лейкемия, дерматоартропатия, гиперпластический синдром, миелограмма, геморрагический синдром.

**Key words:** leukemia, dermatoarthritis, hyperplastic syndrome, myelogram, hemorrhagic syndrome.

**Введение.** На современном этапе вопросы прогнозирования ранних симптомов лейкемии и своевременной диагностики, а также профилактики их осложнений занимает одно из ведущих мест в клинической гематологии [1].

**Дерматоостеоартрикулярные проявления лейкемии** имеют важное значение, т.к. позволяют выявить лейкоз на ранних стадиях и повысить шансы на его успешное лечение [2, 3, 6]. У пациентов с острой лейкемией в результате цитостатической терапии происходит повышенный клеточный распад,

сопровождающийся вторичной подагрой, увеличением содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемия), в моче (гиперурикурия) [1, 12, 14].

Частота поражений кожи при лейкемии, варьирует от 1 до 20%. Различают специфические (“сателлиты”) и неспецифические (лейкемиды), инфекционные поражения кожи, вторичные изменения при химиотерапии, всевозможные дерматозы в виде эритродермии, экземы, герпетического дерматита, обычного пузырькового и опоясывающего лишая [4, 5, 10].

Токсико-аллергические поражения клинически появляются кожным зудом, крапивницей, пузырьными высыпаниями, язвенно-некротическими изменениями [7, 8, 9].

С другой стороны, на ранних этапах лейкоемий, при отсутствии ярких симптомов гиперпластического синдрома и более характерных изменений, в гемограмме костно-суставные поражения заметно проявляются под «маской» ревматических заболеваний [13]. Лейкемический артрит вызывается прямой инвазией злокачественных клеток в ткани суставов и околоуставных костях. Данная патология представляет собой асимметричный полиартрит крупных суставов, таких как голеностопный, коленный, плечевые и другие. Пораженные суставы припухают, болезненны, а объём движений в них заметно ограничен. Суставной синдром чаще нестойкий, мигрирующий, часто напоминает ревматическую лихорадку [3].

Успешность решения проблемы своевременной диагностики различных форм лейкоемий во многом зависит от того, насколько полно и тщательно будут описаны кожные, костно-суставные и ранние гематологические показатели.

К настоящему времени наименее изученной остаётся роль ранних дерматоостеоартикулярных проявлений и ранних гематологических показателей у пациентов с различными формами лейкоемий.

**Цель исследования.** Выявить ранние прогностические критерии

дерматоостеоартикулярных проявлений и гематологических показателей при лейкоемии.

**Материал и методы.** Обследованы 567 пациентов с различными формами лейкоемии, в возрасте от 23 до 63 лет, где сопоставлены проявления дерматоартропатий и клинико-гематологические показатели в возрасте от 23 до 63 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Диагноз основывался на данных жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных методов исследования (гемограммы, биохимические анализы крови, миелограммы). Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови определяли фотометрическим ферментативным тестом с этилтолуидином.

Всем пациентам проводили рентгенологическое обследование — снимки суставов стоп и кистей по стандартной методике.

Диагноз ставился согласно утверждённой ВОЗ классификации острых лейкозов (10 пересмотр МКБ).

**Результаты и обсуждение.** Все пациенты (n=567) с лейкоемией были подразделены на 2 группы: в I группу вошли 303 (53,4%) больных с острым лейкозом, из них у 200 - острый миелобластный лейкоз (МБЛ) и у 103 оказался острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ); во II группу вошли 264 больных с хроническим лейкозом, (46,6%), из них у 187 - хронический миелолейкоз (ХМЛ) и у 77 хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), Превалировали мужчины (n= 315), женщин составили 252 (рис. 1).

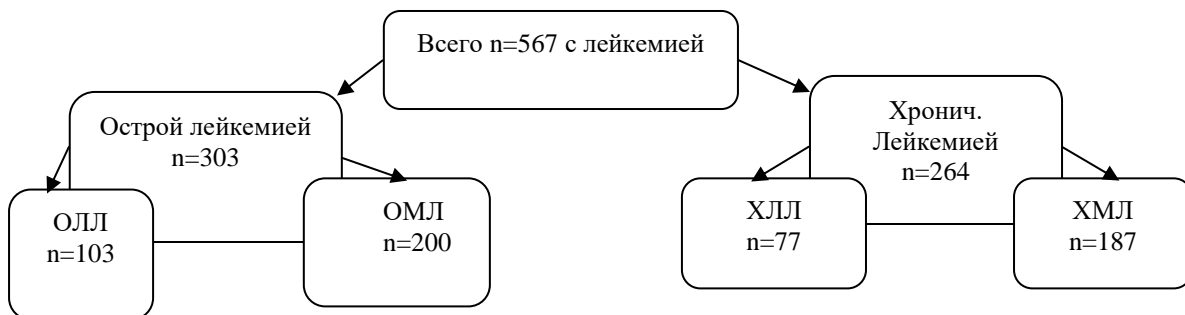


Рис. 1. Дизайн исследования

Ретроспективный анализ историй болезни и сопоставление ранних клинических проявлений в группах показало, что ещё за несколько месяцев до появления развернутых клинических симптомов обнаружены предвестники: общая слабость (95,7% и 60,0%), незначительное увеличение лимфатических узлов (37,9% и 39,0%), субфебрильная температура (39,9% и 9,50%), кожный зуд (52,8% и 31,5%), боли в горле (52,8% и 9,5%), оссалгии (39,0% и 31,0%) при отсутствии ярких симптомов гиперпластического синдрома и более характерных изменений в гемограмме.

Ранние гематологические показатели были представлены базофилией (39,2% и 31,0%), эозинофилией (37,9% и 7,5%), моноцитозом (24,7% и 7,5%), умеренной лейкопенией (37,9% и 31,5%), относительным лимфоцитозом (9,5% и 8,5%), умеренным лейкоцитозом (15,8% и 9,5%) и ускорением СОЭ (35,0±10,0 против 45,0±10,0 мм/ч).

Ранние клинико-гематологические показатели у пациентов с лейкоемией представлены на рис. 2.

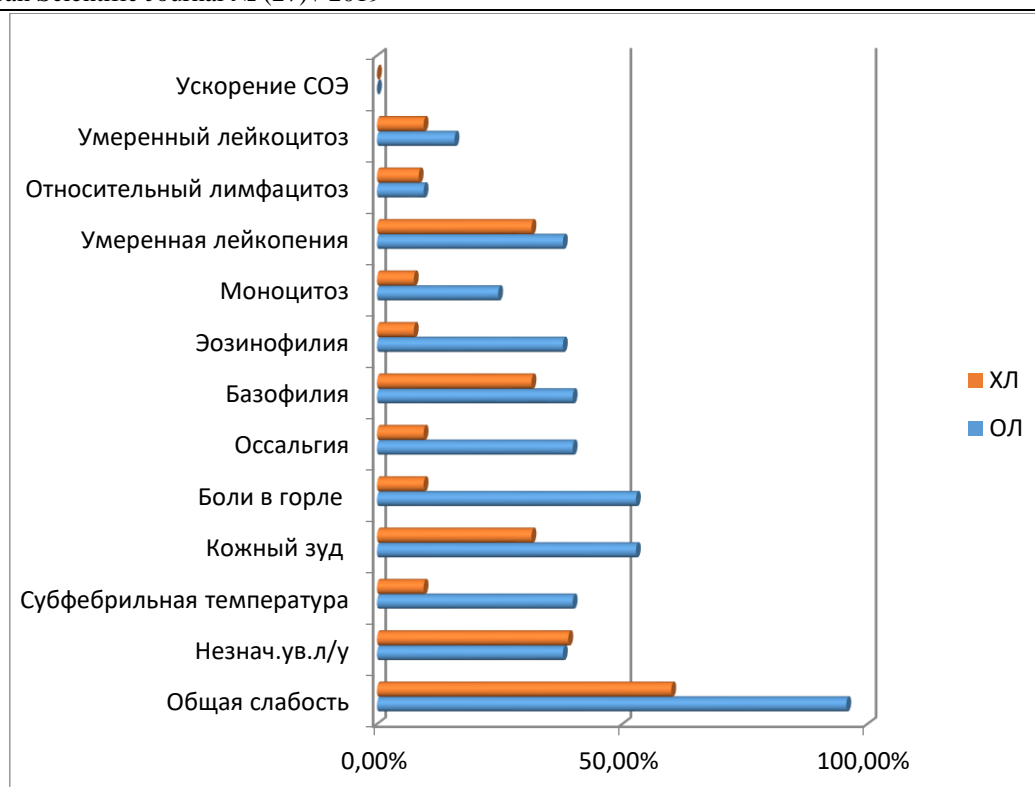


Рис. 2. Ранние клинико-гематологические показатели у пациентов с лейкоемией

Следует подчеркнуть, что кожные изменения у пациентов с ОЛ отличались относительно хронических в зависимости от формы заболевания. У всех пациентов с ОЛЛ и ОМЛ на коже самыми ранними проявлениями были геморрагические высыпания (38,0%); у 38,0% пациентов - ОЛЛ была выявлена крапивница; кожный зуд у 61,0% пациентов с ОЛЛ встречался в ранних стадиях заболевания, тогда как у всех пациентов с ХМЛ кожный зуд отмечался в терминальной стадии болезни. При разгаре заболевания на коже у

пациентов с ХМЛ наблюдался опоясывающий лишай у 9,6%; узелки – у 8,5%, атопический дерматит – у 13,5%, эритродермия (23,0%), псориаз (18,7%).

У всех пациентов, страдающих ХЛЛ, специфические поражения кожи отличались сухостью, шелушением и появлением узловато-красноватых мелкобугристых разрастаний (23,0%), появлением эритродермий (33,0%), псориаза (22,0%), опоясывающего лишая (9,0%).

ТАБЛИЦА 1

**КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕЙКЕМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕЧЕНИЯ И ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

| Кожные проявления  | Всего пациентов с лейкоемией n=567 |      |                    |      |                |      |                    |       | P                                    |
|--|------------------------------------|------|--------------------|------|----------------|------|--------------------|-------|--------------------------------------|
|  | ОЛЛ<br>n=103<br>P1                 |      | ОМЛ<br>n=200<br>P2 |      | ХЛЛ n=77<br>P3 |      | ХМЛ<br>n=187<br>P4 |       |                                      |
|  | абс.                               | %    | абс.               | %    | абс.           | %    | абс.               | %     |                                      |
| Геморрагические высыпания                                  | 39                                 | 38,0 | 56                 | 28,0 | 9              | 11,6 | 36                 | 19,2  | P1-2<0,01<br>P1-3<0,001<br>P3-4<0,01 |
| Крапивница   | 39                                 | 38,0 | 25                 | 12,5 | -              | -    | -                  | -     | P1-2<0,01                            |
| Кожный зуд:<br>В начальной стадии<br>В терминальной стадии | 63                                 | 61,0 | 63                 | 31,5 | 9              | 11,6 | 187                | 100,0 | P3-4<0,001                           |
| Опоясывающий лишай   | -                                  | -    | -                  | -    | 7              | 9,0  | 18                 | 9,6   | P3-4>0,001                           |
| Узелки   | -                                  | -    | -                  | -    | 6              | 7,7  | 16                 | 8,5   | P3-4>0,001                           |

|   |   |   |   |   |      |       |     |       |            |
|---|---|---|---|---|------|-------|-----|-------|------------|
| Атопический дерматит                      | - | - | - | - | 9    | 11,6  | 25  | 13,5  | P3-4>0,001 |
| Узловато-красновато-бугристые разрастания | - | - | - | - | 18   | 23,0  | 25  | 13,9  | P3-4>0,001 |
| Эритродермия                              | - | - | - | - | 16,0 | 20,0  | 33  | 23,0  | P3-4>0,001 |
| Псориаз                                   | - | - | - | - | 17,0 | 22,0  | 35  | 18,7  | P3-4>0,001 |
| Шелушение кожи                            |   |   |   |   | 77   | 100,0 | 187 | 100,0 | P3-4>0,001 |

Примечание:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  - статистически значимые различия между группами;  $p > 0,05$  статистических различий между группами нет.

Как видно в таб. 1, чем ярче протекают кожные проявления при лейкомии, тем можно предполагать об хроническом поражении заболевания.

У пациентов с ОЛЛ в развернутой стадии заболевания было обнаружено превалирование геморрагического синдрома: геморрагические высыпания (51,1%), кровоточивость дёсен (66,9%), кишечное кровотечение (18,4%), маточное кровотечение (25,0%). Интоксикационный синдром был ярко выражен в виде гипертермии у всех пациентов, проливной потливости и прогрессирующей слабости; гиперпластический синдром отличался гепатоспленомегалией - у 33,0%, увеличением периферических лимфатических узлов - у 22,7%, гингивитом - у 25,7% и тонзиллитом - у 21,4%. Артропатии сопровождались гемартрозом - у 33,9% и лейкоэмической инфильтрацией синовиальной оболочки - у 18,4%, тогда как у пациентов с ХЛ обнаружены выраженная деструкция костной ткани (9,5%) и проявления остеопороза (14,5%). В гемограмме при ОЛЛ была отмечена нормохромная (45%) и гиперхромная анемия (30%), выявлены гиперлейкоцитоз (90%), лейкопения (10%), эозинофилия (55%), у всех больных ускорение СОЭ, появление бластных клеток (90%) и тромбоцитопения (90%). В миелограмме у пациентов с ОЛЛ была обнаружена гиперплазия недифференцированных клеточных элементов (лимфобластов).

Пациенты с ХЛЛ при лейкоэмической стадии заболевания жаловались на выраженную слабость (54,0%), боли в костях (36,3%), похудение (54,0%), потливость (28,2%), тяжесть в правом (44,3%) и левом подреберье (70,2%), гипертермию (30,6%), увеличение лимфатических узлов (70,2%), на кровотечения из дёсен (59,0%). В гемограмме была отмечена анемия тяжелой степени (30%), гиперлейкоцитоз (90%), лимфоцитоз (70,2%), тромбоцитопения (90%), у всех больных ускорение СОЭ, В миелограмме в терминальной стадии ХЛЛ у пациентов обнаружена лимфатическая метастазия костного мозга. Остальные клетки были представлены гранулоцитами и эритроцитами.

В развернутой стадии заболевания у всех пациентов с ОМЛ превалировали прогрессирующая слабость, геморрагический синдром, гипертермия - у 97,0% - у всех категорий лиц, оссалгия - у 77,0%, гингивит - у 17,0%, тонзиллит - у 33,0%. В гемограмме наблюдались

анемия (79,5%), тромбоцитопения (67,7%), лимфоцитоз (87,3%), появление бластных клеток. В миелограмме костномозговой пунктат был клеточным. Количество бластных клеток было увеличено у 77,0% пациентов. Бластные клетки разной генерации, в основном макрогенерации, вакуолизированы, ядра бобовидные. Реакция миелопероксидазы положительная. Красный росток: 19,0%. Пациенты, страдающие ОМЛ, имели бестофусную форму подагры без деформаций периферических суставов. Уровень мочевого у этих категорий лиц был достоверно выше ( $< 0,01$ ) и варьировал от 237,0 до 793,0 мкмоль/л.

У пациентов с ХМЛ в клинической картине болезни на первый план выступала выраженная гепатоспленомегалия (79,5%), гипертермия (16,5%), артралгия (56,0%), оссалгия, потеря веса и потливость у всех больных. В гемограмме пациентов с ХМЛ были обнаружены: анемия тяжелой степени, гиперлейкоцитоз (71,9%), лейкопения (28,1%); эозинофилия (22,5%), нормальное содержание лимфоцитов (12%), увеличение базофилов (16%), эозинофильных миелоцитов (33%) и метамиелоцитов (67%). В миелограмме у пациентов при среднем и тяжелом течении ХМЛ обнаружена миелоидная гиперплазия костного мозга (46%; 97%).

Таким образом, следует подчеркнуть, что дифференцированный подход к дерматоартропатиям и ранним гематологическим показателям у пациентов с различными формами лейкомии позволяет на ранних этапах заболевания выявить предикторы развития болезни, индивидуализировать прогноз, улучшить качества жизни и продлевать жизнь больного, а также предотвращать летальность.

#### Литература

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. 2000; 563.
2. Маркина Ю.Ю. Поражения скелета при миеломной болезни и их лучевая диагностика. Сибирский медицинский журнал. 2008; 3 (2): 19-23.
3. Лендина ИЮ, В. А. Змачинский, Д.Г.Цвирко, К. В. Сальников, И. А. Искров. Переносимость терапии острого миелоидного лейкоза высокими дозами антрациклинов и цитарабина. Здоровоохранение. 2015; 6: 52-56.
4. Усс АЛ, Змачинский ВА, Цвирко ДГ, Лендина ИЮ, Смольникова ВВ., Искров ИА. Риск-

адаптированная терапия острого миелоидного лейкоза взрослых на основе мониторинга минимальной остаточной болезни. *Здравоохранение*. 2015; 3: 51–55. 6.

5. Ламоткин И. А., Фролова Л.И. К вопросу о частоте паранеопластических поражений кожи при злокачественных лимфомах. *Воен.-мед. жур.* 2001; 1: 56.

6. Горбачевская А.С. Клинико-рентгенологическое сопоставление при поражении костей у детей, больных лейкозом. Сборник трудов каф. рентгенологии ЛПМИ. 1967; 109-114.

7. Михайлов М.К. Костно-суставная система. Изменения в костях при лейкозах. Дифференциальная рентгенодиагностика. Уч. пособие. 2008;3: 333-5.

8. Молочков В.А. Проблемы и перспективы развития дерматоонкологии. *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2004; 3: 4-8.

9. Nom YS. Polymorphism of the vitamin D receptor gene and corticosteroid-related osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2011; 9 (2): 134-138.

10. Ламоткин И.А. Поражения кожи при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях: Дис. д-ра мед. наук. М., 2001; 227.

11. Лендина И.Ю, Стома ИО, Искров ИА, Усс АЛ, Карпов И. А. Профилактика и лечение инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами. *Рецепт*. 2014; 5: 127–135.

12. Zavaroni I. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia /1. Zavaroni, S. Mazza, M. Fantuzzi et al. *J. Intern. Med.* 2010; 233: 3. 25-30.

13. Мустафакулова Н.И., Г.Н. Камолова, Н.С. Мирзокаримова, С.Н. Абдуллаева. Прогностическое значение клинико-рентгенологических показателей костно-суставных поражений у пациентов с лейкемией. *Вестник академии наук Таджикистана*. 2019; 4: 319-32.

14. Мустафакулова Н.И., Камолова Г.Н., Мирзокаримова Н.С. Синдром лизиса опухоли и гиперурикемической артропатии у пациентов с острым миелоидным лейкозом. *Мат. 66-годич. научно-практ. кон. ТГМУ им. Абуали ибни Сино*. 2018, 503-504.