



**Тема :Лейкозы у детей : Острый лимфобластный лейкоз ,миелолейкоз .Группы риска . Основные клинические синдромы . Критерии диагностики
Лабораторная диагностика : Анализ периферической крови ,миелограмма ,цитохимические исследования ,определение мембранных маркеров .Дифференциальная диагностика .Современные программы химиотерапии.Прогноз.Диспансерное наблюдение**

Выполнила : Маркабаева А .М

Проверила :Калымжанова С.К

Лейкозы (лейкемии) – это системное прогрессирующее разрастание незрелой опухолевой ткани в органах кроветворения, исходящее из родоначальных (стволовых) клеток кроветворения с первичным поражением костного мозга и с быстрой гематогенной диссеминацией в другие органы и ткани, вследствие чего заболевание приобретает системный характер.

В основе лейкозов лежит неконтролируемая (безграничная) пролиферация клеток с нарушением способности их к дифференцировке и созреванию.

Лимфомы – регионарные опухолевые заболевания кроветворной и/или лимфоидной ткани.

Этиология лейкозов - точно не установлена.

Об опухолевой природе лейкозов свидетельствует наличие общих закономерностей, объединяющих лейкозы и опухоли:

- нарушение способности клеток к дифференцировке;
- морфологическая и метаболическая дисплазия клеток;
- общие этиологические факторы, способствующие развитию лейкозов и опухолей

Мутационно-клоновая теория происхождения лейкозов

лейкозогенный фактор
(ионизирующая радиация, химическое вещество, вирус и др.)



мутация

(повреждение ДНК, нарушение генетического кода) одной из клеток-предшественников гемопоэза



нарушается информация деления и дифференцировки клеток



выход клеток из-под контроля регулирующих систем организма



безудержное размножение определенной разновидности клеток.

Патогенез лейкозов.

Наряду с костным мозгом наиболее часто наблюдается поражение

- селезенки,
- лимфатических узлов,
- лимфатических образований (Пейеровы бляшки, солитарные лимфоидные фолликулы) по ходу желудочно-кишечного тракта,
- печени
- и других органов.

Эти лейкозные разрастания называют
лейкемический инфильтрат

Классификация лейкозов.

По патогенетическому принципу,

(исходя из особенностей морфологической характеристики лейкозных клеток)

лейкозы подразделяют:

1. Острые - опухоли с полной остановкой дифференцировки родоначальных кроветворных клеток на каком-то уровне созревания - субстрат опухоли бластные клетки

2. Хронические - опухоли с частичной задержкой созревания клеток и накоплением клеток определенной степени зрелости - субстратом опухоли являются созревающие и зрелые клетки

Классификация лейкозов.

По гисто- (цито-) генезу, характеру и направлению дифференцировки разрастающихся клеток:

Среди острых лейкозов выделяют:

- недифференцированный;
- миелобластный;
- лимфобластный;
- монобластный (миеломонобластный);
- эритробластный;
- мегакариобластный.

Среди хронических лейкозов

Лейкозы миелоцитарного происхождения:

- хронический миелоидный лейкоз;
- эритремия;
- истинная полицитемия Вакеза-Ослера и др.

Лейкозы лимфоцитарного происхождения:

- хронический лимфоидный лейкоз;
- лимфоматоз кожи (болезнь Сезари);
- парапротеинемические лейкозы (миеломная болезнь, первичная макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей Франклина).

Лейкозы моноцитарного происхождения:

- хронический моноцитарный лейкоз;
- гистиоцитозы.

Острый лимфобластный лейкоз



- Острый лимфобластный лейкоз – это злокачественное заболевание системы кроветворения, состоящее в появлении опухолевого клона из клеток линий лимфоидной дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов, и в своем естественном течении неизбежно приводящее к фатальному исходу

Классификация:



- Морфологическая классификация ОЛЛ (FAB-классификация) [1,2,3]:
- **L1 – микролимфобластный вариант**, характеризующийся маленьким размером лимфобластов; чаще правильной формой ядра (иногда оно может быть расщеплено) с мелкими, плохо визуализируемыми нуклеолами или без них 3 вообще; высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (не более 20-25% ОЛЛ).
- **L2 – наиболее вариабелен**. Чаще лимфобласты имеют большой диаметр; их ядро неправильной формы (может быть расщеплено); нуклеолы (как правило, более одной) хорошо видны в световом микроскопе; цитоплазма бледной окраски, в умеренном количестве (около 70% случаев среди всех форм ОЛЛ).
- **L3 – менее 5% случаев ОЛЛ**. Лимфобласты крупные, напоминают таковые при лимфоме Беркита; их ядра правильной формы (в виде круга или овала); большая отчётливая нуклеола (одна или более); выражены базофилия и вакуолизация цитоплазмы,

Диагностические критерии

- **Жалобы и анамнез:** на слабость, недомогание, повышение температуры тела, боли в костях и/или суставах, бледность, кровоточивость слизистых полости рта, носа, другие виды кровотечений, увеличение периферических лимфатических узлов, увеличение размеров живота, боли в животе, затруднённое носовое дыхание, одышку. При нейрорлейкозе – головные боли, рвота, судороги. При орхите – одно- или двухстороннее увеличение яичек, безболезненное. [1]
Физикальное обследование: Осмотр больного: оценка выраженности анемического, геморрагического, гиперпластического синдромов, инфекционного статуса, неврологического статуса.

Клиническая симптоматика развёрнутой стадии ОЛЛ складывается из пяти основных синдромов



- **гиперпластического** (умеренное и безболезненное увеличение лимфоузлов, печени и селезёнки (30-50%). У ¼ больных наблюдается увеличение миндалин, аденоидов, внутрибрюшных лимфоузлов и лимфоузлов средостения с симптомами сдавления. В 5-30% случаев первичного ОЛЛ имеется инициальное увеличение яичек у мальчиков, в частности. Появляются кожные лейкозные инфильтраты (лейкемиды) в виде красновато-синеватых бляшек. Возможно значительное увеличение почек в результате лейкомической инфильтрации, реже инфильтрация миокарда и выпотной перикардит при обструкции путей лимфооттока между эндокардом и эпикардом. Увеличение тимуса или лимфоузлов средостения характерно для Т-клеточного ОЛЛ, возможна лейкомическая инфильтрация лёгочной ткани или кровоизлияния в неё);
- **геморрагического** (от мелкоточечных и мелкопятнистых одиночных высыпаний на коже и слизистых оболочках до обширных кровоизлияний и профузных кровотечений – носовых, маточных, желудочно-кишечных, почечных и других, вплоть до острых расстройств мозгового кровообращения);
- **анемического** (слабость, вялость, головные боли, бледность кожных покровов, снижение аппетита);
- **интоксикационного**;
- **инфекционных осложнений** (наблюдаются у 80-85% больных ОЛ. Инфекционные осложнения бактериального происхождения составляют (70- 80%) (включая пневмонии, сепсис, гнойные процессы), тяжёлые инфекционные осложнения вирусного (4-12%) и грибкового генеза (18-20%). Лихорадка связана с наличием инфекции, у детей с глубокой нейтропенией).
- **Болевой синдром** (оссалгии и артралгии, боли в животе). Лейкемическая инфильтрация надкостницы и суставной капсулы, инфаркты костей и опухолевое увеличение объёма костного мозга приводят к появлению болей.

Клиника острых лейкозов

Геморрагический синдром





Лабораторные исследования:

□ ОАК – анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. Количество лейкоцитов может быть повышенным, сниженным или в норме. В лейкоцитарной формуле - лимфоцитоз, бласты (бластные клетки обнаруживаются не всегда). Между 5 бластными клетками и зрелыми гранулоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кроветворении – лейкемическое зияние.

Отмечается гипорегенераторная нормохромная анемия и тромбоцитопения;

▮ В миелограмме характерно угнетение эритро- и тромбоцитопоэза и более 25% бластных элементов .

▮ Цитохимические исследования полезны для дифференциальной диагностики ОЛЛ



При установлении диагноза ОЛ с помощью морфоцитохимического исследования образец костного мозга исследуется на: иммунофенотипирование – методом проточной цитометрии, необходимо для диагностики различных вариантов ОЛЛ, подтверждения рецидива ОЛЛ.

антигены, специфичные для В-лимфобластов – CD10+, CD19+, CD79a+, cCD22+, sCD22+, CD24+, PAX+, TdT+, возможна экспрессия CD34+, CD20+;

антигены, специфичные для Т-лимфобластов – CD1a+, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+, CD34+.

цитогенетическое исследование метафаз в лейкемических клетках – необходимо для выявления случайных транслокаций. Особенно значимыми при ОЛЛ являются транслокации t(9;22), t(4;11), t(12;22).

молекулярный анализ методом флюоресцентной метки in situ (FISH) на наличие BCR/ABL, MLL-gen, TEL-AML1. 10 Молекулярно-генетическое исследование: при остром лимфобластном лейкозе возможно обнаружение следующих, характерных генетических нарушений: гиперплоидия – 47 – 65 хромосом без структурных аномалий; гипоплоидия – менее 46 хромосом; транслокация t(9;22) (q34;q11.2) – ген BCR/ABL1; транслокация t(v;11q23) – реаранжировка гена MLL; транслокация t(12;22) (p13;q22) – ген TEL-AML1; транслокация t(1;19) (q23;p13.3) – ген E2A-PBX1; транслокация t(5;14) (q31; q32) – ген IL3-IGH. молекулярный анализ на

Минимальную Резидуальную Болезнь



- цитохимические исследования бластных клеток – для выявления специфических для различных бластов ферментов. При ОЛЛ определяется положительная ШИК-реакция на гликоген, отрицательная реакция на липиды, пероксидазу, хлорацетат эстеразу [2].

Цитохимические критерии ОЛЛ



Миелопероксидаза (МП)	Отрицательная
Судан черный (липиды)	Отрицательная
PAS реакция (реакция на гликозаминогликаны с реактивом Шиффа)	Положительная, крупногранулярная
α -нафтилэстераза	Отрицательная
Хлорацетатэстераза	Отрицательная



- **Исследование ликвора** – первая люмбальная пункция перед началом циторедуктивной профазы должна проводиться только опытным врачом под общим наркозом с целью снижения риска травматичности и механического заноса бластных клеток периферической крови в ЦНС. При проведении люмбальной пункции оценивается степень давления спинномозговой жидкости, прозрачность и цвет ликвора. Проводится биохимическое исследование ликвора на количества белка, сахара и хлоридов. Морфологическое исследование ликвора включает оценку клеточности ликвора (в норме ликвор клеток не содержит), определение всех типов имеющихся клеток. При подозрении на поражение ЦНС обязательным условием является приготовление цитопрепарата на цитоцентрифуге [



- Инструментальные исследования: **1) ЭКГ** – диагностика нарушений сердечной деятельности при поражении сердца лейкоэмической инфильтрацией и при терапии антрациклинами; **2) УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространств** – для выявления органомегалии, наличие опухолевидного образования, увеличение внутрибрюшных лимфоузлов, структурных изменений в органах, наличие свободной жидкости; **3) Рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях** (прямой и правой боковой) – для верификации диагноза (увеличение средостения, выпотной плеврит, инфильтраты в лёгких).

Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований



1. Острый миелобластный лейкоз

- Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации
- Цитохимическое исследование бластных клеток При ОЛЛ реакция на миелопероксидазу отрицательная в 100%
- Иммунофенотипирование бластных клеток Экспрессия антигенов, характерных для

2. Миелодиспластический синдром

- Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации
- Исследование миелограммы При ОЛЛ трансформация костного мозга на $\geq 25\%$ бластными клетками.
- При МДС дисплазия ростков кроветворения, бласты $\geq 25\%$

3. Приобретенная апластическая анемия

- Анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации
- Исследование миелограммы При ОЛЛ костный мозг клеточный, мономорфный, бластная метаплазия. При ПАА костный мозг малоклеточный, ростки кроветворения угнетены, но костный мозг полиморфный, бластные клетки $< 5\%$

Лимфома Ходжкина



- Лимфопролиферативный синдром
- Пальпация лимфоузлов При лимфоме Ходжкина увеличенные лимфоузлы представляют собой конгломерат из спаянных между собой и с окружающими тканями лимфоузлов
- Исследование миелограммы При ОЛЛ трансформация костного мозга на $\geq 25\%$ бластными клетками.
- При лимфоме Ходжкина костный мозг полиморфный. Биопсия лимфоузла обнаруживаются гигантские клетки Березовского-Штернберга-Рид

Инфекционный мононуклеоз

Лимфопролиферативный синдром, лимфоцитоз, моноцитоз
Исследование миелограммы. ИФА и ПЦР на вирус Эбштейн-Барра При ОЛЛ трансформация костного мозга на $\geq 25\%$ бластными клетками.
При инфекционном мононуклеозе позитивные IgM, IgG, DNA-EBV



- **Стратификация по группам риска: в рамках MLL-Baby выделяются 2 группы риска:**
- **Группа высокого риска (HRG):** все пациенты с $t(4;11)(q21;23)$ и/или аббербатным клоном MLL/AF-4; все пациенты не достигшие клинико-гематологической ремиссии к 36 дню терапии; отсутствие молекулярной ремиссии не является основанием для перевода в группу высокого риска.
- **Группа промежуточного риска (MRG):** все пациенты, включая больных с любыми 11q23 аномалиями и MLL-перестройками, кроме $t(4;11)(q21;23)$ или MLL/AF-4, достигшие клинико-гематологической ремиссии к 36 или 43 (при наличии гипорегенераторной картины в КМ на 36 день) дню. Расчет доз химиопрепаратов и дексаметазона проводится с коррекцией в соответствии с возрастом пациента на момент проведения каждого этапа лечения.

Курс	Препараты
Курс I: Индукция (4 нед)	Циклофосфамид 1200 мг/м ² в/в, 1-й день
	Даунорубомицин 45 мг/м ² в/в, 1, 2, 3-й дни
	Винкристин 1,5 мг/м ² в/в, 1, 8, 15, 22-й дни
	Преднизолон 60 мг/м ² внутрь, 1–21-й дни
	L-аспарагиназа 6000 ЕД/м ² подкожно, 5, 8, 11, 15, 18, 22-й дни
Курс II: Ранняя интенсификация (4 нед, повторить 1 раз)	Метотрексат 0,2 мг/кг эндолумбально, 1-й день
	Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в, 1-й день
	6-меркаптопурин 60 мг/м ² внутрь, 1–14-й день
	Цитарабин 75 мг/м ² подкожно, 1–4-й, 8–11-й дни
	Винкристин 1,5 мг/м ² , в/в, 15, 22-й дни
	L-аспарагиназа 6000 ЕД/м ² подкожно, 15, 18, 22, 25-й дни
Курс III: Профилактика нейролейкемии и межкурсовая поддерживающая терапия (12 нед)	Облучение головы 24 Гр, 1–12-й дни
	Метотрексат 0,2 мг/кг эндолумбально, 1, 8, 15, 22, 29-й дни
	6-меркаптопурин 60 мг/м ² внутрь, 1–70-й день
	Метотрексат 20 мг/м ² внутрь, 36, 43, 50, 57, 64-й дни
Курс IV: Поздняя интенсификация (8 нед)	Доксорубомицин 30 мг/м ² в/в, 1, 8, 15-й дни
	Винкристин 1,5 мг/м ² в/в, 1, 8, 15-й дни
	Дексаметазон 10 мг/м ² внутрь 1–14-й дни
	Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в, 29-й день
	6-тиогуанин 60 мг/м ² внутрь, 29–42-й дни
	Цитарабин 75 мг/м ² подкожно, 29–32-ый, 36–39-й дни
Курс V: Длительная поддерживающая терапия (до 24 мес от момента установления диагноза и начала лечения)	Винкристин 1,5 мг/м ² в/в, 1-й день каждой 4-й недели
	Преднизолон 60 мг/м ² внутрь, 1–5-й дни каждой 4-й недели
	6-меркаптопурин 60 мг/м ² внутрь, 1–28-й дни
	Метотрексат 20 мг/м ² внутрь, 1, 8, 15, 22-й дни

В качестве примера приводим программу GALGB (США), рассчитанную на терапию без учета иммунофенотипа лимфобластных клеток и групп риска, хотя «золотым стандартом» лечения больных ОЛЛ являются программы немецких гематологов BFM, учитывающие эти обстоятельства. Этим программам немецких гематологов нашей страны.

Прогностические факторы, влияющие на исход терапии ОЛЛ у детей
(Чернов В.М., 2004)

Таблица 205

Фактор риска	Благоприятный	Неблагоприятный
Возраст	Старше 1 года и младше 9 лет	Первый год жизни и старше 9 лет
Пол	Женский	Мужской
Лейкоцитоз при диагностике ОЛЛ	Менее 50 тыс. в 1 мкл	Более или равно 50 тыс. в 1 мкл
ДНК-индекс*	Больше 1,16	Меньше или равно 1,16
Количество хромосом в бластах	Более 50	Меньше 45, особенно 24–38
Ответ на 8-й день лечения	Нет бластов в крови	Есть бласты в крови
ЦНС-статус	ЦНС1*	ЦНС2** или ЦНС3***
Цитогенетика	Трисомии 4 и 10	t(4;11), t(9;22), t(1;19)
Молекулярная генетика	TEL/AML1 – результат транслокации (t) t(12;21)	Реарранжировка MLL
Имунофенотип	В-предшественники	Т-клеточный

Примечания: ЦНС – центральная нервная система; * – особенно количество ДНК в лейкоцитах; ** – особенно количество ДНК в лейкоцитах; *** – особенно количество ДНК в лейкоцитах

Диспансерное наблюдение



- Осуществляется гематологом специализированного центра и участковым педиатром .Учитывая ,что больной практически все время получает цитостатическую терапию ,необходимо не реже 1 раза в 2 нед делать анализ крови . Дают медикаменты , способствующие увеличению количество лейкоцитов (экстракт элеутерококка по 1 кап на год 2 раза в день ,дибазол,пентоксил) и лишь при увеличении числа лейкоцитов возобновляют цитостатическую терапию .Миелограмму делают перед и после каждого курса реиндукции ,которые проводят в стационаре . Нежелательно изменение климатических условий.Ребенка освобождают от профилактических прививок ,занятий физкультурой .Его необходимо оберегать от физических нагрузок ,психических травм , охлаждения.

Острый миелобластный лейкоз –



- это клональное злокачественное новообразование, в основе которого лежит дефект, стволовых клеток различного уровня, либо поражение клеток-предшественников.



- Жалобы на слабость, недомогание в течение нескольких месяцев, повышение температуры тела, боли в костях и/или суставах, бледность, кровоточивость слизистых полости рта, носа, другие виды кровотечений, увеличение периферических лимфатических узлов, увеличение размеров живота, боли в животе, затруднённое носовое дыхание, одышку. При нейрорлейкозе – головные боли, рвота, судороги. При орхите – одно- или двухстороннее увеличение яичек, безболезненное. Клиническая симптоматика развёрнутой стадии ОМЛ складывается из пяти основных синдромов:
 - гиперпластического;
 - геморрагического;
 - анемического;
 - интоксикационного;
 - инфекционных осложнений.



Гиперпластический синдром связан с распространением бластных клеток в лимфатические узлы и паренхиматозные органы и проявляется умеренным и безболезненным увеличением лимфоузлов, печени и селезёнки (30-50%). У $\frac{1}{4}$ больных наблюдается увеличение миндалин, аденоидов, внутрибрюшных лимфоузлов и лимфоузлов средостения с симптомами сдавления. Появляются 4 кожные лейкозные инфильтраты (лейкемиды) в виде красновато-синеватых бляшек. Известны случаи значительного увеличения почек в результате лейкемической инфильтрации, при этом клинические симптомы поражения почек могут отсутствовать. Редким осложнением является инфильтрация миокарда и выпотной перикардит при обструкции путей лимфооттока между эндокардом и эпикардом. Нарушения со стороны дыхательной системы могут быть связаны с увеличенным тимусом или лимфоузлами средостения, лейкемической инфильтрацией лёгочной ткани или кровоизлияниями в неё. Иногда сложно дифференцировать эти осложнения с инфекционным процессом.



- **Геморрагический синдром** связан как с тромбоцитопенией, так и с внутрисосудистым тромбозом (особенно при гиперлейкоцитозе) и наблюдается у 50-60% больных. Геморрагические проявления весьма вариабельны: от мелкоточечных и мелкопятнистых одиночных высыпаний на коже и слизистых оболочках до обширных кровоизлияний и профузных кровотечений – носовых, маточных, желудочно-кишечных, почечных и др. Кровоизлияния очень часто сопровождаются неврологическими нарушениями, острыми расстройствами мозгового кровообращения.
- Для интоксикационного и анемического синдромов характерны слабость, вялость, головные боли, бледность кожных покровов, снижение аппетита.



- **Инфекционные процессы, наблюдаемые у 80-85% больных ОЛ,** являются грозным, трудно купируемым осложнением. Наиболее многочисленна группа инфекционных осложнений бактериального происхождения (70-80%), включая пневмонии, сепсис, гнойные процессы. Тяжёлые инфекционные осложнения вирусного и грибкового генеза наблюдаются реже: соответственно у 4-12 и 18-20% больных. В последнее время уменьшилась роль стафилококковой инфекции и возросло значение грамотрицательной флоры. Грибковые инфекции обнаруживают тенденцию к увеличению. Вирусные инфекции стали протекать тяжелее, участились случаи цитомегаловирусной инфекции, герпеса. Лихорадка обычно связана с наличием инфекции, особенно у детей с глубокой нейтропенией (менее 500/мкл). Частым симптомом при ОЛ являются оссалгии и артралгии. Лейкемическая инфильтрация надкостницы и суставной капсулы, инфаркты костей и опухолевое увеличение объёма костного мозга приводят к появлению болей. Боли и отёки суставов могут быть приняты за симптомы ревматоидного артрита или других заболеваний



- **Лабораторные исследования:**
- ОАК – в периферическом анализе крови могут отмечаться анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. В лейкоцитарной формуле - лимфоцитоз, бласты. Между бластными клетками и зрелыми гранулоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кроветворении – лейкемическое зияние. Как правило, отмечается гипорегенераторная нормохромная анемия и тромбоцитопения; 5
- **биохимический анализ крови** - увеличение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, гиперкалийемия, гипопротеинемия. При наличии септических очагов может наблюдаться повышение уровня С-реактивного белка;
- **коагулограмма** – гипокоагуляция за счет первой фазы гемостаза, обусловленная тромбоцитопенией.



- Инструментальные исследования:
- **УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства** – для оценки размеров инфильтрированных паренхиматозных органов, увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие свободной жидкости в брюшной полости;
- **УЗИ увеличенных лимфоузлов** – для оценки количества, структуры и размеров лимфоузлов. **УЗИ яичек, мошонки** – для оценки размеров, структуры яичек, наличие жидкости в мошонке;
- **рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях** – для выявления выпотного плеврита, инфильтрации в лёгком, тумора средостения), оптимально – компьютерная томография грудной клетки; **КТ брюшной полости** – позволяет оценить размеры, структуру инфильтрированных паренхиматозных органов, увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие образований и свободной жидкости в брюшной полости;



- цитологическое исследование миелограммы – обнаруживается гиперклеточный костный мозг, с суженными ростками нормального кроветворения и инфильтрацией бластными клетками от 25% до тотального замещения костного мозга опухолью. Морфологическое сходство злокачественных лимфобластов и нормальных клеток-предшественников требует определения процентного соотношения лимфобластов в мазках костного мозга;
- **цитохимическое исследование бластных клеток:**

Миелопероксидаза (МП)	положит
Судан черный (липиды)	Отрицательная
PAS реакция (реакция на гликозаминогликаны с реактивом Шиффа)	положительная, крупно-гранулярная
α -нафтилэстераза	Отрицательная
Хлорацетатэстераза	Отрицательная



- иммунофенотипирование бластных клеток – для определения клеточной принадлежности бластной популяции и прогноз заболевания (важно для выбора терапии). Использование панели моноклональных антител к кластерам дифференцировки и определение процентного соотношения их экспрессии в бластной популяции позволяет указать к какой (Т- или В-) линии относится лейкоэмический клон у данного больного;
- ликворограмма – перед началом циторедуктивной профазы, при проведении люмбальной пункции оценивается степень давления спинномозговой жидкости, прозрачность и цвет ликвора. Проводится биохимическое исследование ликвора на количества белка, сахара и хлоридов. Морфологическое исследование ликвора включает оценку клеточности ликвора (в норме ликвор клеток не содержит), определение всех типов имеющихся клеток. При подозрении на поражение ЦНС обязательным условием является приготовление цитопрепарата на цитоцентрифуге;



- **Критерии диагноза острого миелолейкоза по ВОЗ**
- **в крови и/или костном мозге более 20% лейкозных миелобластов, наличие генетических аномалий — $t(8;21)$, $inv(16)$ и $t(15;17)$ диагноз не зависит от числа бластов**

Группы риска рецидивов острых лейкозов

- 1. Группа стандартного риска** - 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** - 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 лечения.

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 20×10^9 /л лейкоцитов).



Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований



1. Острый миелобластный лейкоз

- Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации
- Цитохимическое исследование бластных клеток При ОЛЛ реакция на миелопероксидазу положительная в 100%
- Иммунофенотипирование бластных клеток Экспрессия антигенов, характерных для

2. Миелодиспластический синдром

- Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации
- Исследование миелограммы При ОЛЛ трансформация костного мозга на $\geq 20\%$ бластными клетками.
- При МДС дисплазия ростков кроветворения, бласты $< 20\%$

3. Приобретенная апластическая анемия

- Анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации
- Исследование миелограммы При ОЛЛ костный мозг клеточный, мономорфный, бластная метаплазия. При ПАА костный мозг малоклеточный, ростки кроветворения угнетены, но костный мозг полиморфный, бластные клетки $< 5\%$



- Протокол индукции АДхЕдлится 8 дней и включает:
- цитарабин 100 мг/м² /день в виде длительной 48-часовой инфузии (с 1-го до 3-го дня);
- цитарабин 100 мг/м² каждые 12 часов в виде 30-минутной инфузии – всего 12 раз (с 3-го по 8-ой дни);
- этопозид 150 мг/м² /день в виде 1 часовой инфузии (в 6-ой, 7-ой и 8-ой дни);



- Протокол 2-й индукции – НАМ (для группы высокого риска и с транслокацией (8;21): протокол консолидации начинается с 21-го дня от начала терапии. Протокол НАМ длится 4 дня и включает: цитарабин 3 г/м² каждые 12 часов в виде 3-часовой инфузии – всего 6 раз (с 1-го по 3-ий дни); митоксантрон 10 мг/м² /день в виде 30-минутной инфузии (в 3-ий и 4-ый дни); интратекально в 1-ый день: цитарабин в



- Протокол AI/2-CDA (для пациентов группы высокого риска): протокол начинается через 4 недели после протокола HAM, в анализе крови – гранулоцитов > 1000/мкл, тромбоцитов > 80000/мкл:
 - цитарабин 500 мг/м² /день с 1-го по 4-й дни (96 часов); 2-CDA 6 мг/м² , в 1-ый и 3-ий дни, в виде 30-минутной инфузии;
 - идарубицин 7 мг/м² , в 3-ий и 5-ый дни, в виде 1 часовой инфузии;
 - интратекально в 1-ый, 6-ой дни: цитарабин, метотрексат, преднизолон по возрастной дозировке (в схеме прилагается). Примечание*: при ЦНС цитатабин, без введения метотрексат и преднизолона.



- Протокол консолидации hAM: начинается через 4 недели после AI/AI/2- CDA, в анализе крови: гранулоцитов $> 1000/\text{мкл}$, тромбоцитов $> 80000/\text{мкл}$.
 - цитарабин $1 \text{ г}/\text{м}^2$ каждые 12 часов в виде 3-часовой инфузии – всего 6 раз (с 1- го по 3-ий дни);
 - митоксантрон $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ /день в виде 30-минутной инфузии (в 3-ий и 4-ый дни);
 - интратекально в 1-ый день: цитарабин в возрастной дозировке: 3 лет 40мг .