Общая часть

Лейкоз (лейкемия) - это системное злокачественное заболевание органов кроветворения и крови. Лейкозы являются первичным опухолевым заболеванием костного мозга, при котором опухолевые клетки, поражая костный мозг, распространяются не только по органам кроветворения, но и в ЦНС, и в другие органы и системы.

Острый лейкоз у детей — это системное злокачественное заболевание кроветворной ткани, морфологическим субстратом которого являются незрелые бластные клетки, поражающие костный мозг.

Согласно современной схеме кровотворения, острые лейкозы объединяет общий признак: субстрат опухоли составляют бластные клетки. При хронических лейкозах субстратом опухоли являются созревающие и зрелые клетки. К середине 70-х годов были получены исчерпывающие доказательства клоновой природы лейкозной инфильтрации при острых лейкозах и миелопролиферативных заболеваний у человека. К такого рода доказательствам относятся прежде всего генетические исследования, обнаружившие одни и те же хромосомные аберрации в кариотипе подавляющего большинства клеток лейкозной опухоли при острых лейкозах. Это свидетельствует о том, что в момент исследования (в клинически выраженной стадии болезни) большинство клеток лейкозной опухоли являются потомками одной генетически измененной клетки-предшественника, являющейся родоначальницей данного клона.

Эпидемиология

Исходя из современных представлений о кроветворении, острые лейкозы делятся на лейкозы лимфоидного и миелоидного происхождения. Среди острых лейкозов у детей отмечается резкое преобладание случаев острого лимфоидного лейкоза, частота которого, по данным различных авторов, составляет 75—85%. В связи с этим, основное внимание детской лейкозологии уделяется острому лимфобластному лейкозу.

Установлено, что пик заболевания приходится на возраст от 2 до 5 лет с постепенным уменьшением числа заболевших в возрасте 7 лет и старше. Менее заметный рост числа заболевших приходится на возраст 10—13 лет. Мальчики болеют острым лейкозом чаще, чем девочки. Эта закономерность особенно отчетливо прослеживается в возрастном периоде от 2 до 5 лет, когда формируется так называемый младенческий пик возрастной заболеваемости острым лейкозом. В возрасте 10—13 лет заболеваемость острым лейкозом имеет примерно одинаковый уровень.

Частота лейкозов у детей составляет 3,2—4,4 на 100 000. В целом эти цифры остаются стабильными на протяжении последних лет.

Согласно мировой статистике, 3,3-4,7 детей из 100 тысяч заболевают лейкемией в возрасте до 15 лет. Около 40-46 % случаев приходится на детей 2-6 лет.

После Чернобыльской катастрофы значительно возросло внимание к проблемам детской онкогематологии.

Этиология

До настоящего времени этиология острого лейкоза окончательно не установлена. Современная концепция этиологии и патогенеза основана на предположении об этиологической роли различных эндо- и экзогенных факторов (онкогенные вирусы, неблагоприятные факторы внешней среды, ионизирующая радиация и т. д.), приводящих к мутации соматических или зародышевых клеток, относящихся к системе кроветворения.

У человека найден вирус лимфомы Беркитта и выявлена транскриптаза, которая способствует синтезу ДНК на вирусной РНК, что приводит к образованию эндосимбиоза онкогенного вируса и клетки. Это позволило считать обоснованной вирусную этиологию лейкозов. По гипотезе Р. Хабнера, 1976 г., в геноме каждой клетки заложена информация в виде ДНК-провируса, равноценная информации в геноме онковируса. В норме ДНК-провирус (онкоген) находится в репрессированном состоянии, однако под воздействием концерогенных факторов (химических, радиации) он активизируется и вызывает клеточную трансформацию. Провирус передается по наследству. Некоторые ученые допускают возможность существования систем, подавляющих вирусную лейкозную трансформацию в клетках хозяина, в частности системы, ответственной за иммунитет. Таким образом, в этиологии заболевания главную роль играет не инфицированность вирусом, а состояние контролирующих систем, стимулирующих факторов.

Лейкозогенным эффектом обладает ряд химических (бензол и др.) и физических (ионизирующая радиация) факторов. В происхождении лейкозов, несомненно, играют роль эндогенные моменты (гормональные, иммунные нарушения).

По всей вероятности, существует комплекс причин, приводящих к развитию лей коза. Хромосомные изменения обнаруживают приблизительно у 60-70 % больных. Предполагается, что они возникают под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды.

Особенно чувствительны к воздействию электромагнитного излучения дети школьного возраста, организм которых еще не сформировался: даже всего несколько часов в неделю, проведенных около компьютера, опасны для их здоровья. В 1997 году в США опубликованы данные по увеличению количества заболеваний детей лейкозом, которые более 2 часов в день играли на компьютере и в видео игры.

У больных лейкозом людей были обнаружены некоторые вещества из метаболитов триптофана и тирозина, которые способны индуцировать лейкозы и опухоли у мышей.

Была выявлена связь между ростом заболеваемостью лейкозом и загрязнением воздуха некоторыми полютантами воздуха в таких районах Крыма как Сакский, Бахчисарайский, Раздольненский и др.

Итак, этиология лейкозов находится в стадии изучения.

Патогенез

Основным звеном в развитии болезни является то, что неблагоприятные факторы приводят к изменениям (мутациям) в клетках кроветворения. При этом клетки реагируют неудержимым ростом, невозможностью дифференцировки и изменением скорости нормального созревания. Поэтому все клетки, которые составляют лейкемическую опухоль, являются потомком одной стволовой клетки или клетки-предшественницы любого направления кроветворения.

Выделяют лейкозы острые и хронические. Форма заболевания определяется не длительностью и остротой клинических проявлений, а строением опухолевых клеток. Так, к острым отнесены лейкозы, клеточный субстрат которых представлен бластами (незрелыми клетками), а к хроническим - лейкозы, при которых основная масса опухолевых клеток дифференцирована и состоит в основном из зрелых элементов.

Скорость роста зависит от доли активно пролиферирующих клеток, их генерационного времени, числа клеток с ограниченной продолжительностью жизни, скорости потери клеток. Когда лейкемическая популяция достигает определенной массы, происходит торможение дифференцировки нормальных стволовых клеток и резко падает нормальная продукция. A. Mauer (1973), построив математическую модель пролиферации при остром лимфобластном лейкозе, с учетом этих условий, вычислил время, необходимое для наработки из одной патологической клетки лейкемического клона массой 1 кг (1012 клеток), т. е. для манифестации болезни, — 3,5 года. Это время хорошо согласуется с клиническими данными: пик заболеваемости острым лимфобластным лейкозом у детей приходится на возраст от 2 до 5 лет. «Взрыв» заболеваемости острым лейкозом у перенесших атомную бомбардировку жителей Хиросимы также произошел через этот же промежуток времени.

Бластные клетки при остром лейкозе теряют ферментную специфичность. Клетки становятся морфологически и цитохимически недифференцируемыми. Они характеризуются:

Изменением ядра и цитоплазмы (вместо крупных появляются клетки неправильной формы с увеличением площади ядра и цитоплазмы;

Обладают способностью расти вне органов гемопоэза (пролифераты из лейкозных клеток находят в коже, почках, головном мозге и в мозговых оболочках), они неравноценны и представляют разные этапы прогрессии;

Имеют скачкообразный уход опухоли из-под цитостатического воздействия, а также лучевого, гормонального;

Нарастание процесса в виде выхода бластных элементов в периферическую кровь, перехода от лейкопении к лейкоцитозу.

Этапы опухолевой прогрессии - это этапы злокачественности лейкоза. В основе данной прогрессии лежит нестабильность генетического аппарата лейкозных клеток, которым свойственен переход из неактивного состояния в активное. Раскрытие этапов лейкозного процесса имеет большое практическое значение, ибо главный его смысл заключается в поисках цитостатических препаратов, адекватных каждому этапу злокачественности.

Классификация

Клиническая практика показала, что острый лейкоз у детей неоднороден как по клиническим проявлениям, реакции на терапию, так и по прогнозу заболевания. Это послужило основанием к попыткам разделить острый лейкоз на более однородные по течению и прогнозу группы. Такое разделение было необходимо и для более четкого планирования и индивидуализации лечебной тактики с целью повышения ее эффективности.

В 1976 году была принята франко-американо-британская (FAB) классификация острых лейкозов на основании цитоморфологических и цитохимических исследований с выделением острых лимфоидных лейкозов 3-х типов: LI, L2, L3 и Ml (малодифференцированный миелобластный лейкоз), М2 (высокодифференцированный миелобластный лейкоз), МЗ (промиелоцитарный лейкоз), М4 (миеломонобластный лейкоз), М5 (монобластный лейкоз), Мб (эритромиелоз), М7 (мегакариоцитарный лейкоз), М8 (эозинофильный лейкоз). Отдельно выделяется недифференцированный острый лейкоз с типом клеток LO/MO.

Согласно этой классификации, острый лимфобластный лейкоз с клетками типа L1 чаще встречается у детей и имеет лучший прогноз. Лимфобластный лейкоз L2 встречается как у детей, так и у взрослых. У детей возможно сочетание вариантов, типа L1/L2; L2/L1. Лимфобластный лейкоз типа L3 встречается у детей довольно редко и по своему течению и клиническому оформлению напоминает лимфому Беркита.

Разработка гибридомной технологии с использованием спектра высокоспецифических моноклональных антител для идентификации дифференцировочных антигенов лимфоцитов позволила выявить значительное число генетически более однородных субвариантов острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, при которых фенотип бластных клеток соответствует ранним стадиям онтогенеза лимфоидных клеток-предшественников. Выделяют такие субварианты как T1, T2, ТЗ, общий, la-подобный, пре-В, В, «нулевой». Было показано, что среди всей популяции ОЛЛ в 70—75% случаев встречается «нулевой» вариант заболевания, дающий 90% полных ремиссий. Этот вариант является «благоприятным» по своему течению и ответу на терапию. Большинство детей с данным вариантом имеет 5-летнее безрецидивное течение заболевания. В 20% случаев встречаются Т-ОЛЛ с достижением полных ремиссий в 80—85% случаев. Еще более редко встречается В-ОЛЛ (4—5% случаев), характеризующийся неблагоприятным прогнозом.

Выживаемость при острых нелимфобластных лейкозах значительно ниже, чем при ОЛЛ. Однако в настоящее время она значительно возросла в связи с трансплантацией костного мозга от братьев или сестер, совместимых по HLA.

Для установления диагноза лейкоза необходимо цитологическое, цитохимическое и цитогенетическое исследование костного мозга и выявление поверхностных антигенных маркеров клеток (иммунофенотипирование L1, L2, L3).

С учетом морфологической характеристики ОЛЛ выделяют 3 подварианта (см. таблицу 1).

ТАБЛИЦА 1. Сравнительная цитологическая характеристика острого лимфобластного и острого миелобластного лейкоза у детей.

Популяция

Цитоплазма

Ядро

Ядрышки

АLL - L 1, малая, однороная,гомогенная популяция. Скудная с редкими вакуолями круглые, постоянно. 0-1, от мелких до неопределенных.

АLL - L 2 от средних до больших; разнородная, гетерогенная популяция. от умеренной до большой; непостояннобазофильная с редкими вакуолями. от круглых до неправильных, уродливых. 1, различимые или неразличимые.

ALL - L 3 от средних до больших. от умеренной до большой. от круглых до овальных. 1 или больше, нечеткие.

AМL - М 1 от средних до больших. от средней до большой, палочки Ауэра от круглых до овальных, хроматин от тонкого до грубого. 1 или больше, обычно различимые.

ПРИМЕЧАНИЕ: М 1 - острая миелобластная лейкемия без зрелых форм.

ТАБЛИЦА 2. Цитохимические реакции, характерные для острых лейкозов.

АВ

MP0 > 3

SBB > 3

CAE

ANB

PAS

AP

L1

-

-

-

-/+

+B

-/+

L2

-

-

-

-/+

+A

-/+

L3

-

-

-

-/+

-

+

M1

+

+

-/+

-/+

-/+

+/-

М2

+

+

+/-

-/+

+

+/-

M3

+

+

+

-/+

+

+/-

M4

+

+

+/-

+

+

+

M5

-/+

-/+

-/+

+

+

+

MPO - миелопероксидаза

SBB - судан черный

PAS - периодическая Шифф - кислота (реакция на гликоген)

САЕ - хлорацетат эстераза

ANB - альфа нафтил бутиратэстераза

AP - кислая фосфатаза

Как видно из таблицы 2 L 1 и L 2 варианты ОЛЛ в большинстве PAS положительные, а L3 вариант - отрицательный, в то время как нелимфобластные лейкозы дают положительную реакцию на миелопероксидазу и судан черный.

Для клинической практики выделение трех подвариантов ОЛЛ имеет очень большое значение, поскольку от подварианта зависит курс проводимой терапии и прогноз для жизни больного. Кроме того L 1 и L 2 подварианты могут быть Т-клеточной формой или ни-Т- ни В-клеточной формой, а L 3 подвариант В- клеточной формой.

При постановке диагноза ОЛЛ необходимо указать и стадию заболевания. В 1979 г. А.И. Воробьев и М.Д. Бриллиант предложили свою классификацию ОЛЛ. Согласно этой классификации выделяют начальный период, развернутую стадию болезни, полную ремиссию, выздоровление (состояние полной ремиссии на протяжении 5 лет), частичную ремиссию, рецидив с указанием, какой по счету, и уточнением очага локализации при локальном рецидиве, терминальная стадия.

Для прогноза заболевания имеет значение диагностирование на ранней стадии. Ни у кого нет сомнения сегодня, что ОЛЛ начинается постепенно и лишь его манифестация представляется острой. Многие исследователи пишут о "предлейкозе ", но в предлейкозе поставить диагноз нельзя. Поставить диагноз лейкоза позволяет морфологическая картина костного мозга с наличием 30% бластов и более. В начальном периоде ОЛЛ протекает под видом болезней, "масок", связанных преимущественно с гиперпластическим поражением органов, либо с выраженным цитопеническим синдромом. Соответственно детям выставляется диагноз ревматизм, лимфаденит, инфекционный мононуклеоз, злокачественная лимфома и др., а с другой стороны апластическая анемия, геморрагический васкулит, тромбоцитопеническая пурпура, сепсис и др.

Прогноз

Прогноз острого лейкоза (помимо определяющего цитоиммунологического варианта) зависит и от других факторов, наличие или отсутствие которых в момент диагностики заболевания позволяет разделить больных с ОЛЛ на группы с прогностически благоприятными (стандартный риск) и неблагоприятными факторами (высокий риск).

К группе высокого риска относятся дети, заболевшие острым лейкозом в возрасте до 2-х лет и старше 10 лет, имеющие в момент установления диагноза увеличение периферических лимфатических узлов более 2 см в диаметре, увеличение размеров печени и селезенки — более 4 см, количество лейкоцитов более 20,0x109/л, количество тромбоцитов менее 100,0х109/л, инициальные проявления нейролейкоза. Наиболее значимыми неблагоприятными факторами прогноза являются инициальный бластный гиперлейкоцитоз (значительная опухолевая масса), нейролейкоз в дебюте заболевания, Т- и В-клеточные предварианты ОЛЛ и различные аномалии кариотипа лейкозных клеток.

Однако, по мере совершенствования протоколов лечения ОЛЛ, представление о значимости неблагоприятных факторов в отдаленном прогнозе заболевания несколько изменилось. В этом плане хотелось бы обратить внимание на высказывание известного американского гематолога D. Pinuel (1990): «Представления о «высоком риске» или «стандартном» риске в течении острых лейкозов ошибочны. Низкий уровень индукции ремиссии, длительность ремиссии и излечения являются обычно следствием неадекватной терапии. Нет причин полагать, что существуют лейкемии с врожденными чертами, дающие или хороший, или плохой прогноз, «высокий» или «стандартный» риск терапевтических неудач. Все нелеченные лейкозы универсально фатальны. Излечение полностью зависит от адекватности лечения». С этим высказыванием можно согласиться, принимая во внимание стратегию и тактику современной противолейкозной терапии. Тем не менее, клиническая практика показывает, что больные, у которых определяются различные аномалии кариотипа, существенно отличаются по ответу на терапию и по длительности заболевания от детей с нормальным кариотипом.

Современная терапия с соблюдением всех ее принципов позволяет у 85—90% больных добиться полной ремиссии. Среди детей с благоприятными прогностическими факторами 5-летнее безрецидивное течение заболевания отмечается у 50—80% больных. О практическом выздоровлении от острого лимфобластного лейкоза можно говорить после 6—7-летнего безрецидивного течения заболевания.

ТАБЛИЦА 3. Прогностические признаки при ОЛЛ у детей.

Фактор прогноза

Благоприятный

Неблагоприятный

Период от начала болезни до постановки диагноза.

< 3 мес.

> 3 мес.

Возраст больного.

2 - 10 лет.

До 2 лет и свыше 10 лет.

Увеличение периферических лимфоузлов.

< 2 см.

> 2 см.

Увеличение печени.

< 4 см.

> 4 см.

Увеличение селезенки.

< 4 см.

> 4 см.

Поражение ЦНС.

Нет.

Есть.

Лейкоцитоз.

До 20,0 \* 109/л

Свыше 20,0 \*109/л

Гемоглобин.

< 70 г/л

> 70 г/л

Тромбоциты.

< 100,0 \* 109/л

> 100,0 \* 109/л

Иммуноглобулины.

Норма

Снижены

Морфология бластов по ФАБ - классификации.

L 1

L 2, L 3

Иммунология бластов.

Т-клетки

В-клеточная

Цитохимические данные: кислая фосфотаза

Отрицательная

Положительная

ШИК-реакция.

Положительная

Отрицательная

Клиника

Острый лейкоз начинается чаще всего незаметно и редко – как неожиданная вспышка. Начальные симптомы не бывают характерными: общая слабость, легкая утомляемость, нежелание играть, снижение или отсутствие аппетита, снижение массы тела, боли в длинных костях и суставах. Нередко обнаруживают признаки тонзиллита, боли в животе. Могут наблюдаться периодические подъемы температуры тела до высоких цифр с клиникой острой инфекции.

Диагноз острого лейкоза основывается на сопоставлении всего комплекса клинических проявлений, данных цитологического исследования клеток периферической крови с обязательным подсчетом общего количества тромбоцитов и данных исследования костного мозга.

Необходимо подчеркнуть, что определяющим в диагностике острого лейкоза является результат исследования костного мозга, что должно проводиться до назначения какого-либо вида лечения.

Основная задача клинициста состоит в выявлении клинических и лабораторных данных, наличие которых приводит к необходимости обязательного исследования костного мозга. Такое исследование показано при прогрессирующем снижении уровня гемоглобина, уменьшении процентного и абсолютного количества гранулоцитов, нарастающей тромбоцитопении. В ряде случаев такая гематологическая картина вызывает подозрение в отношении острой аплазии кроветворения (если еще и снижается общее количество лейкоцитов) и больному назначается глюкокортикоидная терапия. Наступление быстрого положительного гематологического эффекта (особенно, нормализация количества тромбоцитов) позволяет с большой долей уверенности исключить диагноз аплазии кроветворения и заставляет думать об остром лейкозе.

Необходимо подчеркнуть, что не существует какого-либо одного клинического признака, который являлся бы патогномоничным для острого лейкоза в целом и для его отдельных вариантов. Основными клиническими синдромами, встречающимися при остром лейкозе, являются: анемический синдром, геморрагический, гиперпластический (увеличение лимфатических узлов, размеров печени и селезенки) и болевой.

Наличие анемического синдрома устанавливается при осмотре кожных покровов и видимых слизистых оболочек.

Геморрагические проявления при остром лейкозе сходны с таковыми при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и острой аплазии кроветворения. Они представляют собой кровоизлияния различных размеров в кожу и подкожную клетчатку, слизистую оболочку полости рта, субконъюнктивальные кровоизлияния, кровоподтеки над костными выступами и в области инъекций, кровоизлияния в сетчатку глаза, носовые, десневые, почечные, маточные, желудочно-кишечные кровотечения.

Болевой синдром обусловлен специфическим поражением костей и суставов (от явления остеопороза до тяжелых деструктивных изменений костной ткани, явлений бревиспондилии, отслойки надкостницы — периостальная реакция). Боли в животе связаны с прогрессирующим увеличением лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства, растяжением капсулы печени и селезенки при увеличении их размеров.

К атипичным клиническим признакам относятся: двустороннее увеличение в размерах околоушных и слюнных желез (синдром Микулича), увеличение размеров почек, появление подкожных узелков (лейкемиды), явления гингивита (чаще при нелимфобластных вариантах острого лейкоза), различные неврологические расстройства, связанные со специфическим процессом в ЦНС или с поражением периферической нервной системы.

В развернутый период острого лейкоза могут выявляться изменения со стороны легких и средостения, органов желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы, половых желез и др., обусловленные как самой лейкозной инфильтрацией (специфическое поражение), так и за счет изменений вторичного характера — неспецифические изменения (явления интоксикации, анемический и геморрагический синдромы и т. д.).

Вовлечение в патологический процесс легочной ткани, внутригрудных лимфатических узлов, вилочковой железы сопровождается особой тяжестью течения и заслуживает отдельного описания.

1. Специфические опухоли переднего средостения наиболее часто встречаются при Т-ОЛЛ. Клиническая симптоматика во многом зависит от массы образования, степени нарушения топических взаимоотношений. При значительных размерах опухоли развивается компрессионный синдром с явлениями дыхательной недостаточности и нарушением сердечной деятельности, что требует экстренных терапевтических вмешательств. При наличии опухоли средостения проводится дифференциальная диагностика между острым лейкозом, лимфосаркомой, лимфогранулематозом (медиастинальная локализация), что достигается сопоставлением всех клинических проявлений, исследованием костного мозга, анализом данных периферической крови с учетом темпов нарастания клинико-рентгенологических изменений в средостении.

2. Специфическая лейкозная инфильтрация легочной ткани может встречаться в остром периоде заболевания и в период рецидивов с формированием изменений по типу гиалиновых мембран. Массивные участки лейкозной инфильтрации на фоне химиотерапии могут подвергаться распаду с образованием полостей.

3. Пневмонии у больных лейкозом с момента введения полихимиотерапии стали встречаться гораздо чаще, чем изменения специфического характера. Как правило, пневмонии развиваются в период индуцированной аплазии кроветворения у детей, уже имевших различные очаги инфекции, а также при тяжелых стоматитах, поражениях пищевода язвенно-некротического и грибкового характера. Важную роль в развитии пневмонии играет состояние иммунитета и факторы неспецифической защиты организма.

Присоединение пневмонии в любом периоде лейкоза не снимает с повестки дня вопрос о продолжении противолейкозной терапии. Лишь выраженная панцитопения и миелодепрессия являются показанием для временного прекращения цитостатической терапии.

а) В последнее время участились случаи грибкового поражения легких (от 12 до 28%). Чаще возбудителями являются грибы рода Candida. Рентгенологически в легких выявляются пневмонические фокусы: очаговые, инфильтративные, диссеминированные изменения, склонные к нарастанию. Выраженность и распространенность изменений в легких сопровождается прогрессирующим нарастанием клинической симптоматики.

б) Наблюдается также нарастание пневмоцистных пневмоний. Чаще они развиваются в период рецидивов заболевания, но возможны и в период продолжающейся костномозговой ремиссии. В клинической картине характерна быстрота развития процесса. Ведущими симптомами являются нарастания дыхательной недостаточности при скудости физикальных изменений. Рентгенологическая картина весьма характерна. Так же тяжело протекают пневмонии цитомегаловирусного происхождения, число которых за последние годы увеличилось.

4. Медикаментозный пульмонит (токсический альвеолит) чаще развивается у детей с выраженным гиперлейкоцитозом на фоне активной противолейкозной терапии и характеризуется явлением дыхательной недостаточности с выраженным акроцианозом, сухим навязчивым кашлем. На купирование этих проявлений и должны быть направлены все лечебные мероприятия.

5. Кровоизлияния в легочную ткань у больных острым лейкозом встречаются сравнительно редко и развиваются, как правило, на фоне универсального геморрагического синдрома, обусловленного глубокой тромбоцитопенией и нарушениями гемостаза. Симптомы дыхательной недостаточности зависят от объема пораженной легочной ткани. Может отмечаться небольшое кровохарканье. Рентгенологическая картина разнообразна, и изменения могут нарастать по мере усиления геморрагического синдрома.

Рецидивы (обострения) острого лейкоза протекают по-разному. Это могут быть случаи, аналогичные по клиническим и гематологическим проявлениям острому периоду заболевания. Однако могут наблюдаться и экстрамедуллярные (внекостномозговые) рецидивы острого лейкоза, когда на фоке (чаще всего) нормальных показателей периферической крови и костного мозга развивается специфическое поражение центральной нервной системы (нейролейкоз) или специфическое поражение половых желез. Так в детской онкогематологии возникло направление по изучению ранних и поздних экстрамедуллярных и генерализованных рецидивов. Изучение различных механизмов становления и развития экстрамедуллярных (внекостномозговых) рецидивов, возникновение которых, к сожалению, отмечается даже при строгом соблюдении всего комплекса комбинированного химиолучевого воздействия, представляет большой интерес. Если методы «профилактики» развития клинических проявлений нейролейкоза достаточно подробно разработаны и реализованы в детской онкогематологической практике, то пути и методы предотвращения рицидивирующего течения уже развившегося нейролейкоза, предупреждение развития специфического поражения половых желез являются проблемой приоритетного значения.

Сложность ранней диагностики специфического поражения ЦНС заключается в том, что у детей на различных этапах лечения острого лейкоза (при присоединении вирусно-бактериальных осложнений, во время проведения высокодозной химиотерапии, «профилактического» лучевого воздействия и т. д.) может возникать повышенный плеоцитоз цереброспинальной жидкости клетками лимфоидного типа. В такой ситуации возникают существенные затруднения в проведении дифференциальной диагностики между реактивным плеоцитозом и доклиническим вариантом нейролейкоза. Проведение цитогенетического исследования не всегда возможно в связи с небольшим цитозом ликвора, а также отсутствием цитогенетического исследования лейкозных клеток костного мозга в момент постановки диагноза острого лейкоза. В этом плане несомненную диагностическую роль имеют исследования с использованием панели моноклональных антител. Работы по иммуноцитологическому типированию клеток спинномозговой жидкости показывают, что состав лейкозной популяции ликвора по своему иммуноцитологическому типу близок к составу лейкозной популяции костного мозга этих же больных. Ранняя диагностика нейролейкоза с использованием моноклональных антител определяет дальнейшую тактику лечения больного с острым лейкозом.

Если нейролейкоз развивается, как правило, на протяжении 1—2 лет ремиссии, то специфическое поражение половых желез считается отдаленным клиническим проявлением патоморфоза леченого лейкоза.

Что же обозначает термин «нейролейкоз»? Это состояние представляет собой специфическое, вызванное именно лейкозной инфильтрацией, поражение анатомических образований ЦНС — клетчатки эпидурального пространства, оболочек, тканей головного и спинного мозга и периферических нервов. Отмечено, что нейролейкоз чаще развивается при лимфобластном цитоморфологическом варианте острого лейкоза. У мальчиков нейролейкоз встречается в 2 раза чаще, чем у девочек. По нашим данным, в большинстве случаев (55—60%) нейролейкоз диагностируется в период полной костномозговой ремиссии. В 30—35% случаев сочетается с генерализованным рецидивом. Однако случаи развития нейролейкоза в период манифестации клинико-гематологических проявлений острого лейкоза не являются редкостью — они составляют 7,2%.

Частота развития нейролейкоза у детей привела к необходимости поиска возрастных, параклинических факторов (критерии риска), наличие которых в момент диагностики острого лейкоза может иметь прогностическое значение относительно возможного развития нейролейкоза в дальнейшем. На основании проведенного нами многофакторного анализа, была предпринята попытка установить комплекс признаков, характеризующих высокую и низкую вероятность развития нейролейкоза у детей. Наиболее весомыми признаками (факторами риска) для группы больных с развившимся нейролейкозом являлись:

1) показатели периферической крови: выраженная анемия, тромбоцитопения, гиперлейкоцитоз;

2) значительное увеличение размеров печени и селезенки;

3) выраженная гиперплазия периферических и медиастинальных лимфатических узлов;

4) выраженная лейкозная гиперплазия костного мозга.

Эти данные позволили говорить о некоторых дополнительных факторах, имеющих определенное значение в патогенезе развития нейролейкоза. Можно предположить, что сочетание анемии с развившейся гипоксемией и гипоксической энцефалопатией, тромбоцитопении с нарушением свертывающей и противосвертывающей системы крови влияют на проницаемость сосудистой стенки наиболее васкуляризированного участка, каким является ЦНС. Увеличение массы лейкозных клеток в циркулирующей крови (гиперлейкоцитоз), выраженная бластная метаплазия костного мозга, органомегалия создают благоприятные условия для их раннего метастизирования в ЦНС. В настоящее время концепция метастатической природы специфического поражения ЦНС не вызывает сомнений и подтверждается идентичностью хромосомных аберраций в лейкозных клетках костного мозга, периферической крови и спинномозговой жидкости при развившемся нейролейкозе.

Независимо от цитоморфологического варианта острого лейкоза, клиническая картина нейролейкоза весьма разнообразна и складывается из синдромов, отражающих:

1) степень повышения внутричерепного давления;

2) характер и распространенность инфильтративных процессов, вызванных лейкозными клетками (очаговый или диффузный) мозговых оболочек;

3) вовлечение собственно вещества головного и спинного мозга в патологический процесс;

4) поражение гипоталамо-гипофизарной области и турецкого седла (первичного или вторичного характера);

5) вовлечение черепномозговых нервов и крупных нервных стволов в патологический процесс и т. д. Полиморфизм клинико-неврологической и параклинической симптоматики при нейролейкозе свидетельствует о том, что при проведении топической диагностики можно говорить о преобладании того или иного синдрома на данном отрезке времени, так как развившийся нейролейкоз в подавляющем большинстве случаев приобретает рецидивирующее течение. На основании этого, мы выделили следующие основные варианты нейролейкоза у детей:

1. Нейролейкоз с преимущественным повышением внутричерепного давления (гипертензионный синдром) — 26% случаев.

2. Нейролейкоз с преимущественным поражением мозговых оболочек (менингеальный синдром) — 18% случаев.

3. Смешанные варианты нейролейкоза (гипертензионно-менингеально-энцефалический синдром) — 16,2% случаев.

4. Нейролейкоз с преимущественным поражением гипоталамо-гипофизарной области (диэнцефальный синдром) — 9% случаев.

5. Доклинические варианты нейролейкоза (клиническая картина полностью отсутствует, как и неврологическая, отмечается только повышение плеоцитоза спинномозговой жидкости за счет бластных клеток) — 29,8% случаев.

Обращает внимание указание различных авторов на склонность нейролейкоза к рецидивирующему течению, несмотря на инициальное полное купирование клинико-неврологической симптоматики и полную санацию спинномозговой жидкости.

Течение рецидивирующих форм нейролейкоза характеризуется значительным нарастанием клинико-неврологической и параклинической симптоматики. Наблюдавшиеся нами «переходы» гипертензионного синдрома в диэнцефальный при последующих рецидивах, менингеального синдрома в смешанный вариант нейролейкоза с последующим объемным процессом в головном мозге являются подтверждением высказанного нами положения о динамичности клинических вариантов специфического поражения ЦНС. Факт увеличения частоты рецидивирующих форм и числа рецидивов у детей с нейролейкозом, протекавшим на фоне полной костномозговой ремиссии, мы объясняем как увеличением почти в 2 раза длительности заболевания после первого проявления нейролейкоза, так и увеличением общей продолжительности заболевания по сравнению с детьми, у которых нейролейкоз первично сочетался с костномозговым рецидивом.

Таким образом, ведущее значение, по нашему мнению, в формировании рецидивирующего течения нейролейкоза имеет временной фактор, т. е. длительность заболевания после первого проявления нейролейкоза и продолжительность сохраняющего костномозгового благополучия.

В отличие от нейролейкоза, специфическое поражение половых желез (текстикулярный рецидив, специфическое поражение яичников), как правило, развивается на фоне продолжающегося костномозгового благополучия, причем, в отдаленные сроки. К сожалению, ранняя диагностика (доклиническая) этого рецидива представляет большие сложности, так как наиболее информативная цитологическая диагностика — пункция testis в период длительной ремиссии (в отличие от исследования костного мозга и спинномозговой жидкости) — практически не применяется. Ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек подтверждает наличие экстрамедуллярного рецидива лишь в том случае, когда в области малого таза уже пальпируется опухолевое образование.

Вопрос о тактике лечения экстрамедуллярных рецидивов решается строго индивидуально в зависимости от выраженности клинико-параклинических проявлений и состояния костномозгового кроветворения в этот период. При проведении успешного лечения костномозгового, экстрамедуллярного или комбинированного рецидивов возможно достижение повторной полной ремиссии, однако в случаях резистентности к проводимой терапии заболевание переходит в терминальную стадию. В этот период наиболее выражено угнетение нормального кроветворения, подавление защитных сил организма ребенка, что приводит к развитию вторичных инфекционных осложнений. язвенно-некротическим изменениям на фоне септического процесса, усугублению симптомов повышенной кровоточивости. Совокупность этих клинических проявлений и является ведущей причиной смерти детей, больных острым лейкозом.

Частичная ремиссия может характеризоваться гематологическим улучшением, уменьшением бластных клеток в костном мозге, в спиномозговой жидкости при ликвидации клинических признаков нейролейкоза и (или) при подавлении очагов лейкозной инфильтрации в других органах, вне костного мозга.

Рецидив острого лейкоза бывает костномозговым (появление в пунктате более 5% бластных клеток) или внекостномозговым с различной локализацией лейкозной инфильтрации (нейролейкоз, лейкозная инфильтрация селезенки, лимфоузлов, гайморовых пазух, яичек и др.).

Лабораторно-инструментальные данные

Наличие такой клинической симптоматики диктует необходимость проведения комплексного гематологического исследования, а именно:

1. Исследование периферической крови с подсчетом общего количества тромбоцитов.

При остром лейкозе наиболее характерными изменениями бывают снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов, абсолютная нейтропения, тромбоцитопения и наличие бластных клеток вне зависимости от общего количества лейкоцитов, а также ускореннная СОЭ. У многих больных отмечается сочетание некоторых или всех этих признаков. Следует особо подчеркнуть, что наличие небольшого процента бластных клеток в лейкограмме недостаточно для установления диагноза острого лейкоза, а их отсутствие не исключает данный диагноз. Необходимо помнить о значительном увеличении зрелых лимфоцитов при коклюше или инфекционном лимфоцитозе, наличии повышенного содержания «атипичных одноядерных клеток» при инфекционном мононуклеозе. Наличие таких изменений в формуле крови при нормальных цифрах гемоглобина и отсутствии тромбоцитопении требует проведения тщательной дифференциальной диагностики и обязательного исследования костного мозга.

2. Исследование пунктата костного мозга.

Костномозговая пункция проводится из грудины или подвздошной кости. При исследовании обязателен подсчет общего количества миелокариоцитов, что в совокупности со степенью выраженности гиперпластического синдрома и исходным лейкоцитозом позволяет судить об общей массе лейкозных клеток.

Количество бластных клеток в миелограмме может колебаться в широких пределах — от 2 до 100%. Критерием диагноза острого лейкоза является нахождение 10% и более бластных клеток в миелограмме, что соответствует их абсолютному числу порядка 1011 клеток.

Современный анализ миелограммы включает проведение морфологического исследования клеток костного мозга, цитохимических исследований, иммунологического фенотипирования и цитогенетических исследований. Это обязательный набор современных методов исследования лейкозных клеток костного мозга, необходимый для точного установления диагноза острого лейкоза, его варианта и подварианта (морфологическая, цитохимическая и иммунологическая классификация), а также прогностических факторов (цитогенетическое исследование).

3. Исследование костного мозга методом трепанобиопсии.

Гистологическое исследование костного мозга не является решающим в диагностике острого лейкоза, особенно его цитоморфологического варианта.

Однако гистологические данные имеют существенное значение при проведении дифференциальной диагностики острого лейкоза (с цитопенической картиной крови) и острой аплазией кроветворения, миелодиспластическим синдромом, нейробластомой и другими опухолевыми заболеваниями, дающими метастазы в костный мозг. Данный метод исследования полезен и в период индуцированной (медикаментозной) аплазии кроветворения при остром лейкозе, а также в динамике длительной ремиссии при решении вопроса о сроках прекращения поддерживающего лечения.

Таким образом, исследование костного мозга является решающим в постановке диагноза острого лейкоза, определении варианта и субварианта заболевания и установлении факторов, определяющих прогноз болезни. Однако установление диагноза острого лейкоза требует проведения дополнительных исследований, направленных на выявление степени вовлечения различных органов и систем в патологический процесс. К ним относятся следующие методы.

4. Исследование спинномозговой жидкости.

Спинномозговая пункция позволяет выявить поражение центральной нервной системы (нейролейкоз) специфического характера. Первая диагностическая пункция проводится в первые дни индукционной терапии, что крайне важно в плане ранней диагностики нейролейкоза, когда клинико-неврологическая симптоматика может еще отсутствовать. При анализе ликвора в качестве нормы принимаются следующие показатели:

1. Люмбальное давление - 114,8±0,77 мм водн, ст.;

2. Цитоз - 2±0,09 клеток в 1 мм;

3. Общий белок - 14,5±0,6 мг %;

4. Сахар - 60,7±0,8 мг %;

5. Хлориды - 93,6±3,4 мг %;

6. Натрий - 322,0±1,1 мг %;

7. Калий - 10,8±0,1 мг %;

8. Кальций - 5,7±0,1 мг %;

9. Мочевая кислота - 2,3±0,1 мг %.

При увеличении количества «лимфоидных» элементов в ликворе следует проводить дифференциальную диагностику между реактивным плеоцитозом и специфическим поражением ЦНС. Это достигается тщательным морфологическим исследованием клеток ликвора в приготовленных цитологических препаратах, проведением иммунофенотипирования этих клеток и цитогенетическими исследованиями.

5. Рентгенологические исследования имеют важное значение при наличии болевого синдрома в трубчатых костях, суставах, по ходу позвоночного столба. При остром лейкозе у детей изменения в скелете могут быть в виде поперечных полос разрежения в метафизах, деструктивно-очаговых поражений в плоских и трубчатых костях, общего диффузного разрежения костной структуры и периостозов, изменений со стороны надкостницы.

Следует помнить, что данные изменения не являются сугубо специфическими для лейкоза и могут встречаться при различных патологических состояниях опухолевой и неопухолевой природы. Наиболее типичным именно для острого лейкоза является поражение тел позвоночного столба, что проявляется в виде бревиспондилии. Наиболее часто при вовлечении в процесс костной ткани наблюдается поражение тазобедренных суставов, головки и шейки бедренной кости.

6. В комплексе диагностических методов исследования определенное значение придается исследованию иммунологического статуса ребенка как в момент диагностики острого лейкоза, так и в процессе проведения противолейкозной терапии, и во время стойкой ремиссии.

Биохимическое исследование сыворотки крови осуществляется в динамике болезни на фоне проведения активной противолейкозной терапии, что позволяет вносить своевременные коррективы в лечение при развитии таких состояний, как гиперурикемия, токсико-аллергическое поражение печени, почек и т. д.

Исследование свертывающей и противосвертывающей систем крови важно, особенно в период проведения индукционной химиотерапии у больных с нелимфобластными вариантами острого лейкоза, течение которых сопровождается явлениями повышенной кровоточивости. У таких больных на фоне проводимого лечения нередко развитие тромбогеморрагических состояний, ДВС-синдрома, требующих неотложных терапевтических вмешательств.

Методы, направленные на контроль за функциональным состоянием кардио-респираторной системы, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы также применяются в различные периоды острого лейкоза. Однако следует подчеркнуть, что обилие современных инструментально-диагностических методов, которые применяются в онкогематологической практике, требует выбора наиболее значимых и информативных в каждом конкретном случае. Необходим индивидуализированный подход к каждому больному, что во многом определяется квалификацией и опытом лечащего врача.

Дигностика

Спасение от лейкоза - ранняя диагностика. Распознать лейкемию можно по первым симптомам, на которые родители не всегда обращают внимание. Если ребенок стал бледным, слабым, чаще хочет прилечь, необходимо сделать анализ крови.

Во всех случаях заболеваний у детей и при отсутствии должного эффекта от проводимой терапии следует проводить исследование периферической крови в динамике. При необычных реакциях со стороны крови необходима консультация гематолога.

При ОЛЛ в анализах крови общее число лейкоцитов может быть ниже 10х109 /л (у 45-55%), (10-50)х109/л (у 30-35% пациентов) и выше 50 109/л (у 20%). У всех больных выявляется анемия, причем у 75% больных уровень гемоглобина ниже 100 г/л. Происходит и значительное снижение количества тромбоцитов (у 75% пациентов).

Лейкоз, при котором в периферической крови выделяют патологические бластные клетки, называют лейкемическим. А лейкоз (или его фазу) с отсутствием бластных клеток в крови расценивают как алекемический.

Диагноз лейкоза может быть установлен только морфологически – по обнаружению несомненно бластных клеток в костном мозге. Острый лейкоз определяется при наличии более 30% бластных клеток в мазке костного мозга. Форму острого лейкоза устанавливают с помощью гистохимических методов.

Спинномозговая пункция при лейкозе – обязательная диагностическая процедура. Цель этой манипуляции заключается в раннем выявлении, профилактике и оценке эффективности лечения нейролейкоза.

Диагноз основывается на клинико-гематоло-гической картине. Особое значение для диагностики имеет пункция костного мозга, исследование которого необходимо проводить при малейшем подозрении на острый лейкоз до назначения специфической терапии. Помимо морфологического исследования, необходимо проводить цитохимические исследования бластных клеток и имуноцитологическое их типирование.

Лечение

Состоит из следующих этапов.

1. Индукция полной ремиссии с помощью 4— 6 курсов полихимиотерапии по различным программам с ранним началом профилактики специфического поражения ЦНС (нейролейкоз) с помощью интратекального введения метотрексата или метотрексата в комбинации с цитозаром (для больных группы повышенного риска).

2. Консолидация ремиссии (закрепление). Наступление полной ремиссии обязательно должно подтверждаться контрольным исследованием костного мозга. Для уменьшения числа оставшейся популяции лейкозных клеток проводится закрепляющий курс полихимиотерапии. В этот период дополнительно эндолюмбально вводят цитостатические препараты.

3. Поддерживающее лечение последовательным (каждые 1,5—2 мес) чередованием 6-меркаптопурина и метотрексата с применением циклофосфана 1 раз в 7— 10 дней. Больным, относящимся к группе повышенного риска, в начальном периоде поддерживающего лечения проводится дистанционная гамма-терапия области головного мозга.

4. Реиндукция ремиссии: проведение 1 раз в 2—2,5 мес курса полихимиотерапии (как в период индукции ремиссии) или 5—7-дневного курса аспараги-назы. Возможно чередование такого курсового реин-дукционного лечения. В этот период осуществляется весь комплекс гематологического обследования с продолжением химиопрофилактики нейролейкоза. При нелимфобластных лейкозах положительный эффект оказывает комбинация цитозара с рубомицином по программам 7+5 или 5+3. Эффективность терапии улучшается при использовании различных видов иммунокорригирующей терапии в период проведения поддерживающего и реиндукционного лечения.

При остром лейкозе показана срочная госпитализация. В отдельных случаях при точном диагнозе возможно цитостатическое лечение в амбулаторных условиях. В лечении ОЛЛ используются комбинации химиопрепаратов. Лечение обычно разбивается на 3 фазы. В первой фазе проводится индукционная терапия, в конце которой более чем у 90% больных мазки костного мозга соответствуют ремиссии. Вторая фаза лечения - это консолидация, которая заключается во введении химиопрепаратов и иногда облучении черепа для удаления лимфобластов, которые могут находиться в менингеальных оболочках центральной нервной системы. Третья фаза - поддерживающая терапия.

Особенность лечения заключается в том, что оно проводится длительное время. Поэтому интенсивный курс длится 8-9 месяцев, затем следует облучение головного мозга и после этого еще 2 года пациент принимает поддерживающую терапию уже дома. Именно такое лечение позволяет успешно преодолевать болезнь.

Лечение детей с лейкемией - кропотливый труд врачей и родителей.

Сегодня детские онкогематологи используют передовые методики и последние разработки в лечении лейкозов. Однако еще довольно редко проводится трансплантация костного мозга.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА.

С 1990 года применяют современные терапевтические протоколы лечения острого лимфобластного лейкоза у детей ОЛЛ-БФМ-90 разработанные немецкими коллегами (1988, 1990, 1992 гг.). По протоколам среди детей, больных ОЛЛ, выделяют три группы риска:

1. Группа стандартного риска - дети от 1 года до 6 лет. Количество бластов на 8 день терапии в периферической крови не превышает 1000 в 1 мкл. (после 7-дневного приема преднизалона); отсутствует пре-Т иммунофенотип лейкоза (если у пациента не проводилось иммуноспецифическое исследование бластов, но имеется медиастенальная опухоль, то пациент в любом случае из стандартной группы риска); не имеется первичного поражения ЦНС; установлена полная ремиссия на 33 -й день лечения;

2. Группа среднего риска - дети до 1 года и старше 6 лет, количество бластов в периферической крови на 8-й день, после 7-дневной преднизолоновой профазы, не превышает 1000 в 1 мкл; полная ремиссия на 33-й день лечения;

3. Группа высокого риска - отсутствие полной ремиссии на 33-й день лечений.

Между 65 и 70 днем повторная контрольная костномозговая пункция для подтверждения ремиссии, если на 33 день в костном мозге 5% и более бластов

(в гемограмме не более 20 х 109 /л лейкоцитов).

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ.

Противолейкозные препараты.

1 Антиметаболиты - нарушают синтез предшественников нуклеиновых кислот, путем конкуренции с последними в лейкозной клетке.

Метотрексат - антогонист фолиевой кислоты (эффект в стадии разгара и в качестве поддерживающей терапии, действует на S фазу).

Ланвис (Tioguaninum) ( Glaxo Wellcome) - 1 табл. содержит 40 мг тиогуанина : 25 табл. в упаковке. Тиогуанин является сульфгидрильным аналогом гуанина и проявляет свойства пуринового антиметаболита. Являясь структурными аналогами пуриновых нуклеотидов, метаболиты тиогуонина включаются в пуриновый обмен и ингибируют синтез нуклеиновых кислот в опухолевых клетках.

6-Меркаптопурин (пуринетол) - антогонист пурина, вмешивается в обмен нуклеиновых кислот, действует на S фазу.

Цитозар (цитозинарабинозид) - систематический аналог пиримидина, препятствует превращению цитидина в диоксицитидин (на S фазу лейк. клетки).

2 Алкилирующие соединения - подавляют синтез ДНК и в меньшей степени РНК в лейкозной клетке.

Циклофосфан, обладающий цито