

УДК 616-006.446.2

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ

Мухина В.А., Ушакова И.А., доцент, к.м.н. Зуева Т.В.

ФГБОУВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Пермь, Россия

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN

Mukhina V.A., Ushakova I.A., associate professor, Zueva T.V.

FSEI of HE «Perm state medical university named after academician E. A. Wagner» Perm, Russia

Актуальность темы:

Острый лимфобластный лейкоз является самой распространенной формой и составляет 80% от всех лейкозов у детей. А если говорить о всей детской онкологии, то количество острых лимфобластных лейкозов – составляет практически одну третью часть среди всех форм онкологических заболеваний у детей и подростков.

По статистике в Германии в Детском Раковом Регистре ежегодно регистрируется около 500 детей и подростков в возрасте от 0 до 14 лет с диагнозом острый лимфобластный лейкоз. А общее количество заболевших в возрасте до полных 18 лет ежегодно составляет примерно от 550 до 600 человек.

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.

Именно поэтому не смотря на недостаток знаний о данном заболевании крайне важно его изучение.

Цель:

Изучить патогенез острого лимфобластного лейкоза на примере статистических данных и клинического случая на базе онкогематологического центра им. Ф.П.Гааза ГБУЗ ПК «Краевая Детская Клиническая Больница».

Материалы и методы:

Для исследования была отобрана группа из 40 пациентов с диагнозом острый лимфобластный лейкоз.

Определение заболевания:

Острый лимфобластный лейкоз относится к группе клинически гетерогенных клональных злокачественных новообразований из

лимфоидных клеток-предшественников, имеющих определённые генетические и иммунофенотипические характеристики. До 80% всех лейкозий у детей имеют лимфоидное происхождение, из них большая часть - 80% приходится на опухоли из предшественников В-лимфоцитов, 1% - состоят из зрелых В-клеток, около 15% происходят из Т-лимфоцитов и менее 5% имеют неопределённое клеточное происхождение.

Этиология:

Не установлено ни одной безусловно вызывающей лейкоз причины. Существует 3 теории происхождения заболевания: инфекционная, опухолевая и теория системно-пролиферативной природы лейкозов.

Сторонники инфекционной теории разделяются на 3 группы: одни считают, что возбудителем лейкоза могут быть различные микробы, вызывающие однотипную реакцию со стороны крови; другие стоят на точке зрения туберкулезной этиологии лейкоза; наконец, третьи придерживаются вирусной теории лейкоза.

Наиболее обоснованной является опухолевая теория, которая поддерживается большинством современных авторов. Доказательства сторонников этой теории основываются на общих закономерностях развития злокачественных опухолей и лейкозов, нередко их сочетаний, аналогичных нарушениях обменных процессов, клеточной анаплазии, однотипности наследственных влияний и гормональных нарушений — все это свидетельствует о патогенетической общности лейкозов и злокачественных новообразований.

Третья теория происхождения лейкоза — системно-пролиферативная — несколько сходна с опухолевой теорией и рассматривает патологический процесс как следствие нарушения патогенетических механизмов, регулирующих пролиферацию и созревание элементов крови. Причиной этих нарушений считают различные экзогенные и эндогенные факторы. К первой группе относят патогенное влияние вирусов (специфический вирус пролиферации), канцерогенные вещества и ионизирующую радиацию. Ко второй группе можно отнести влияние эндокринных нарушений в организме.

В происхождении лейкоза большое значение придается также конституциональным особенностям организма, в частности «врожденной генетической предрасположенности» (И. А. Кассирский, 1967). Это мнение основывается на случаях «семейного» лейкоза, особенно возникающего у однояйцевых близнецов.

Патогенез:

Основным звеном в развитии острого лимфобластного лейкоза является то, что различные неблагоприятные факторы приводят к 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. Клеточный субстрат при этом представлен бластами.

Такие опухоли обладают способностью расти вне органов гемопоэза, они неравноценны и представляют разные этапы прогрессии. Происходит нарастание процесса в виде выхода бластных элементов в периферическую кровь, перехода от лейкопении к лейкоцитозу.

Говоря об остром лимфолейкозе, патогенез до настоящего времени до конца не выяснен. Существует только ряд теорий.

Теория «опухолевой прогрессии» (клональная теория). Условно в патогенезе можно выделить следующие этапы:

1. этап повышенной мутабельности нормальных клеток;
2. латентный период;
3. доброкачественную стадию;
4. этап независимой прогрессии.

1. При воздействии эндоканцерогенов и экзоканцерогенов РНК-содержащий онкорнавирус, при слабости контролирующих иммунных сил, устремляется к клетке – мишени - ДНК-содержащей стволовой клетке. Работая с помощью обратной транскриптазы ретровирус, считывает информацию и вызывает патологическую мутацию стволовой клетки и клеток предшественниц, изменяя «ген-геном» клетки.

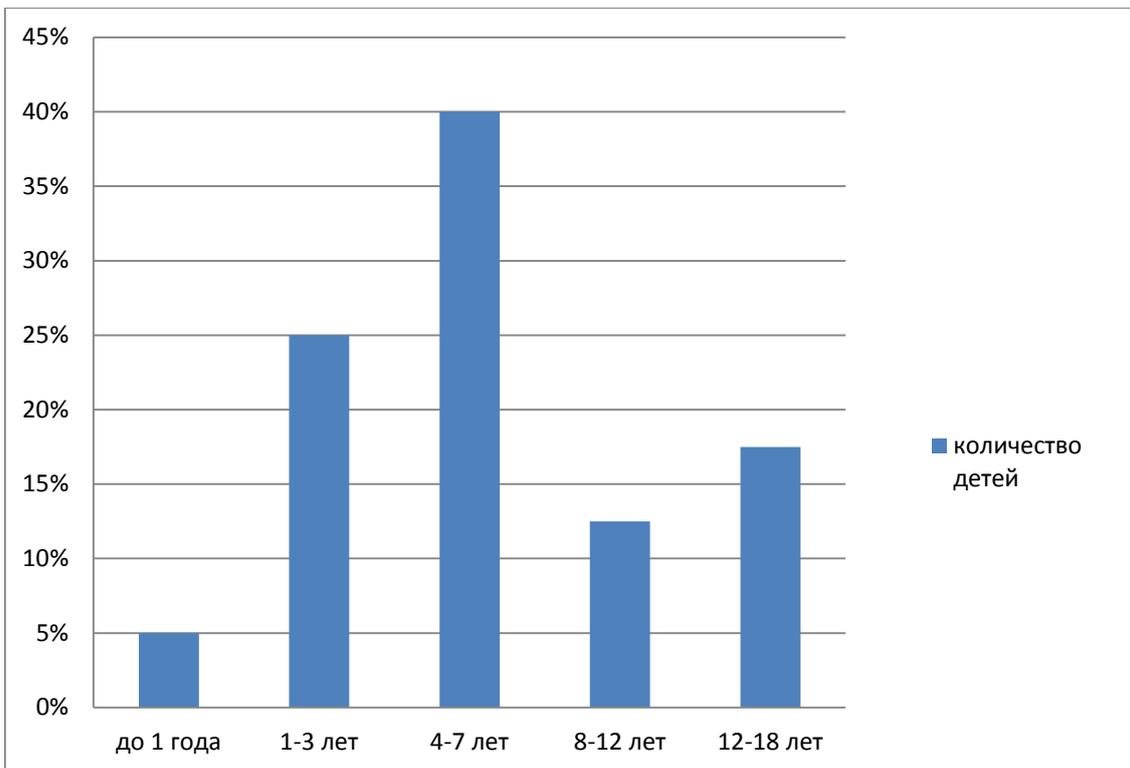
2. Стволовая клетка, подвергаясь мутации с измененным геном - генотипом, воспроизводит себе подобные патологические клоны, на первом этапе опухолевой прогрессии опухоль моноклональная (доброкачественная).

3. Второй этап – поликлональной трансформации (злокачественный). Клоны клеток, прилежащие к стволовой клетке более дифференцированы и менее злокачественны, а клоны клеток, все дальше отстоящие от стволовой, менее дифференцированы и более злокачественны. С каждым последующим клоном растет нестабильность генетического аппарата клеток (клеточный полиморфизм, нарушается созревание, возникают атипичные элементы).

4. Пролиферация патологических клеток, идет в режиме геометрической прогрессии, подчиняясь закону митотического деления клеток. Мутантный клон автономен от каких-либо регулирующих воздействий организма и достаточно быстро вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, замещая собой весь гемопоэз с последующим развитием синдромов: анемический, геморрагический и вторичного иммунодефицита.

Статистические данные:

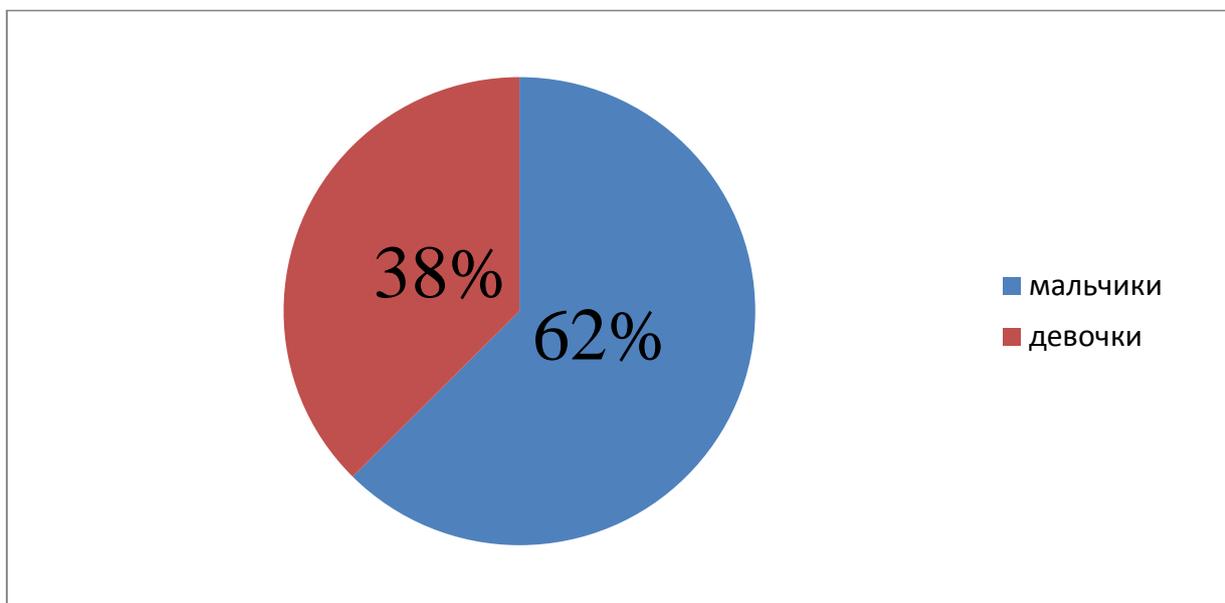
Процентное соотношение возраста пациентов.



Детей от 4-7 лет (16 человек), 1-3 лет (10 человек), 12-18 лет (7 человек), 8-12 лет (5 человек), до 1 года (2 человека).

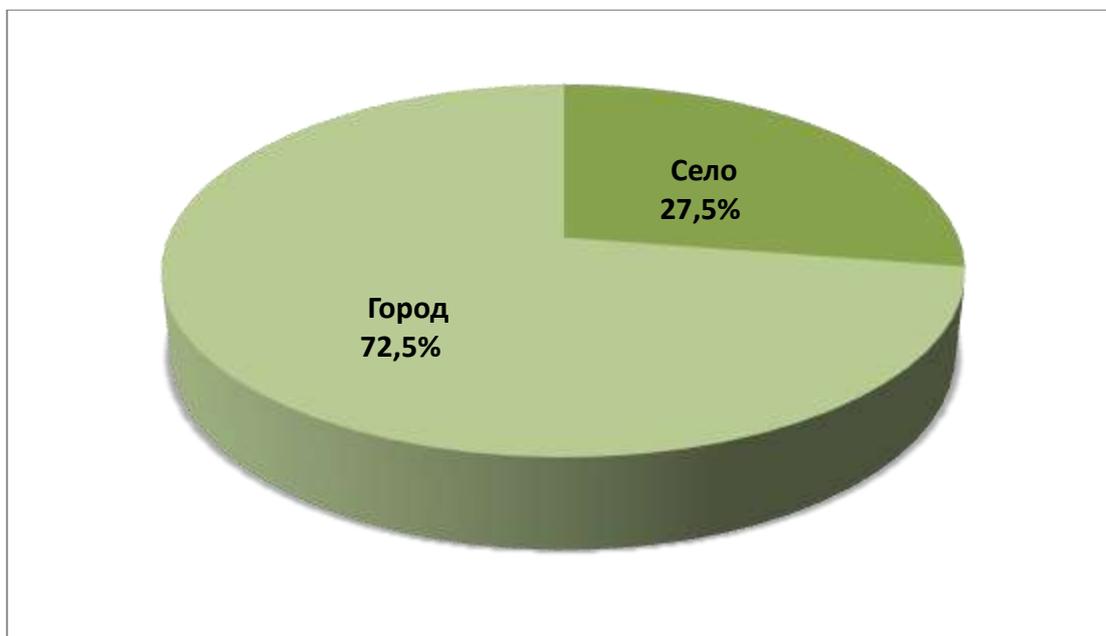
Вывод: из 40 детей в отделении онкогематологии, наиболее подвержены заболеванию дети от 1 года до 7 лет.

Процентное соотношение мальчиков и девочек.



Вывод: из 40 исследуемых, мальчики - 25 человек болеют острым лимфобластным лейкозом чаще, чем девочки - 15 человек.

Соотношение сельских и городских детей.



Вывод: 29 человек - городские жители, жители села составляют- 11 человек, так как в городах неблагоприятная экологическая обстановка.

Клинический случай:

Пациентка Х, 3,5 лет. Диагноз: острый лимфобластный лейкоз.

Пациентка часто болела ОРЗ и ОРВИ в период с 1 года до 2х лет. За 2 месяца до постановки диагноза родители отмечали обострение ситуации, часто беспокоила высокая температура (38.6), кашель, насморк. Лечение проходила в стационаре Ординской ЦРБ, назначались курсы антибактериальной и противовирусной терапии с периодичностью раз в 2 недели. К началу мая появились быстрая утомляемость, вялость, бледность кожи, по анализам крови была диагностирована анемия и пациентку направили на консультацию к гематологу. К 22.05.19 состояние стало ухудшаться, появилась геморрагическая сыпь на ногах и теле, печень и селезенка увеличены, с 23.05.19 больная госпитализирована в Ординскую ЦРБ, затем переведена в ОРИТ Кунгурской больницы. ОАК от 23.05.19 Нб- 52 г/л; Эр- 2,0; Тр-19; Л-0,5; лимфоциты- 92. После чего пациентка переведена в онкологическое отделение ПКДКБ с 24.05.19.

Для подтверждения диагноза оценивались показатели ОАК, миелограммы, проводились иммунофенотипирование клеток костного мозга, определение транслокаций методом ПЦР, кариологическое исследование, исследование ликвора.

ОАК: на момент поступления в ПКДКБ от 23.05.19 Нб- 52 г/л; Эр- 2,0; Тр-19; Л-0,5; ; Эо - ; Баз -; м/ц -; ю -; п/я-1; с/я-67; мон-1; лимфоциты- 31. В процессе терапии показатели ОАК изменялись в широких пределах.

На 8-й день госпитализации в ПКДКБ значительно улучшились показатели крови: ОАК от 06.06.19 Нб- 116 г/л; Эр- 4,12; Нт-33,5; МСV- 79,6; Тр-105;Л-3,58; лимфоциты-31; СОЭ-19.

На 36-й день: от 03.07.19 Нб- 100 г/л; Эр- 3,28; Нт-28,8; МСV-88,0; Тр-279;Л-7,08; Эо - ; Баз-1; м/ц-2; ю-3; п/я-6; с/я-35; мон-5;лимфоциты- 48; СОЭ-20.

ОАК от 11.11.19 НЬ- 105 г/л; Эр- 3,14; Нт-28,5; МСV-90,7; Тр-104; Л-3,51; Эо - ; Баз-0,02; мон-0,06; лимфоциты-79,9; СОЭ-12.

Миелограмма от 13.05.19 Пунктат малоклеточный. Все ростки костного мозга угнетены. Гипопластическое состояние костного мозга.

Миелограмма: от 27.05.19 Костный мозг малоклеточный. Бластные клетки выше нормы. Заключение: бластная гиперплазия костного мозга.

Миелограмма от 02.10.19 Костный мозг многоклеточный. Бласты в пределах нормы. Гранулоцитарный росток незначительно сужен, эритроцитарный- расширен.

Кариологическое исследование от 30.05.19 (результат от 11.06.19). Обнаружен гиперплоидный клон с модальным числом хромосом- 52, что характерно для ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов.

Также была выявлена отягощенная наследственность ребенка в сфере онкологических заболеваний.

Числовые изменения кариотипа имеют большое значение для прогнозирования острого лимфобластного лейкоза. Вариант острого лимфобластного лейкоза со значительным увеличением числа хромосом (более 50) имеет относительно благоприятный прогноз: 80—90 % больных переживает пятилетний срок с момента постановки диагноза, однако выявление некоторых структурных перестроек в клетках лейкозного клона с такими числовыми нарушениями может ухудшить прогноз.

Выводы:

Проанализировав полученные результаты, можно сделать вывод, что острый лимфобластный лейкоз в онкологии у детей занимает одно из первых мест. Особенно подвержены данному заболеванию дети в возрасте от 1 года до 7 лет. Самый маленький процент заболеваемости у детей до года.

Мальчики более подвержены данному заболеванию, чем девочки, то есть у мальчиков острый лимфобластный лейкоз встречается в 1,63 раза чаще, чем у девочек.

Большое значение в возникновении острого лимфобластного лейкоза имеют различные канцерогенные вещества. Именно это может объяснять более частое возникновение заболевания у городских жителей.

Рассмотренный ранее клинический случай доказывает волнообразность течения данного заболевания. Также прослеживается характерная длительность заболевания. В данном случае довольно ярко видна клиническая картина острого лимфобластного лейкоза, подкрепляемая типичными данными лабораторных исследований.

Учитывая высокий процент встречаемости острого лимфобластного лейкоза среди онкологических заболеваний у детей, вопрос изучения этого вида патологии остается актуальным и требует дальнейших исследований.

Список литературы:

1. Asnani, M., Exons of Leukemia Suppressor Genes: Creative Assembly Required / M. Asnani, A. Thomas-Tikhonenko // Trends in Cancer – 2018. – Vol. 4. – P. 796-798.
2. Greaves M., «Childhood leukaemia», BMJ 2002, P. 283-287.

3. Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Педиатрия. Выпуск «Доктор.Ру» Педиатрия/Онкогематология № 10 (111), 2015.
4. Румянцева А.Г. – Гематология/онкология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. – М.: - 2014. – т. 4.
5. Чиссов В.А. –Онкология, национальное руководство. – Геотар-Медиа, 2014.