

Кубанская государственная медицинская
академия

Острые лейкозы у детей

*Заведующая кафедрой детских болезней
Соболева Наталья Геннадьевна*

Острый лейкоз - злокачественная опухоль, гемобластоз. Субстратом этой опухоли являются клетки кроветворной системы, а первичная локализация процесса - костный мозг.



Этиология и патогенез

- Возникновение лейкемического процесса связывают с ионизирующим излучением, различными внешними химическими факторами (в т.ч. и с рядом лекарственных средств), с онкогенными вирусами, которые как бы встраиваются в кариотип кроветворной клетки, вызывая ее мутацию. Указывают и на роль таких химических соединений, как половые гормоны, желчные кислоты, холестерин, продукты метаболизма триптофана и т.д. онкологические гены, аналогичные ретровирусам, передают вертикально в антенатальный период, вызывая образование мутантных трансформированных клеток.
- Генетические факторы имеют несомненное значение как причины острого лейкоза. На это указывает высокая вероятность заболевания у идентичного близнеца больного лейкозом ребенка , у детей с синдромом Дауна , анемией Фанкони , синдромом Луи-Бара , синдромом Блума , случаи семейного и врожденного лейкоза. Часты и хромосомные аномалии , обнаруживаемые во многих случаях острого лейкоза , особенно анеплоидия , а основном гиперплоидного характера .

Классификация

- Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) , подразделяют согласно 3 типам на L-1,L-2 и L-3 :
- L-1 лимфобласты небольших размеров с гомогенным ядерным хроматином
- L-2 большие лимфобласты , гетерогенные по размерам , с неправильной мембраной ядра .
- L-3 –большие лимфобласты с выраженной базофилией цитоплазмы и с характерной ее вакуолизацией , размеры бластов не варьирует.

Выделяют следующие иммунологические субварианты ОЛЛ :

- В-линейные : про-В , пре-пре-В («общий»), пре-В и «зрелый» В и Т-линейные ОЛЛ

Другим вариантом острого лейкоза является острый нелимфобластный лейкоз – ОнЛЛ , наблюдающийся в 15-20 % случаев . Субвариантами ОнЛЛ (согласно FAB – классификации) являются :

М1- миелобластный с отсутствием созревания бластов (низкодифференцированный)

М2- миелобластный с отсутствием созревания бластов (высокодифференцированный).

М3- промиелоцитарный

М4- миеломонобластный

М5- монобластный

М6- эритромиелоз

М7- мегакариобластный

Клиника острого лейкоза

- Анемический синдром характеризуется восковидной бледностью кожи , появлением «шума волчка» при аускультации сердца.
- Синдром интоксикации проявляется комплексом астеновегетативных нарушений, слабостью серо-желтушным , землисто-зеленоватым оттенком кожи , температурными реакциями чаще в виде субфебрилитета.
- Пролиферативный синдром особенно характерен для ОЛЛ. Отмечается увеличение лимфоузлов , как периферических , так и медиастинальных , брюшных лимфоузлов ; гепатоспленомегалия . Симметричное увеличение слюнных желез и слезных определяется как синдром Микулича. Вид ребенка при этом характерен – одутловатое лицо , периорбитальный отек , слезотечение. На коже и слизистых можно обнаружить «лейкемиды» - внешние проявления лейкемической инфильтрации. Характерны гингивиты , стоматиты , ангина, часто некротическое.

- Костно-суставный синдром характеризуется болями в костях и суставах , которые бывают очень интенсивными. Таким детям довольно часто ставится преждевременный диагноз ревматического заболевания.
- Гемморрагический синдром – наиболее яркое , характерное проявление острого лейкоза. При миелоидных формах он возникает раньше и более выражен , чем при ОЛЛ. У детей отмечаются носовые , желудочно-кишечные , почечные кровотечения , кровоизлияния в кожу, экхимозы и петехии. Возможны кровоизлияния в мозг с появлением общемозговой и очаговой симптоматики.

Выделяют и синдромы висцеральных поражений (печени , легких ,сердца и др.)

- **Нейролейкоз –неврологическая симптоматика – весьма разнообразна : менингеальный симптомокомплекс (головные боли, рвота;) вследствие внутричерепной гипертензии ; очаговая симптоматика в виде развития параличей и парезов , нарушений черепно-мозговой иннервации , диэнцефальный синдром , проявляющийся резким увеличением массы тела, булимией, жаждой ,возможен радикулярный симптомокомплекс .**



Диагностика острого лейкоза

- Диагноз острого лейкоза ставится на основании исследований периферической крови и миелограммы, материал для которой обычно берется из гребня подвздошной кости. В анализах периферической крови основными признаками являются :
 - 1. Обнаружение бластных клеток в различном количестве. У части детей с острым лейкозом (около 10%) бласты в периферической крови не обнаруживаются, необходимо исследование костного мозга.
 - 2. Анемия, чаще тяжелая
 - 3. Тромбоцитопения
- К другим признакам, менее постоянным, относят изменение количества лейкоцитов. СОЭ обычно ускорена, что свойственно опухолевым процессам.
- Окончательный диагноз лейкоза и определение варианта проводят после исследования пунктата костного мозга. В миелограмме обнаруживается до 90-95 % бластных клеток, но увеличение бластов более 25% уже заставляет с определенностью думать об остром лейкозе. Вариант лейкоза определяется с помощью цитохимических реакций.
Большое практическое значение имеет определение субвариантов ОЛЛ путем иммунофенотипирования бластов с использованием диагностических моноклональных антител.

Принципы лечения и прогноз при остром лейкозе

- Модифицированный протокол «ALL-BFM-90» состоит из индукции ремиссии(протокол 1) , консолидации (M) , ранней интенсификации (протокол 2) , краниального облучения и поддерживающей терапии. Общая длительность лечения 24 месяца .
- Менее агрессивная программа («ALL=MB-91») (Москва – Берлин). В качестве основных компонентов в нее вошли дексаметазон и L-аспарагиназа в новом режиме . Общая продолжительность лечения 2 года.
- Стремительно развивается такой компонент лечения , как трансплантация костного мозга (аллогенная и аутогенная) и стволовых клеток периферической крови.
- Применяются в лечении острого лейкоза у детей препараты интерферона (реоферон ,виферон и др.)
- Используются методы пассивной иммунотерапии в виде введения иммуноглобулинов, назначаются различные иммуномодуляторы.
- Терапия многопланова : инфузионная антитоксическая терапия , переливание эритроцитарной массы , антибактериальная терапия , применение антигрибковых препаратов

ОЛЛ-90 , протокол I

БФМ-Берлин-Франкфурт-Мюнстер (индукция ремиссии)

RED – преднизалон внутри	60 мг\м ² .день (ДЕНЬ 1-28, С 29-го дня снижение	MTX- метотрексат эндолюмбально
VCR- винкристин в\в	1,5 мг\м ² \день (макс.раз. доза 2 мг)	< 1 года ; 6 мг
R- рубомицин (1 час)	30 мг\м ² \день (в\в кап. За 1 час)	>=1 и 2 года :8 мг
L-ASP – аспарагиназа (1 час)	10000 Е\м ² \день (в\в кап. за 1 час)	>=2 и 3 года :10 мг
CPH – циклофосфан(1 час)	1000 мг\м ² \день (в\в кап. за 1 час)	>=3 года :12 мг
АРА –С – цитарабин в\в	75 мг\м ² \день (в\в струйно) цитарабин	При поражении ЦНС – Дополнительно э\л 8-й и 22-й дни
6-MP - меркаптопурин	(36-63-й дни) внутри 60 мг\м ² \день	

Протокол М (консолидации ремиссии) ОЛЛ БФМ-90 , ПРОТОКОЛ II (ранней интенсификации)

DEXA	10 мг\м ² \день (с по 1 по 21)	MTX – метотрексат эндолюмбально
VCR	1,5 мг\м ² \день (макс.раз.доза 2 г)	< 1 года: 6 мг
ADR	30 мг\м ² \день – доксорубин (в\в кап. за 1 час)	<u>≥</u> 1 и < 2 лет : 8 мг
L-ASP	10000 Е\м ² \ день	<u>≥</u> 2 и < 3 года : 10 мг
CPH	1000 мг\м ² \день	<u>≥</u> 3 лета : 12 мг
ARA-C	75 мг\м ² \день	До года нет облучения ЦНС < 1:0 Gy; >=1 и <2г – 18 Gy ;
6-TG	60 мг\м ² \день - тиогуанин	
Общая длительность лечения 24 месяца		

План лечения ОМЛ БФМ-87 (О.МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ)

- HD-A * = высокие дозы – цитарабин
- VP-16* = (этопозид)
- TG* = тиогуанин
- Ara-C = цитарабин = арабиназид

План лечения ОМЛ БФМ-87 – ИНДУКЦИЯ (АДЕ)

- Цитарабин – 100 мг\м²\сут как непрерывная инфузия ; 1-2 день
- Цитарабин – 100 мг\м² каждые 12 часов как 30 мин. инфузия ;с 3 по 8 день
- Доксорубицин (D) – 30 мг\м² как 30 мин. инфузия ; с 3 по 5-й день
- Вепезид (E) – 50 мг\м² как 1 час. Инфузия 6-й,7-й, 8-й дни

Цитарабин в зависимости от возраста , эндолюмбально

ПРОТОКОЛ МБ-91

Москва – Берлин – 91 г.(индукция ремиссии)

DNR - рубомицин	45 мг\м ² (в\в капельно за 6 часов)
VCR - винкристин	1,5 мг\м ²
DEXA -дексаметазон	6 мг\м ² \день
L-ASP-L-аспарагиназа	10000 мг\м ² в\в
MTX – эндолюмбальная пункция (в мг)	

Возраст(годы)	>=1 и <2	>=2 и <3	>=3
Цитарабин	20	26	30
Метотрексат	8	10	12
Дексаметазон	2	2	2

ПРОТОКОЛ МБ-91

Москва – Берлин 91 г.(консолидация)

DNR - рубомицин	305 мг\м ² (в\в капельно за 6 часов)
VCR - винкристин	1,5 мг\м ²
DEXA -дексаметазон	6 мг\м ² \день
6 MP-6 меркаптопурин	50 мг\м ²
L-ASP-L-аспарагиназа	10000 мг\м ² в\м
MTX – метотрексат	30 мг\м ² в\м
MTX – эндолюмбальная пункция (в мг)	

Возраст(годы)	< 1	>=1 и <2	>=2 и <3	>=3
Цитарабин	20	30	40	50
Метотрексат	6	8	10	12
Дексаметазон	2	2	2	2

Общая продолжительность лечения **2** года

Благодарю за ваше внимание...

