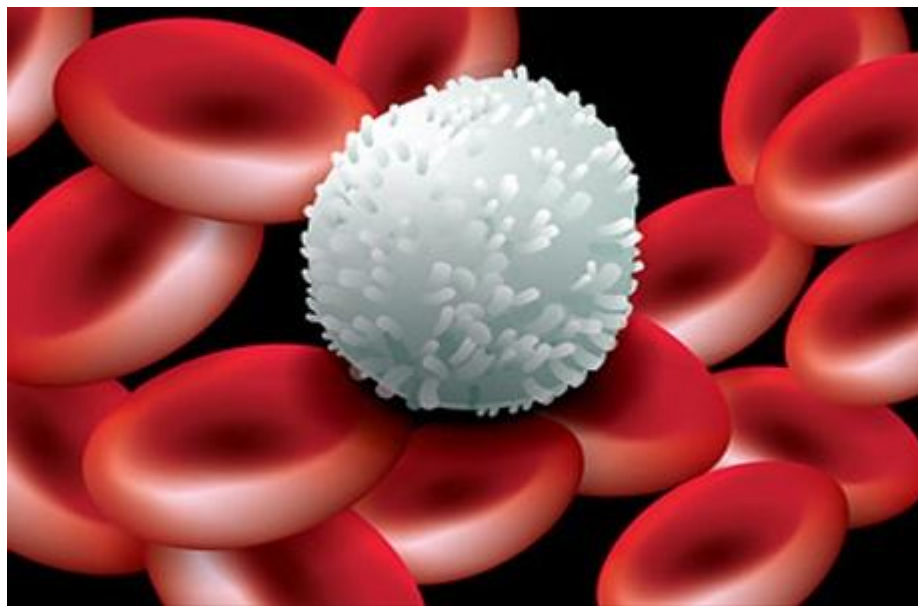


РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ №3

# ЛЕЙКЕМИЯ



доцент, д.м.н. Теплякова Е.Д.

# ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ. ТЕРМИНОЛОГИЯ

**ОПУХОЛЬЮ** называют плохо контролируемую организмом плюскань, которая возникла из одной мутировавшей клетки.

**ГЕМОБЛАСТОЗАМИ** называют группу опухолей, возникших из кроветворных клеток. Делятся на две большие группы: лейкозы (системные опухолевые заболевания кроветворной ткани) и лимфомы.

**ЛЕЙКОЗЫ** - опухоль, исходящая из родоначальных (стволовых) кроветворных клеток с первичным поражением костного мозга.

**ЛИМФОМЫ** – это регионарные опухолевые заболевания кроветворной и лимфатической ткани.

**Лейкоз (лейкемия)** – это прогрессирующее разрастание лейкозных клеток. Сначала они разрастаются в органах кроветворения, а затем гематогенно забрасываются в другие органы и ткани, вызывая там лейкозные инфильтраты. Характерной особенностью лейкозов является быстрая диссеминация (распространение) опухолевых клеток по системе кроветворения. 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. Объем лейкозных разрастаний и их распространенность в организме могут быть различными в зависимости от формы лейкоза, стадии болезни, проведенного лечения. Эти лейкозные разрастания называют лейке



**Острый лейкоз** - это заболевание из группы гемобластозов, злокачественная опухоль кроветворной ткани, исходящая из костного мозга, патоморфологическим субстратом которой являются лейкозные бластные клетки, соответствующие родоначальным элементам одного из ростков кроветворения.

**Хронические лейкозы** отличаются от острых дифференцировкой опухолевых клеток и более длительным стадийным течением. **Первая стадия** (моноклоновая, доброкачественная) заболевания характеризуется присутствием одного клона опухолевых клеток, течёт годами, относительно доброкачественно, хронически.

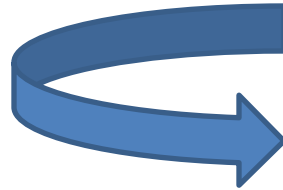
**Вторая стадия** (злокачественная) обусловлена появлением вторичных опухолевых клонов, характеризуется быстрым, злокачественным течением с появлением множества бластов и называется злокачественной, поликлоновой стадией, или стадией бластного криза. 80% больных хроническими лейкозами погибают в стадии бластного криза.

**Острый лейкоз никогда не переходит в хронический, а хронический никогда не обостряется — таким образом, термины «острый» и «хронический» используются только из-за удобства; значение этих терминов в гематологии отличается от значения других медицинских дисциплинах**



# ИСТОРИЯ

Лейкоз является одним из главных убийц детей и уступает только несчастным случаям как причина смерти детей в возрасте от 1 года до 14 лет .  
(Laskari, 1973)



...Прежде всего надлежит поднять сопротивляемость организма и уменьшить проявления инфекции. Это лучше всего достигается назначением пенициллина, переливанием эритроидной массы в сочетании с аскорбиновой кислотой ( Маслов М.С., 1957)

Терапия : курсы ВАМП, ЦАП, ВМ

Прогноз при всех формах лейкоза неблагоприятен. При современных методах лечения удается получить ремиссии различной длительности, благодаря чему можно продлить жизнь ребенка до 1-1,5, реже 2-3 и крайне редко до 5 лет (1984).

# **ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ В РОССИИ**

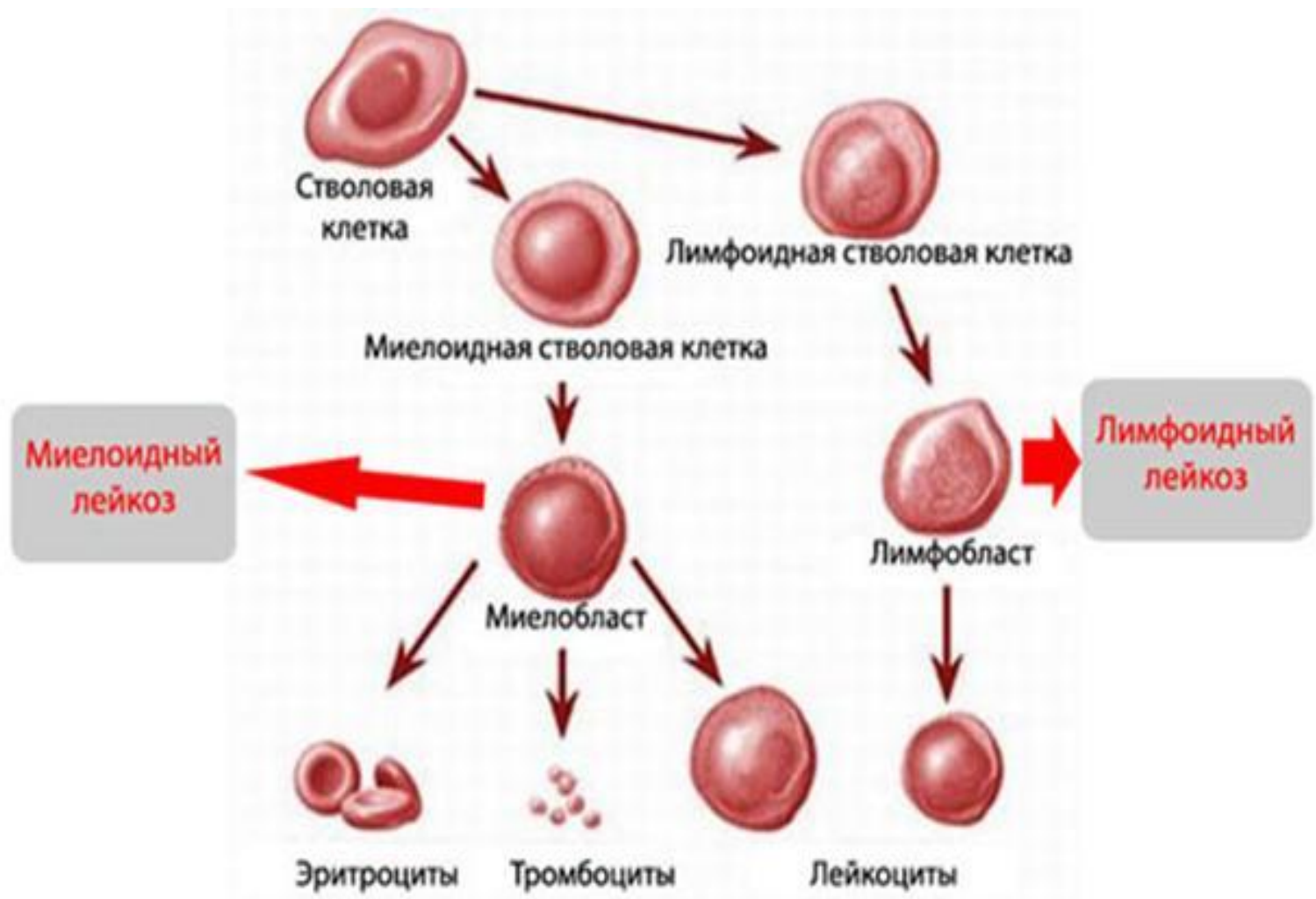
- ✓ 1964 год – в Морозовской детской клинической больнице организовано впервые в СССР гематологическое отделение для детей. Организаторы – Наталья Сергеевна Кисляк, Лидия Александровна Махонина, Зоя Львовна Шиканова;
- ✓ 1969 год - на кафедре факультетской педиатрии ММИ им.Пирогова организована новая научно-исследовательская лаборатория детской гематологии;
- ✓ 1988 г Приказ Минздрава СССР №824 от 16.11.1988, определивший принципы организации медицинской детской гематологической помощи;
- ✓ 1990-1995 гг за счет благотворительной организации КЕР-Германия создание 12 новых центров на базах многопрофильных детских больниц в Воронеже, Волгограде, Владивостоке, Екатеринбурге, Нижнем

# ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ В РОССИИ

- ✓ 1991 год - создание НИИ детской гематологии, в 2005 году переименованный в ФНКЦ ДГОИ;
- ✓ 1991 год – создание первой кооперативной группы по лечению ОЛЛ Москва-Берлин, создание протокола МВ-91 (МВ-2002, 2008);
- ✓ 1995 г. Проведена первая трансплантация больному с иммунодефицитным состоянием (ИДС) в нашей стране А.А. Масчан, Е. В. Скоробогатовой, И.Б. Резник;
- ✓ 1996-2006 гг целевая федеральная программа «Детская гематология и онкология»;
- ✓ 1999 год - организована Российско-Белорусская кооперированная группа по изучению ОЛЛ из 32 клиник, способная рекрутировать до 500 больных в год.
- ✓ 2005-2012 гг – созданы Центры ТКМ открыты в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Нижнем Новгороде;
- ✓ 2007 год – создание кооперативных групп лечения детей с ОЛЛ до 1 года ALL-MLL Baby, неходжкинских лимфом, ОПЛ;
- ✓ 1 июня 2011 года - Открытие Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева







- 1) **Острые лейкозы (лейкемии)** – начинаются остро, быстро прогрессируют, при отсутствии лечения приводят к смерти в течение нескольких месяцев. В крови обычно определяется большое количество бластных клеток.
- 2) **Хронические лейкозы (лейкемии)** начинаются постепенно и медленно прогрессируют, даже при отсутствии лечения больные могут прожить несколько лет. В крови выявляются обычно незрелые, но с тенденцией к созреванию клетки.

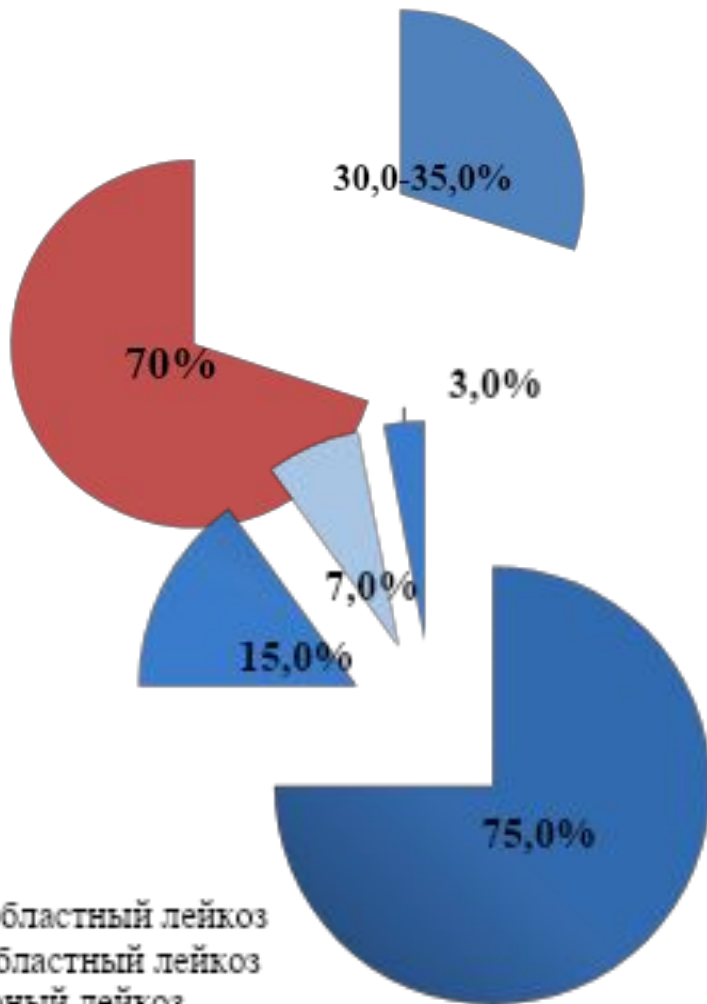
**По гисто- (cito-) генезу, характеру и направлению дифференцировки**

Острые лейкозы (лейкемии)	разрастающихся клеток		Хронические лейкозы (лейкемии)
лимфобластный	миелоцитарного происхождения		хронический миелоидный лейкоз
миелобластный			эритремия
монобластный (миеломонобластный)			истинная полицитемия Вакеза-Ослера
эритробластный	лимфоцитарного происхождения		хронический лимфоидный лейкоз
мегакариобластный			лимфоматоз кожи (болезнь Сезари)
недифференцированный			парапротеинемические лейкозы (миеломная болезнь, первичная макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей Франклина)
	моноцитарного происхождения		хронический моноцитарный лейкоз
			гистиоцитозы

# АКТУАЛЬНОСТЬ

■ Лейкозы

■ Другие онкозаболевания



- острый лимфобластный лейкоз
- острый миелобластный лейкоз
- нелимфоцитарный лейкоз
- хронический миелолейкоз

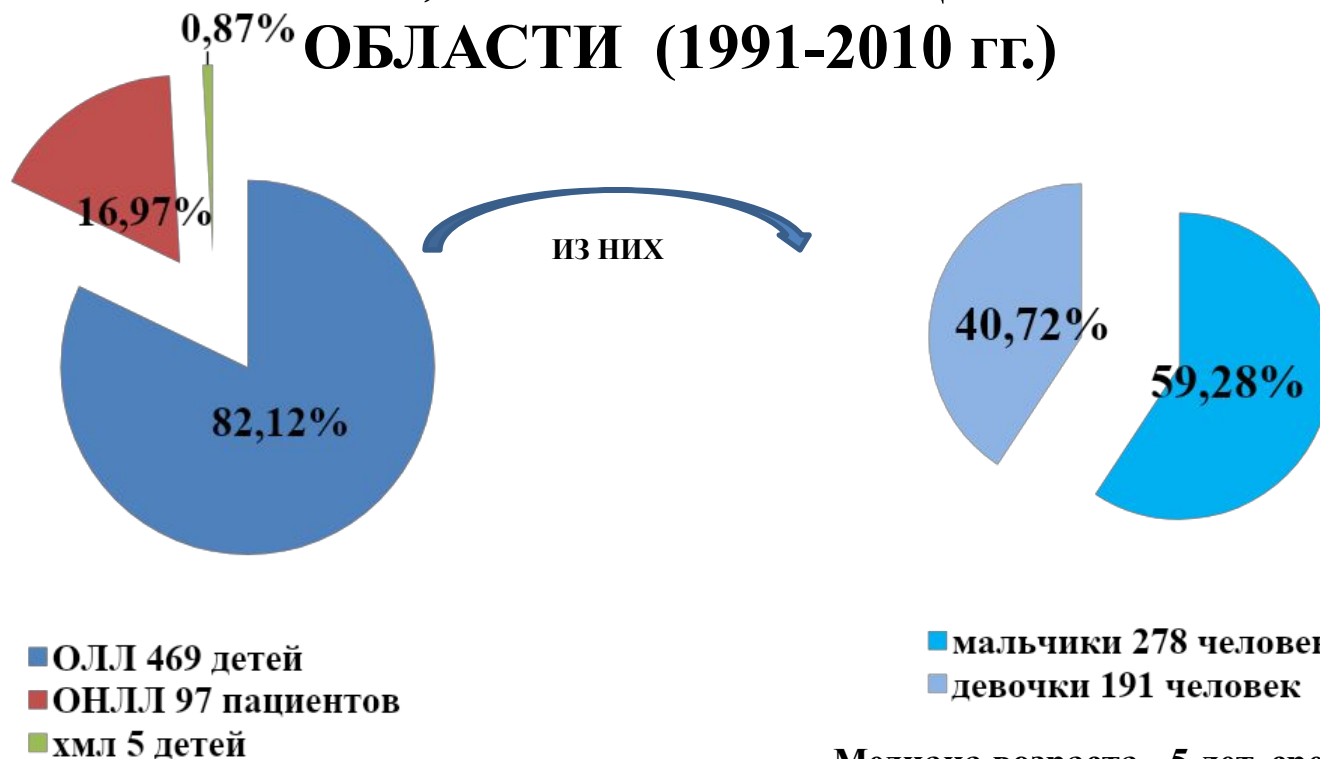
# Эпидемиология

Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани в числе пяти самых распространенных опухолей человека. Среди опухолей детей первых 5 лет жизни на их долю приходится 30 % случаев.

**Заболеваемость 2-5 на 100000 детей**

**Пик заболеваемости приходится на 3,5 - 4 года. При этом наиболее распространён острый лимфобластный лейкоз (70%). Только в США ежегодно регистрируется 2500 новых случаев острого лимфобластного лейкоза. В Европейских странах частота лейкоза 3 – 4 случая на 100 тысяч детского населения.**

# ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЛЕЙКОЗАМИ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 0 - 14 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ (1991-2010 гг.)

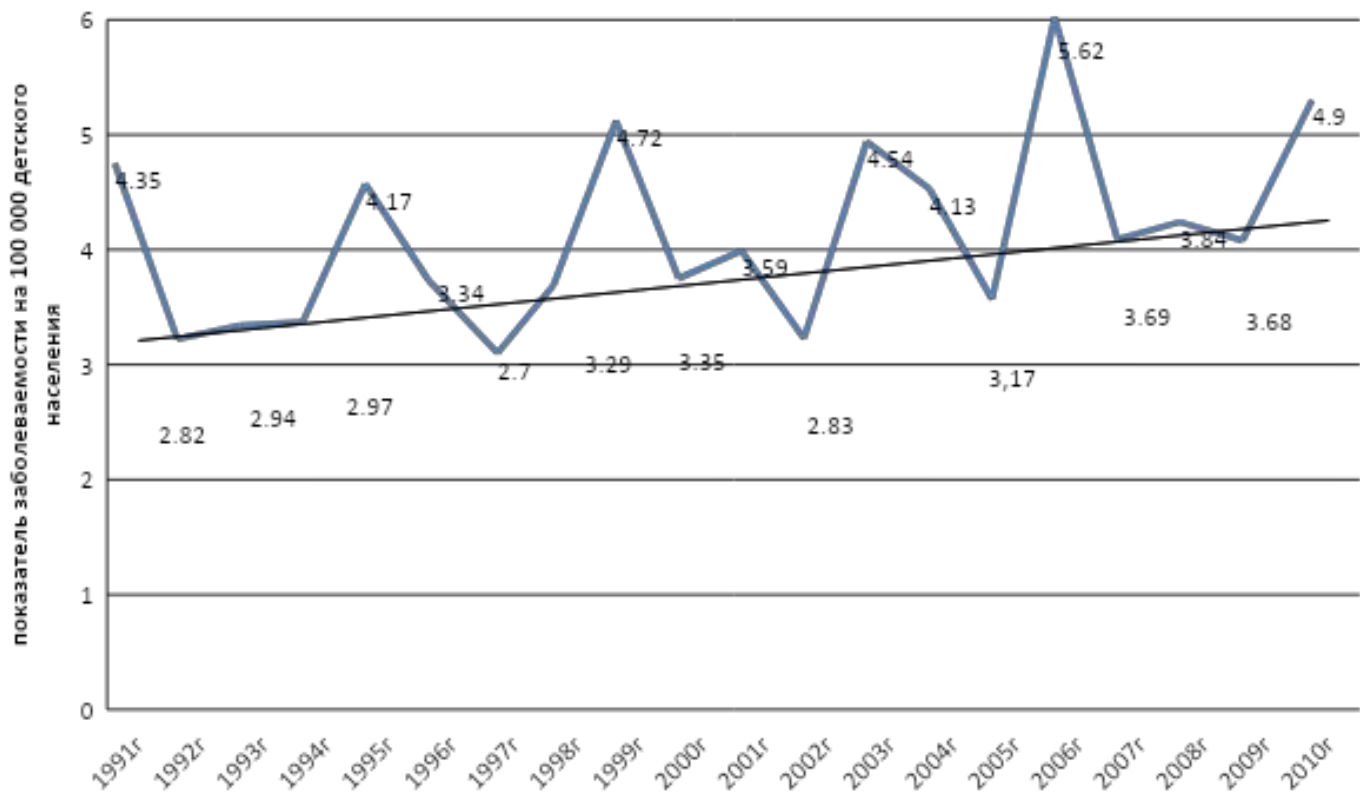


Медиана возраста - 5 лет, средний возраст  $6,36 \pm 0,18$ .

Среднегодовая заболеваемость ОЛ - 3,69  
 ОЛЛ - 3,06  
 ОНЛЛ - 0,63

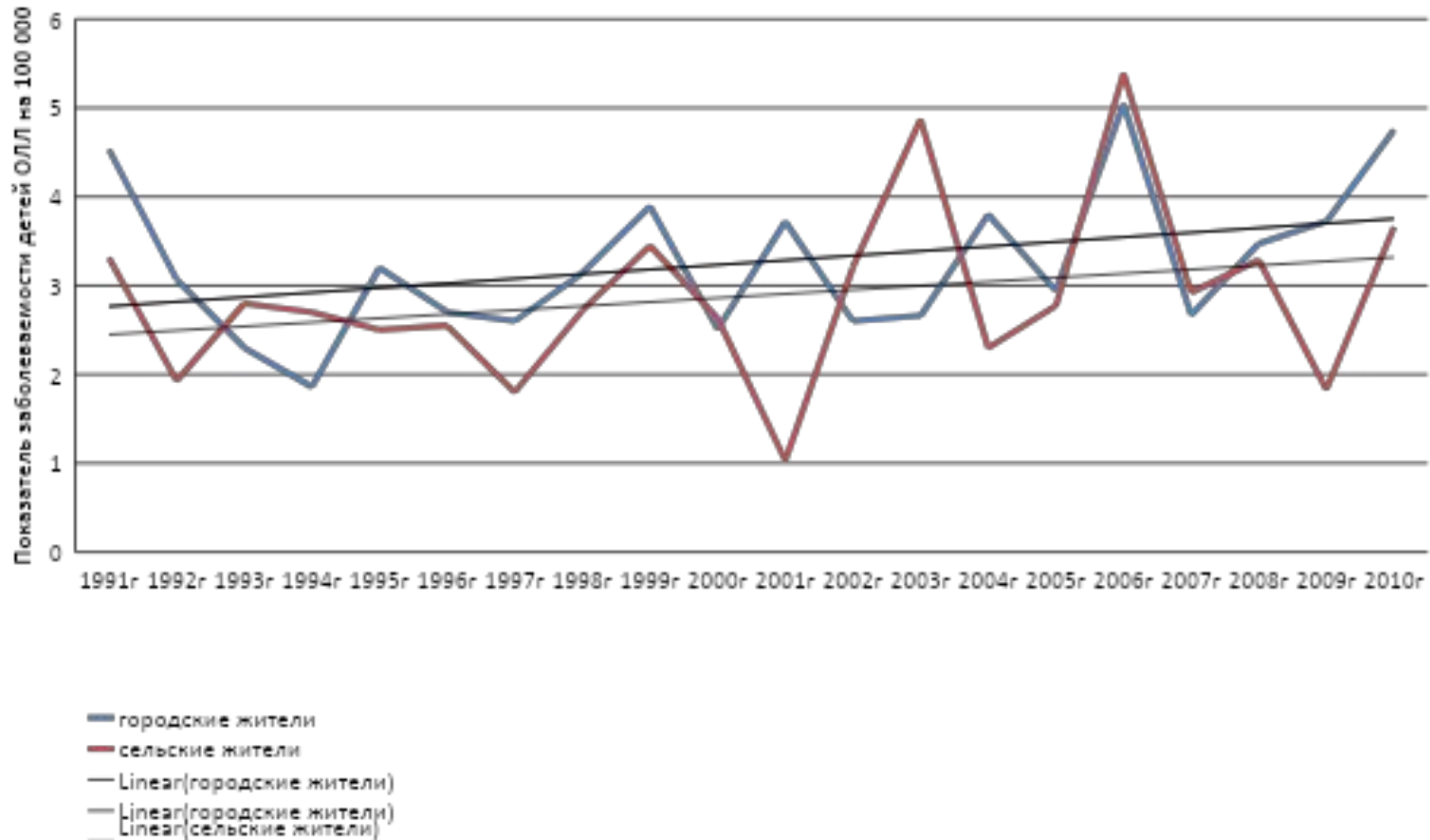
на 100 000 детского населения

## Динамика показателей заболеваемости ОЛ детей Ростовской области за период 1991-2010 гг. и линейный тренд.



Уравнение тренда  $Y=0,054X+3,157$ .

# Динамика показателя заболеваемости ОЛЛ детей Ростовской области за период 1991-2010 гг. в зависимости от территории проживания и линейные тренды.



## Группы повышенного риска по заболеваниям опухолевой природы:

□ семейный рак

□ конституция (лимфатизм)

□ подверженность канцерогенным воздействиям.

Для здорового ребёнка риск заболеть лейкозом составляет 1:23750, но если один из идентичных близнецов заболевает лейкозом, то вероятность заболеть для сибса составляет уже 1:8.

I. Наиболее распространённая **теория** - в организме человека могут находиться в репрессированном состоянии онкогены, передающиеся по вертикали. В определённых условиях онкогены активируются, и начинается безудержное размножение кроветворной клетки, теряющей способность к дифференцировке.



## II. Совокупность клинических признаков, объединяемых под названием "лимфатизм" И.М.Воронцов (1979).

- ✓ Лимфатизм акселерационный.
- ✓ Гипопластический (лимфатико-гипопластический диатез).
- ✓ Лимфатизм алиментарно-иммунологический (при пищевой аллергии).
- ✓ Лимфатизм иммунологической недостаточности.



### III. Факторы, связываемые с риском возникновения лейкозов

#### □Ионизирующая радиация.

Внутриутробное облучение при рентгенологическом обследовании беременной матери

Атомные катастрофы - бомбардировка Хиросимы, Чернобыльская авария

Доказательства - возрастание количества случаев лейкоза после бомбардировки Хиросимы. Знаменитый физик Мария Складовская Кюри умерла от лейкоза после неконтролируемых экспериментов над

1.



Corbis

**Воздействие электромагнитных полей.**

**Токсические и лекарственные препараты, применяемые матерью.**

**Цитотоксические агенты и химиопрепараты** (например, циклофосфан), бензол, ядохимикаты.

**Вирусные факторы** - Ретровирусы (особенно Т - клеточные лейкозы), вирус Эбштейн-Бар (В-клеточный лейкоз, лимфома Беркита).

**Синдромно-генетическое предрасположение**

лейкозы у однояйцовых близнецов

дети с синдромом Дауна 1%. Относительный риск возникновения лейкоза увеличивается в 50 раз

синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия)

синдром Блума

**Иммунологические факторы.** Врождённые и приобретенные иммунодефицитные состояния.

**Гормональные факторы** - избыточная гормональная стимуляция СТГ и другими гормонами способствующими росту.

**Гипопластические состояния** - анемия типа Фанкони, Блекфена-Дайемонда. Анемия Фанкони увеличивает ОР возникновения острого миелобластного лейкоза в 1000 раз.

**Акселерация физического развития**

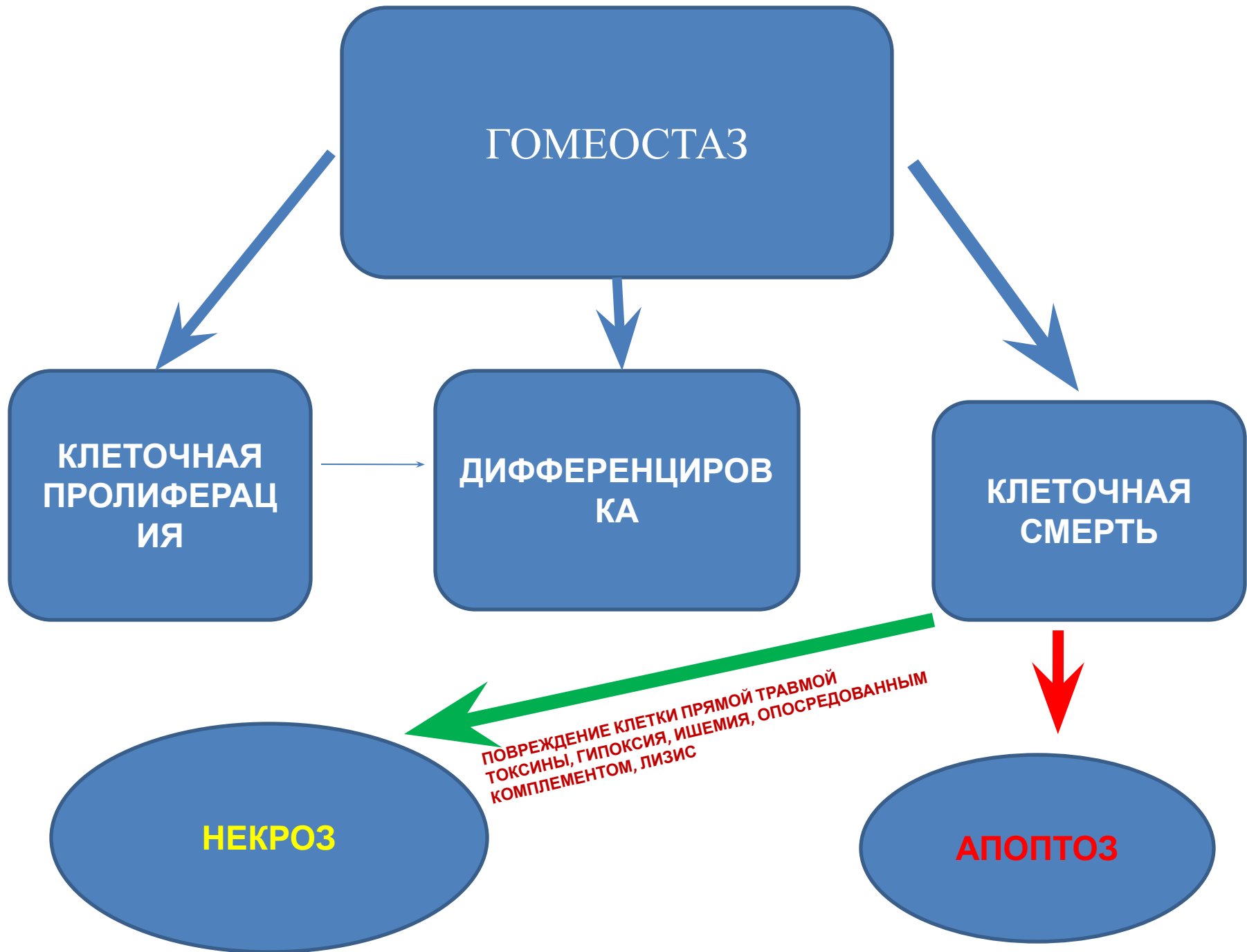
**Спленэктомия в анамнезе** увеличивает так же существенно повышает ОР острого миелобластного лейкоза

Развитие лейкоза можно крайне упрощенно представить следующим образом:

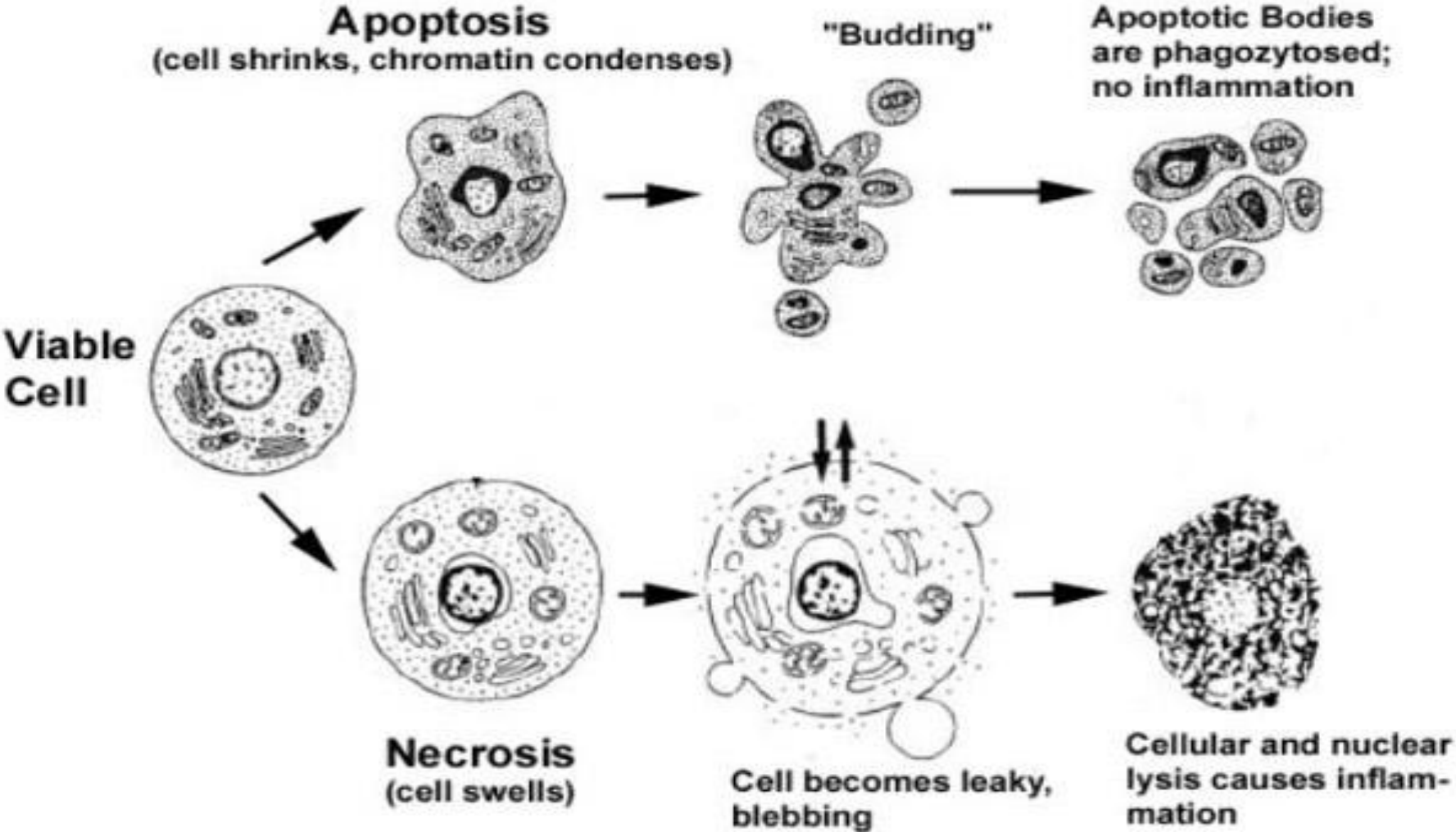
1. Онкогены передаются антенатально вертикально и приводят к образованию мутантных клеток, рост которых до поры сдерживается, или же они уничтожаются. (первое событие).

2. В трансформированном клоне перинатально или постнатально при воздействии провоцирующих факторов (вирусные инфекции или другие экзогенные причины) при наличии соответствующих конституциональных условий и преморбидных причин происходит вторая мутация (второе событие).

- Лейкозные клетки происходят от одной клетки - родоначальника, прекратившей дифференцировку на ранней стадии развития. Вероятнее всего, первая мутация клеток происходит еще внутриутробно.
- Лейкозный клон состоит из двух фракций - активно пролиферирующей и "дремлющей" фракции.
- Дремлющая фракция периодически пополняет пролиферирующую популяцию, начиная так же активно делиться.
- Для возникновения клинических проявлений лейкоза необходимо, чтобы в состав клона вошло не менее  $10^{12}$  клеток. Срок необходимый, для того, чтобы накопилось такое количество клеток составляет приблизительно 1 год., максимальный 10 лет, минимальный 3,5 года.



# КЛЕТОЧНАЯ ГИБЕЛЬ



**Апоптоз – фундаментальный биологический процесс, необходимый для удаления поврежденных, старых и инфицированных клеток**

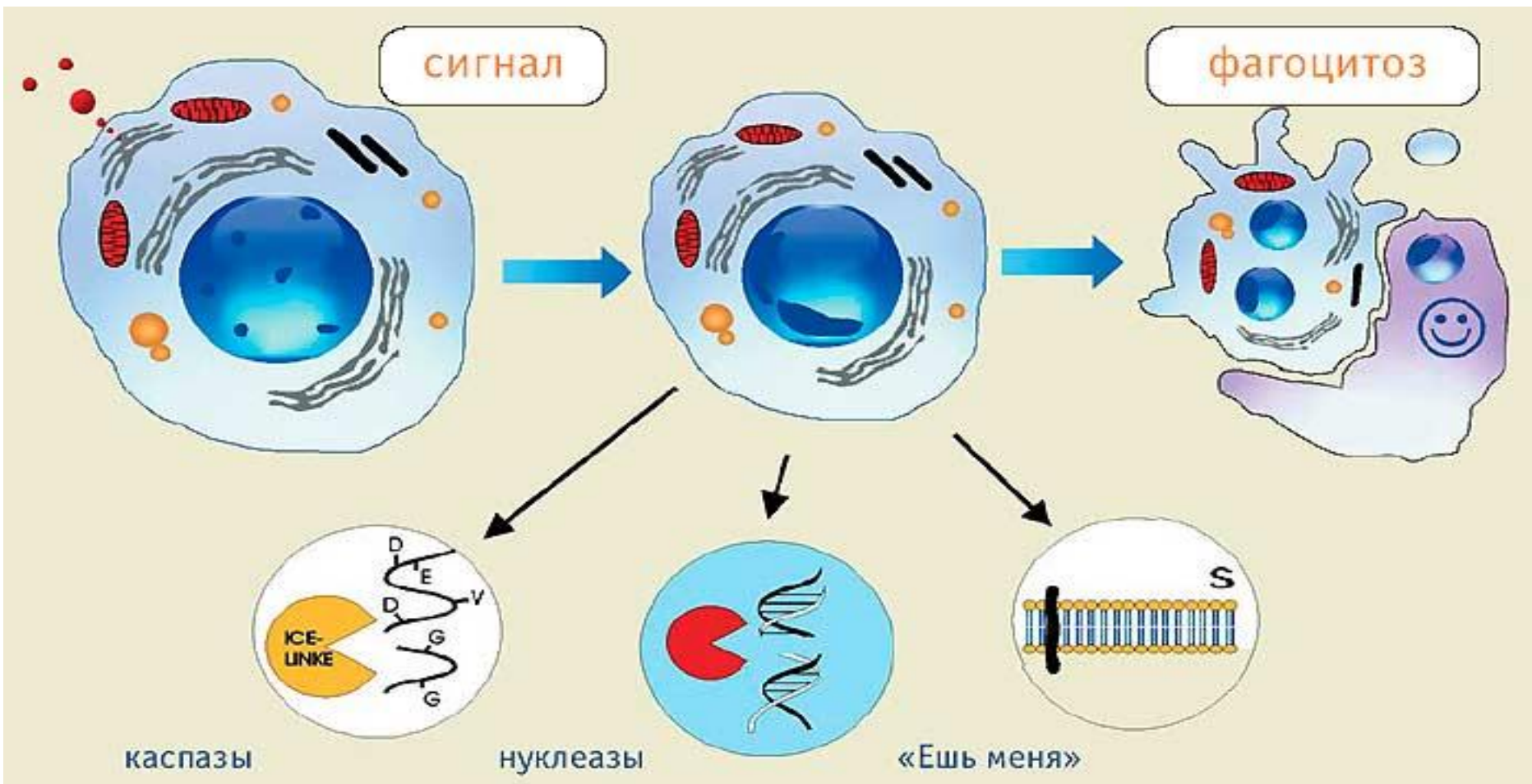


Апоптоз?  
Или не апоптоз?  
Вот в чём вопрос!





# СХЕМА АПОПТОЗА



# ОТЛИЧИЯ НЕКРОЗА ОТ АПОПТОЗА

Признак	Апоптоз	Некроз
Индукция	Активируется физиологическими или патологическими стимулами	Различная в зависимости от повреждающего фактора
Распространенность	Одиночная клетка	Группа клеток
Биохимические изменения	Энергозависимая фрагментация ДНК эндонуклеазами. Лизосомы интактные.	Нарушение или прекращение ионного обмена. Из лизосом высвобождаются ферменты.
Распад ДНК	Внутриядерная конденсация с расщеплением на фрагменты	Диффузная локализация в некротизированной клетке
Целостность клеточной мембраны	Сохранена	Нарушена
Морфология	Сморщивание клеток и фрагментация с формированием апоптотических телец с уплотненным хроматином	Набухание и лизис клеток
Воспалительный ответ	Нет	Обычно есть
Удаление погибших клеток	Поглощение соседними клетками (фагоцитоз)	Поглощение нейтрофилами и макрофагами (фагоцитоз)

# ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ МЕХАНИЗМОВ АПОПТОЗА

Механизмы	Заболевания
<b>ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ</b>	
связанные с усилением апоптоза	рефрактерная анемия (одна из форм миелодиспластического синдрома по FAB-классификации)
	врожденная амегакариоцитарная гипоплазия,
	лейкопении, связанные со снижением продукции нейтрофилов и усилением их разрушения в селезенке,.
	апластическая анемия,
	анемии, связанные с нарушением кроветворения (анемия Аддисона, сидеробластные анемии, талассемии),
	парциальная красноклеточная аплазия.
связанные с ослаблением апоптоза:	острые лейкозы,
	хронические лейкозы,
	лимфогранулематоз,
	неходжкинские лимфомы.
<b>Другие заболевания</b>	
связанные с усилением апоптоза	Боковой амиотрофический склероз, инфаркт миокарда, болезнь Альцгеймера, СПИД, токсические гепатиты
связанные с ослаблением апоптоза	Аутоиммунные заболевания,

# ЦИТОПАТОГЕНЕЗ

- ✓ Лейкозные опухолевые клетки имеют следующие свойства:
  - снижение колониобразующей способности,
  - асинхронизм процессов пролиферации и дифференцировки, чаще блокада дифференцировки,
  - удлинение митотического цикла, продолжительности жизни клеток. – Одна мутировавшая клетка дает после деления огромное количество клеток массой 1 кг.
- ✓ В основе лежат конкурентные взаимоотношения нормальных и опухолевых клеток.
- ✓ Злокачественные клетки избирательно угнетают нормальные клетки, сами более активно влияют на ростовые факторы.
- ✓ При такой ситуации фракция пролиферирующих нормальных клеток-предшественников постепенно истощается.
- ✓ Торможение нормального гемопоэза усиливается по принципу обратной связи – из-за нарастающей величины общей клеточной массы. Поэтому внешней особенностью прогрессирования гемобластозов является угнетение нормальных ростков кроветворения.
- ✓ По мере развития ОЛ клетки обретают способность расти вне органов кроветворения: в коже, почках, мозговых оболочках.

# Патогенез

Онковирусы

Эндо- экзоканцерогены

Облучение

Соматическая мутация клеток-предшественниц  
кроветворной или лимфоидной ткани

Нарушение пролиферации клеток с сохранением дифференцировки  
(доброкачественный опухолевый рост)

Вторичные мутации, связанные с нестабильностью клеточного генома

Нарушение пролиферации и дифференцировки  
(злокачественный опухолевый рост)

Накопление массы  
опухолевых клеток

Угнетение нормального  
кроветворения и  
иммунитета

Прогрессия  
опухолевого роста

# Патогенез

Накопление массы  
опухолевых клеток

Метастазирование  
в органы и ткани  
(циркулирующий  
метастаз)

Гиперпластический  
синдром, нарушение  
функции печени

Угнетение нормального  
кровообразования и  
иммунитета

Анемический,  
геморрагический  
иммунодефицитный  
синдром

Прогрессия  
опухолевого роста

Полное  
расстройство  
регуляции.  
Устойчивость к  
лечебным  
мероприятиям

# КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕЙКОЗОВ

## Критерии :

морфологические, иммунологические, цитохимические и цитогенетические

### *Морфологическая классификация:*

Лимфобластные лейкозы

Нелимфобластные лейкозы

В 1975 г гематологами Франции, США и Англии была создана ФАБ - классификация острых лейкозов.

1. Нелимфобластные миелогенные (миелоидные) лейкозы, подразделяющиеся на 6 основных типов

2. лимфобластные - 3 типа.

3. миелопозитические дисплазии или миелодиспластический синдром (МДС) - 4 типа.

Она основана на цитологической характеристике доминирующей популяции бластов с учетом цитохимических реакций и ультраструктуры лейкозных клеток

## ***ОСНОВНЫЕ РЕАКЦИИ***

1. На гликоген (ШИК) = ПАСК. Острый лимфолейкоз.
2. На миелопероксидазу и липиды. Острый миелолейкоз.
3. На неспецифическую эстеразу с альфа - нафтилацетатом. Острый монобластный.



Вариант	Наименование
1	2
Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ, ОМЛ)	
$M_0$	Недифференцированный лейкоз (минимально дифференцированный острый миелобластный лейкоз)
$M_1$	Миелобластный лейкоз без признаков созревания клеток
$M_2$	Миелобластный лейкоз с признаками созревания клеток
$M_3$	Острый промиелоцитарный лейкоз
$M_4$	Миеломонобластный лейкоз
$M_{3a}$	Монобластный лейкоз без признаков созревания клеток
$M_{3б}$	Монобластный лейкоз с признаками созревания клеток
$M_6$	Эритромиелоз
$M_7$	Мегакариобластный лейкоз

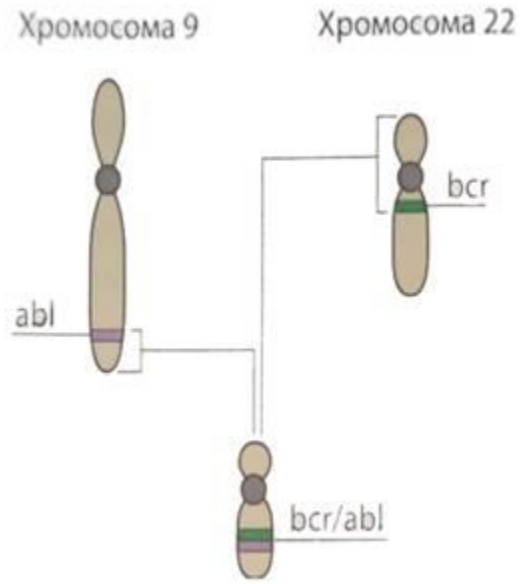
*Окончание табл. 4*

1	2
Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)	
$L_1$	Микролимфобластный лейкоз
$L_2$	Лимфобластный лейкоз с типичными лимфобластами
$L_3$	Макро- или пролимфобластный лейкоз

Европейская группа иммунологов предложила **иммунологическую классификацию** острых лейкозов (EGIL, 1995), в основе которой лежит характеристика каждого этапа дифференцировки клеток-предшественниц гемопоэза по наличию на их мембране определенного набора антигенов дифференцировки – CD (cluster of differentiation – кластер дифференцировки). Основана на происхождении от Т или В-лимфоцитов: Т-клеточный лейкоз, В-клеточный и пре-В-клеточный, клеточный – неидентифицируемый

К антигенам, выявляющимся на клетках лимфоидной линии относятся CD1 – CD5, CD7 – CD10, CD20, CD22, CD23, CD53, CD57, миелоидной – CD11, CD13 – CD15, CD33, CD36, CD41, CD42, CD65, HLA-DR, стволово-клеточный антигенный маркер CD34.

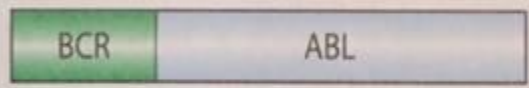
а



Клинический случай хромосомной транслокации, приводящей к опухолевой трансформации. Транслокация и слияние онкогенов Abl и Bcr, локализованных в 9-й и 22-й хромосомах соответственно  $t[9;22]$ , приводит к синтезу нового типа тирозинкиназы, определяющей неконтролируемую пролиферацию клетки. Данную транслокацию называют филадельфийской хромосомой (Ph) и обнаруживают у подавляющего большинства больных хроническим миелолейкозом, а также у некоторых больных острым лимфолейкозом. Прогностически неблагоприятны транслокации  $t[1;19]$ ,  $t[4;11]$  Благоприятна транслокация  $t[12;21]$

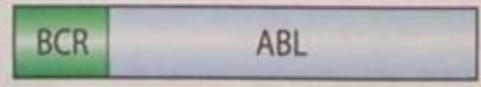
б

p210 обнаруживается при хроническом миелолейкозе (ХМЛ)



в

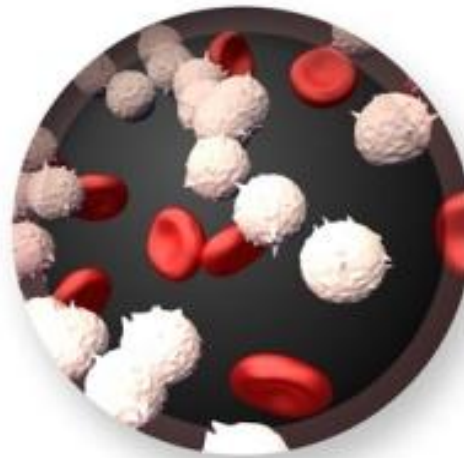
p190 обнаруживается при остром лимфолейкозе (ОЛЛ) и в некоторых случаях ХМЛ



Врождённый лейкоз является особой формой  
острого лейкоза



Нормальная кровь



Лейкоз

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ.

*В силу полиморфности клиники у большого количества детей диагноз может устанавливаться случайно*

По образному выражению в основе клиники лейкозов лежат два факта:

- У больных слишком много лейкоцитов
- Слишком мало эритроцитов и тромбоцитов

# СТАДИИ:

1. Начальная.

2. Развернутая:

а) первая атака,

б) **ремиссия**: полная < 5% бластов в пунктате костного мозга, а общее количество бластных и лимфоидных клеток менее 40%, в периферической крови бластов нет, кровь в норме и нет признаков лимфоидной инфильтрации, а у детей + еще нормальная спинно - мозговая жидкость. Частичная ремиссия - гематологическое улучшение, но не полная нормализация,

в) рецидив, может быть костно - мозговым (> 5% бластов в пунктате костного мозга) или местным с любой локализацией лейкемических инфильтратов.

Выделяют лейкемическую или алейкемическую фазы острого лейкоза.

## ИСХОДЫ:

1. Выздоровление : полная ремиссия 5 лет и более.

2. Терминальная стадия. Терапия не эффективна. Некрозы, кровотечения, очаги саркомного роста. Основную роль играет угнетение нормальных ростков кроветворения.

# **КЛИНИКА (ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА)**

При количестве бластов 1 триллион начинаются клинические проявления.

- 1. Гиперпластический;**
- 2. Геморрагический;**
- 3. Анемический;**
- 4. Ипотоксикационный;**
- 5. Инфекционных осложнений.**

## ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- умеренное и безболезненное увеличение лимфоузлов, печени, селезенки (30-50%)
- у 1/4 больных — увеличение миндалин, лимфоузлов средостения с симптомами сдавления
- кожные лейкозные инфильтраты (лейкемиды) в виде красновато- синеватых бляшек

## АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- Лейкозная гиперплазия и инфильтрация костного мозга приводят к угнетению нормального кроветворения, в результате чего развивается анемия и тромбоцитопения.
- Тяжелая анемия с гемоглобином ниже 60 г/л, эритроциты менее  $1-1,3 \times 10^{12}$  отмечается у 30%.



# ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- Глубокая тромбоцитопения (ниже  $50 \times 10^9$  /л) наблюдается у 50-60% больных.
- Геморрагические проявления :
  - мелкоточечные и мелкопятнистые единичные высыпания
  - обширные кровоизлияния и профузные кровотечения
  - носовые, маточные, желудочно-кишечные и др.
- Неврологические нарушения, острые расстройства мозгового кровообращения.

# СИНДРОМ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

- Инфекционные процессы наблюдаются у 80-85% больных ОЛ – пневмонии – сепсис – гнойные процессы.
- Вирусные инфекции стали протекать тяжелее, участились случаи цитомегаловирусной инфекции, герпеса.

# СИНДРОМ НЕЙРОЛЕЙКОЗА

Клиническая симптоматика нейролейкоза развивается постепенно и складывается из симптомов повышения внутричерепного давления и локальной симптоматики:

- менингоэнцефалический синдром,
- псевдотуморозный,
- расстройства функций черепно-мозговых нервов,
- поражение периферических нервов

# ДИАГНОСТИКА

*Диагноз острого лейкоза ставится клинически, но всегда должен быть подтверждён лабораторно:*

- ✓ Периферическая кровь: бластные клетки, анемия, тромбоцитопения
- ✓ В типичных случаях "лейкемический провал" - отсутствие переходных форм между юными недифференцированными и зрелыми кровяными клетками
- ✓ Миелограмма - обилие бластов. Количество бластов превышающее 30% в костномозговом аспирате - необходимый критерий для диагноза острой лейкемии
- ✓ Угнетение эритро и -тромбоцитопоэза
- ✓ Цитохимические критерии дифференциальной диагностики ОЛЛ и ОНЛ.

***(!) Диагноз острого лейкоза без пункции костного мозга и цитологического исследования аспирата костного мозга неправилен.***

При ОЛЛ наблюдается скопление PAS-положительного материала виде гранул вокруг ядра не менее чем у 10% бластов. Гранулярная окраска на бета глюкоксидазу при отрицательных реакциях на пероксидазу, неспецифическую эстеразу.

При ОНЛЛ - положительная реакция на пероксидазу, липиды, неспецифическую эстеразу, слабое диффузное окрашивание при ШИК реакции на бета глюкоксидазу.

# ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЙ

1. Гемограмма
2. Пункция костного мозга – миелограмма с обязательными иммунофенотипированием, цитохимическим, цитогенетическим исследованием, а также молекулярно-генетическое исследование
3. Рентгенография легких
4. Электрокардиография
5. Биохимический анализ крови
6. Исследование ликвора

# КАРТИНА КРОВИ В РАЗВЕРНУТОЙ СТАДИИ ОЛ

- Анемия
- Тромбоцитопения
- Изменение числа лейкоцитов в широких пределах: от  $0,1 \times 10^9$  /л до  $100 \times 10^9$  /л
- Лишь у 18% больных количество лейкоцитов превышает  $50 \times 10^9$  /л.
- Между бластными клетками и зрелыми гранулоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кроветворении — ЛЕЙКЕМИЧЕСКОЕ ЗИЯНИЕ (hiatus leukemicus).
- При нелимфобластных острых лейкозах в гемограмме могут обнаруживаться незрелые гранулоциты: промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, однако их количество невелико (не более 10%)

## ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОГО МОЗГА

Основу диагностики ОЛ составляет обнаружение в пунктате костного мозга более 30% бластных клеток.

## Прогностические факторы, влияющие на исход терапии острого лимфобластного лейкоза (Pinkel D., 1995)

Фактор риска	Благоприятный	Неблагоприятный
Взраст	Старше 1 года и младше 9 лет	Младше 1 года и старше 9 лет
Пол	женский	мужской
Лейкоцитоз при диагнозе	Менее 50000/мкл	Больше или равно 50000/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 день лечения	Нет бластов в крови	Есть бласты в крови
ЦНС-статус	ЦНС 1	ЦНС 2 или ЦНС 3
Цитогенетика	Трисомии 4 и 10	t[4;11] и t[9;22]
Молекулярная генетика	TEL/AML	Рearранжеровка MLL
Иммунфенотип	В-предшественники	T-клеточный

*ЦНС 1- отсутствие бластных клеток в ликворе*

*ЦНС 2 – бластные клетки в ликворе при отсутствии цитоза*

*ЦНС 3 – бластные клетки цитоз больше 5 клеток в микролитре в ликворе*

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

## Незлокачественные заболевания

- Ювенильный ревматоидный артрит
- Инфекционный мононуклеоз
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- Коклюш, паракоклюш
- Апластическая анемия
- Острый инфекционный лимфоцитоз

## Опухоли

- Нейробластома
- Ретинобластома
- Рабдомиосаркома

## Редкие состояния

- Синдром гиперэозинофилии

# ЛЕЧЕНИЕ

**Различают следующие основные виды лечения, которые применяются для лечения острых лейкозов**

□Химиотерпия

□Биологическая терапия

□Лучевая терапия

Трансплантация костного мозга

Безусловным лидером среди терапевтических методик является химиотерапия. Без химиотерапии излечение больного лейкозом в настоящее время невозможно.

## **Общие принципы лечения:**

Строго соблюдается оптимальный гигиенический противоэпидемический режим:

Предусматриваются гигиенические ванны, ежедневная смена белья.

Ухаживающий персонал и родители два раза в сутки принимают душ и моют волосы.

Медикаментозное лечение начинают на фоне деконтаминации кишечника ципрофлоксацином, колистатином, полимиксином, нистатином. Тщательно соблюдают гигиену полости рта.

Лечение проводят дифференцированно, предварительно устанавливают группу риска - **стандартную, среднюю или высокую.**

## **Основные принципы лечения:**

Морфология лейкозных клеток, их иммунофенотип, генотип, особенности лекарственного метаболизма являются важными критериями в выборе лечения. «Прогностические факторы» не определяют летальность. Любой лейкоз смертелен, но характер и его адекватность – это наиболее важный прогностический фактор.

Максимально толерантная доза наиболее эффективных синергических или суммирующих комбинаций препаратов приводит к наилучшим показателям излечения. Дозировка контролируется по числу лейкоцитов и тромбоцитов, также как и по физическому статусу больного.

Оптимальная продолжительность терапии варьирует в зависимости от типа лейкемии.

Радиационная терапия, алкилирующие агенты, антрациклины и эпиподофиллотоксины являются наиболее повреждающими агентами в отношении вторичных раков и других серьезных, жизненно важных поражений. Тем не менее, большинство детей с острым лейкозом могут быть сохранены от большинства побочных эффектов терапии без ухудшения вероятности выздоровления.

Аллогенная трансплантация костного мозга имеет очень ограниченную роль при детском лейкозе и должна планироваться с учетом всех показаний.

Достоинство программы лечения зависит от ее простоты, дешевизны и доступности, так же как и от ее эффективности.

Во всех случаях дети с лейкозом должны срочно направляться в региональный гематологический центр для проведения первичного исследования и



# Клеточный цикл

**Клеточный цикл** - это период существования клетки от момента ее образования путем деления материнской клетки до собственного деления или смерти.



# СОВРЕМЕННОЕ ТОЛЬКО ПРОТОКОЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**ЗАДАЧИ ТЕРАПИИ - СВЕСТИ ДО МИНИМУМА КЛОН ПАТОЛОГИЧЕСКИХ КЛЕТОК (ЭРАДИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗНОГО КЛОНА), НОРМАЛИЗОВАТЬ ГЕМОПОЭЗ И ТЕМ САМЫМ ИНДУЦИРОВАТЬ РЕМИССИЮ И КАК МОЖНО ДОЛЬШЕ УДЕРЖАТЬ ЕЕ ВПЛОТЬ ДО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ.**

## **4 главных компонента:**

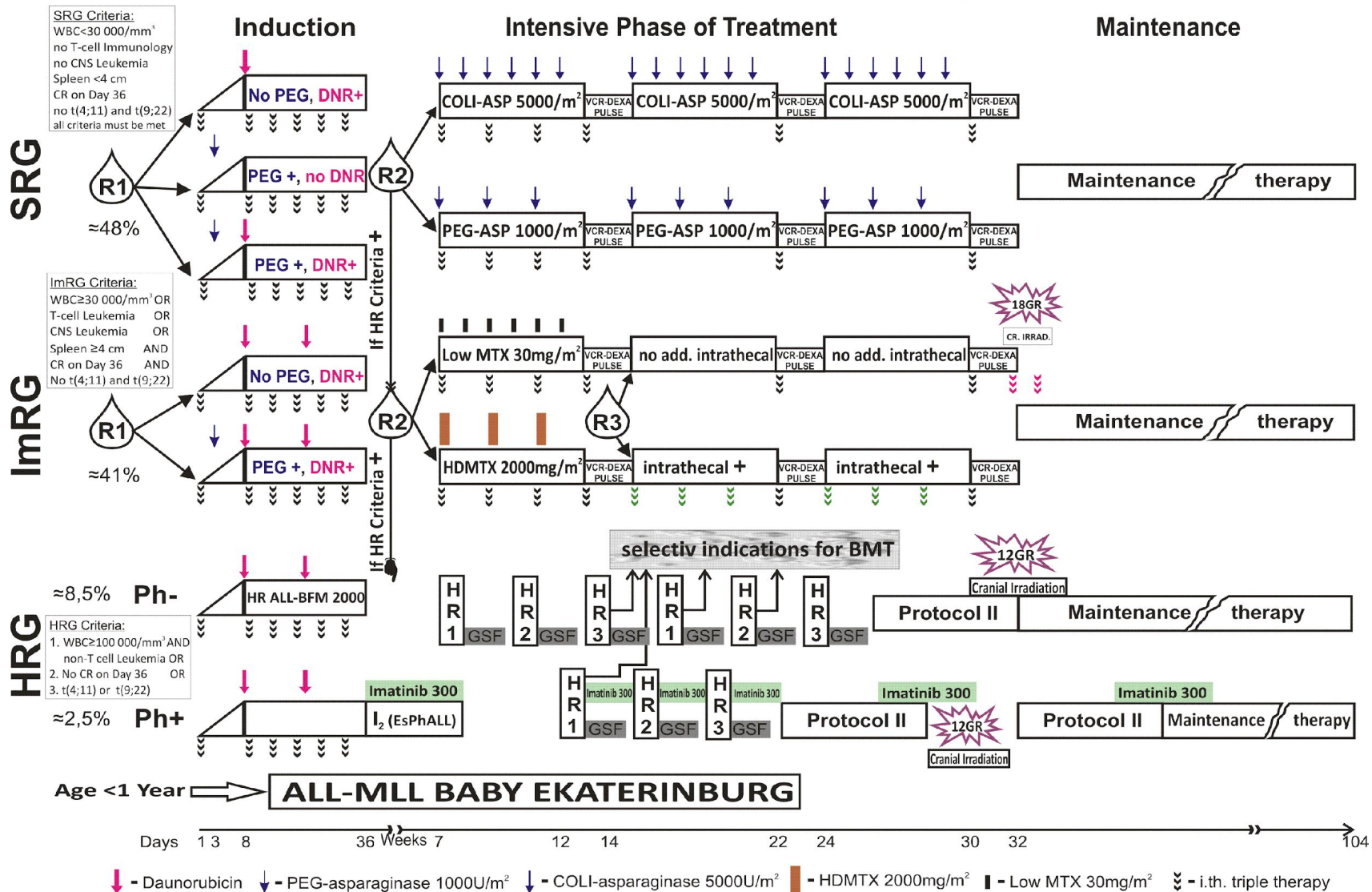
- индукция ремиссии,
- консолидация или интенсификация терапии
- профилактическая менингеальная терапия
- поддерживающая терапия.



## **Группы лечения лейкозов**

**POG 7420, St.Jude Total V (США)  
BFM (Германия)  
DFCI(США)  
MSKSS L2 (Великобритания)  
ALL-MB**

# ALL-MB 2008: Treatment Plan



# ПРОТОКОЛ BFM-2000

## Start Phase 1

Gewicht = \_\_\_\_\_ kg Größe = \_\_\_\_\_ cm  
 Körperoberfläche = \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

PRED *po/iv* 60mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg

VCR *iv* 1,5mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg  
 (max. 2 mg/ED)

DNR *pi* (1h) 30mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg

ASP *pi* (1h) 5.000 E/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ E  
 (E.coli-MEDACK/YOWA)  
 (Bei allergischen Reaktionen s. Kap. 5)

Gewicht = \_\_\_\_\_ kg Größe = \_\_\_\_\_ cm  
 Körperoberfläche = \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

CPM *pi* (1h) 1.000mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg  
 (+MESNA)

ARA-C *iv* 75mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg

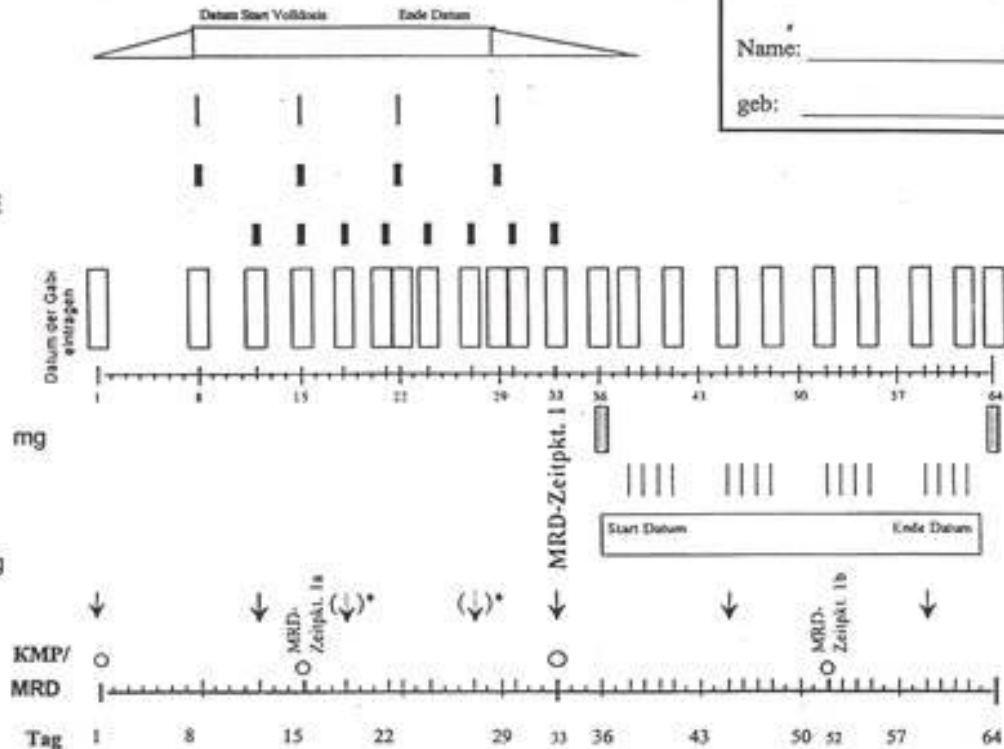
6-MP *po* (28 d) 60mg/m<sup>2</sup>/d = \_\_\_\_\_ mg

MTX *i.th.* = \_\_\_\_\_ mg

Dosis n. Alter: <1J 1J 2J 3J  
 MTX *i.th.* 6mg 8mg 10mg 12mg  
 Bei ZNS-Befall zusätzlich MTX *i.th.*: Tag 18/27

## ALL-BFM 2000 : Protokoll I (PRED)

(Bitte Applikationsdaten, Dosis [evtl. Reduktionen] und Komplikationen eintragen)



linik  
 (Stempel)

Name: \_\_\_\_\_

geb: \_\_\_\_\_

# ЛЕЧЕНИЕ

**Эффективное лечение ОЛЛ включает:**

- ✓ Комбинированную химиотерапию
- ✓ Профилактику нейрорлейкоза
- ✓ Выделение среди контингента больных “групп риска”
- ✓ Селективную интенсификацию системной терапии
- ✓ Поддерживающую терапию:
  - *Лечение лихорадки и нейтропении*
  - *Профилактику пневмоцистной инфекции*
  - *Профилактику герпетической инфекции*

# ЦИТОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

1. Антиметаболиты: 6 - меркаптопурин: цитозинарабинозид; тиогуанин; метатрексат и аметоптерин.
2. Противоопухолевые антибиотики: дианорубомицин (рубомицин); блеомицин, адриомицин.
3. Блокаторы митозов: винкристин, винбластин (международное название - онкавин).
4. Глюкокортикоиды: преднизолон; триамцинолон.
5. Антиферментные препараты: аспаргиназа.

Необходимо учитывать следующие принципиальные положения

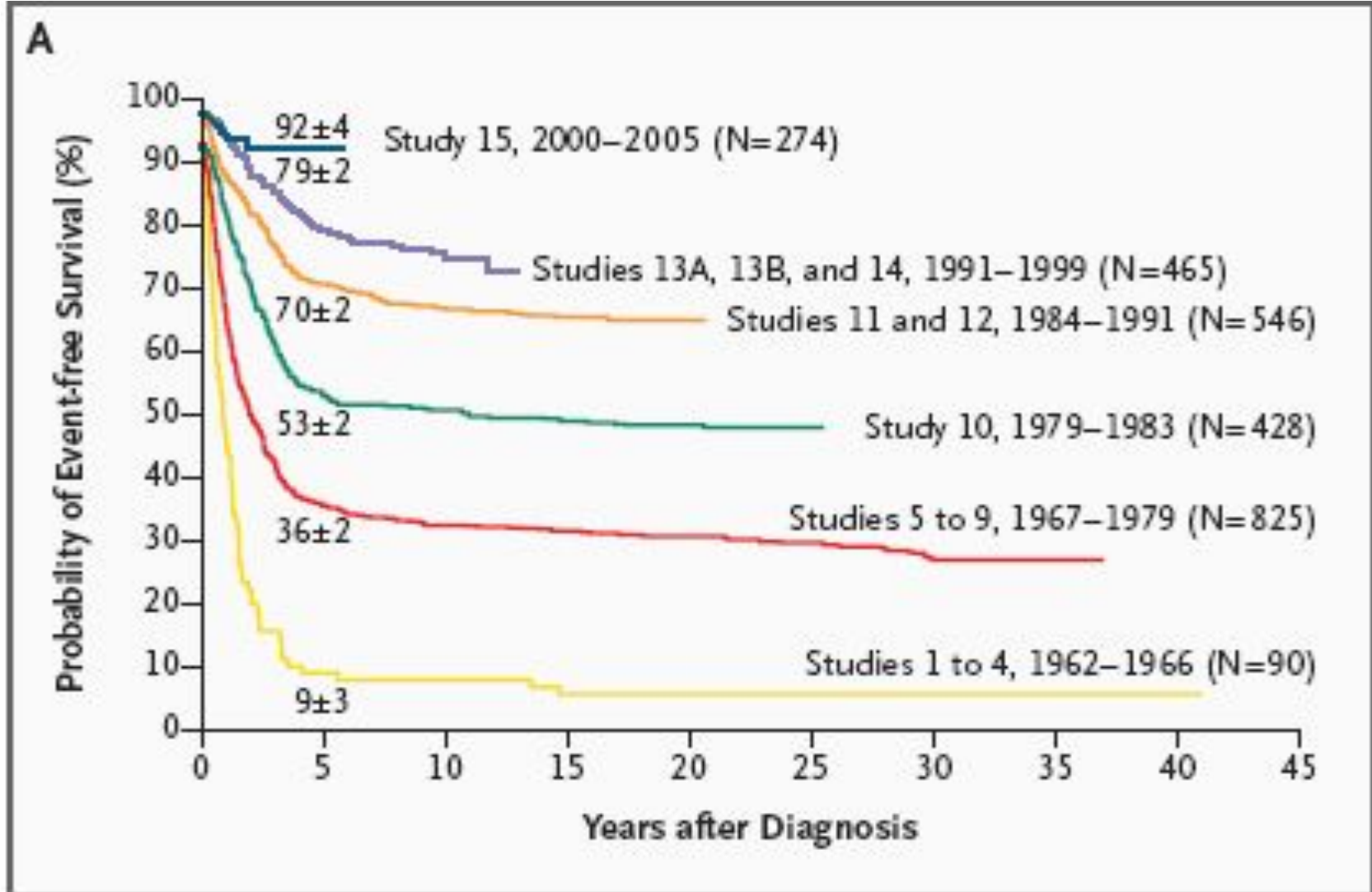
- сочетание цитостатических препаратов оказывает большее цитостатическое действие
- комбинировать необходимо препараты различной фазово- и циклоспецифичности с нециклоспецифическими препаратами, чтобы охватить большее количество лейкозных клеток.
- соблюдение цикличности и прерывистости в применении препаратов
- длительность , упорность , достаточная активность терапии

Задачи терапии - свести до минимума клон патологических клеток, нормализовать гемопоэз и тем самым индуцировать ремиссию и как можно дольше удерживать ее.

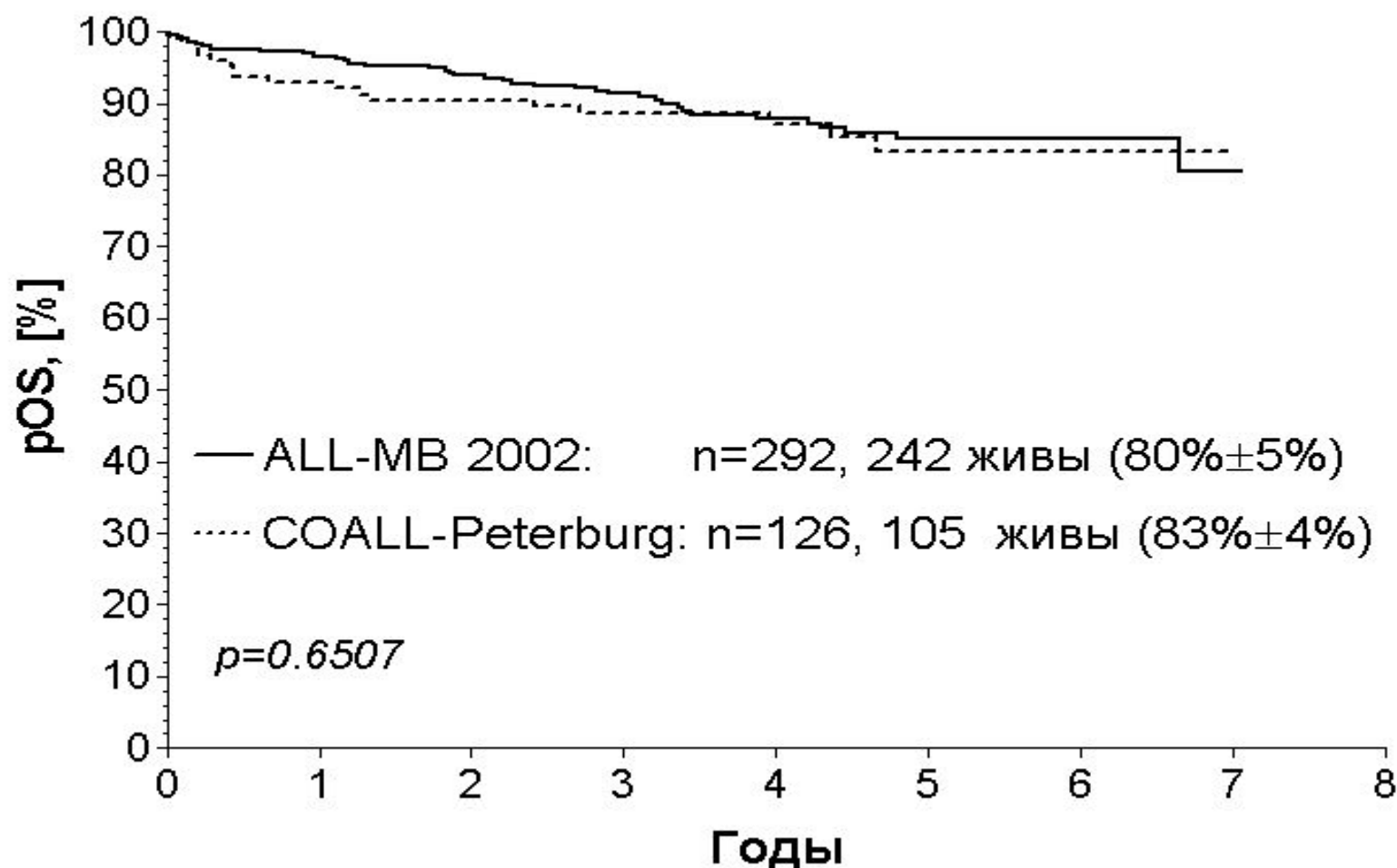
1. Антиметаболиты: 6 - меркаптопурин: цитозинарабинозид; тиогуанин; метатрексат и аметоптерин.
2. Противоопухолевые антибиотики: дианорубомицин (рубомицин); блеомицин, адриамицин.
3. Блокаторы митозов; винкристин: винбластин (международное название - онкавин).
4. Глюкокортикоиды: преднизолон; триамцинолон..
5. Антиферментные препараты: аспаргиназа

Необходимо учитывать следующие принципиальные положения • сочетание цитостатических препаратов оказывает большее цитостатическое действие • комбинировать необходимо препараты различной фазово- и циклоспецифичности с нециклоспецифическими препаратами, чтобы охватить большее количество лейкозных клеток. • соблюдение цикличности и прерывистости в применении препаратов • длительность , упорность , достаточная активность терапии 41 Транспланта

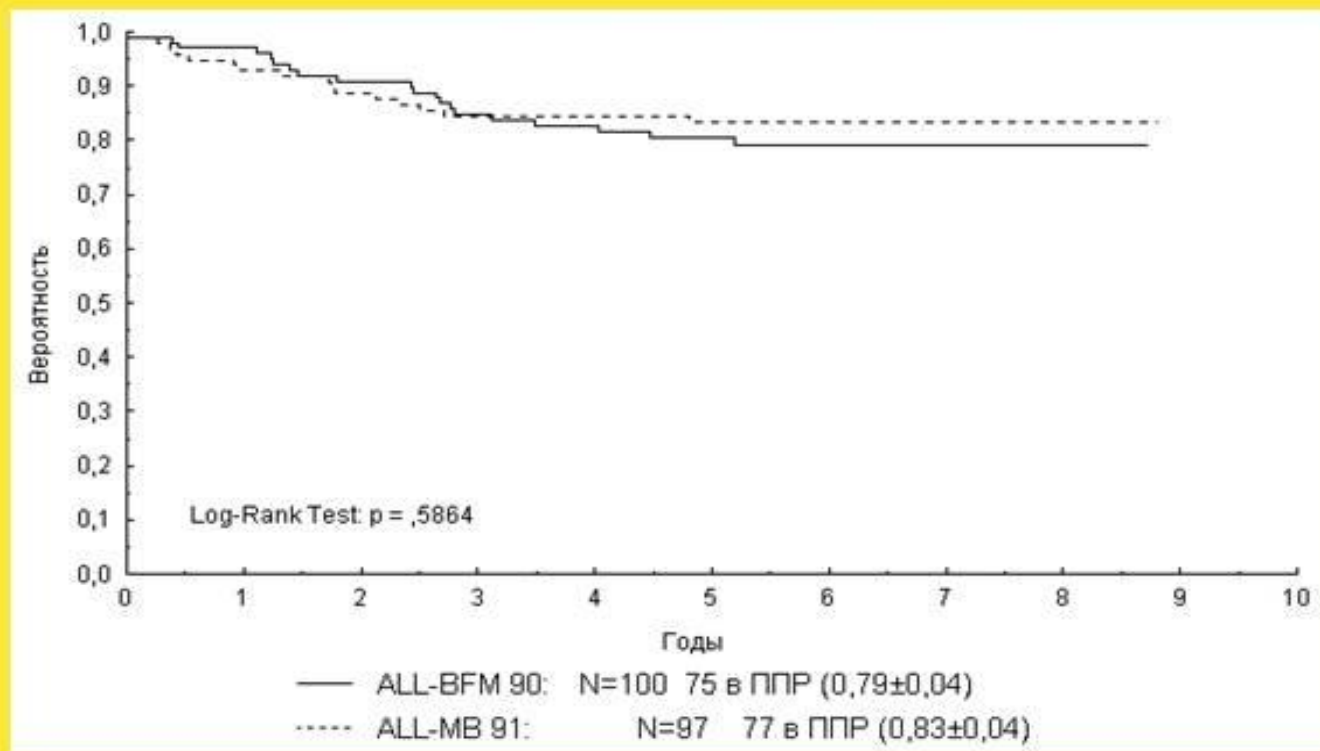
## Бессобытийная выживаемость у детей с ОЛЛ







# Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза в общей группе по программам ALL-BFM-90 и ALL-MB-91



# ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ

## В 100% протоколов

- комбинированный метод – облучение головы в суммарной дозе 18-24 Гр + эндолюбальное введение метотрексата 12,5 мг/м<sup>2</sup> 4-6 раз с интервалом 3-5 дней, возможно сочетание метотрексата и циторабина (30 мг/м<sup>2</sup> );
- Введение циторабина+дексаметазона (преднизолона)+метотрексата;
- введение метотрексата в дозе 12,5 мг/м<sup>2</sup> каждые 5 дней №.

□ **Применение современных программ интенсивной полихимиотерапии вызывает возникновение целого ряда осложнений и побочных эффектов, значительно влияющих на результаты лечения и прогноз у больных с острым лейкозом.**

## **Симптоматическая (вспомогательная) терапия острого лейкоза**

Трансфузионная заместительная терапия

Дезинтоксикационное лечение

Иммунотерапия (введение иммуноглобулинов!!!, иммуностимуляторы не применяются)

Введение колоницстимулирующих факторов (ГКСФ)

Лечение инфекционных осложнений

### **Цитостатическая болезнь и осложнения цитостатической терапии**

Примеры специфических осложнений. Винкристин - нейротоксичность, алопеция. Рубомицин - кардиотоксичность.

**Цитостатическая болезнь** - общее угнетение кроветворения, цитостатический энтерит и колит, цитостатический гепатит, кардиомиопатия, цитостатическая пневмопатия, поражения интерстиция почек мочевой кислотой, задержка роста.

# ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНФЕКЦИЯМ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

<b>ПРИЧИНЫ</b>	<b>ЭФФЕКТЫ</b>
<b>Лейкоз</b>	<b>Гранулоцитопения, лимфопения</b>
	<b>Гиппогаммаглобулинемия</b>
	<b>Нарушения иммунитета</b>
<b>Химиотерапия</b>	<b>Цитопения</b>
	<b>Нарушения целостности физиологических барьеров</b>
	<b>Т- и В-клеточный дефицит</b>
<b>Госпитализация (воздух, еда, вода, личные контакты)</b>	<b>Колонизация внутрибольничной флорой</b>
<b>Катеторы, дренажи</b>	<b>Нарушения целостности физиологических барьеров</b>

## ГРУППЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ИНФЕКЦИЙ

Фактор	Инфекционный риск	
	стандартный	высокий
Нейтропения	$> 0,5 \times 10^9/\text{л}$	$< 0,1 \times 10^9/\text{л}$
	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}, < 8$ дней	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}, > 8$ дней
Мукозит	I-III стадии	IV стадия
Лейкоз	Хороший ответ на индукцию	Плохой ответ на индукцию
		Острая стадия
Лечение	Стандартные дозы	Высокие дозы
	Первая линия терапии	Трансплантация ГСК
	Поддерживающая терапия	

# Лечение инфекционных осложнений

- ✓ Своевременная и адекватная антибактериальная терапия
- ✓ Применять антибиотики широкого спектра действия, целесообразно комбинировать антибиотики различных классов: защищенные пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины, макролиды
- ✓ В случаях, когда лихорадка продолжается более 48 часов, схему антибиотикотерапии меняют
- ✓ ацикловир (зовиракс)
- ✓ нистатин +ципрофлоксацин для профилактики эндогенного инфицирования применяется стерилизация кишечника
- ✓ при тяжелых грибковых генерализованных процессах с развитием сепсиса, показано лечение системными антимикотиками (амфотерицин, каспофунгин, озолы)
- ✓ профилактика стоматита
- ✓ Профилактика пневмоцистной пневмонии

# Трансплантация костного мозга

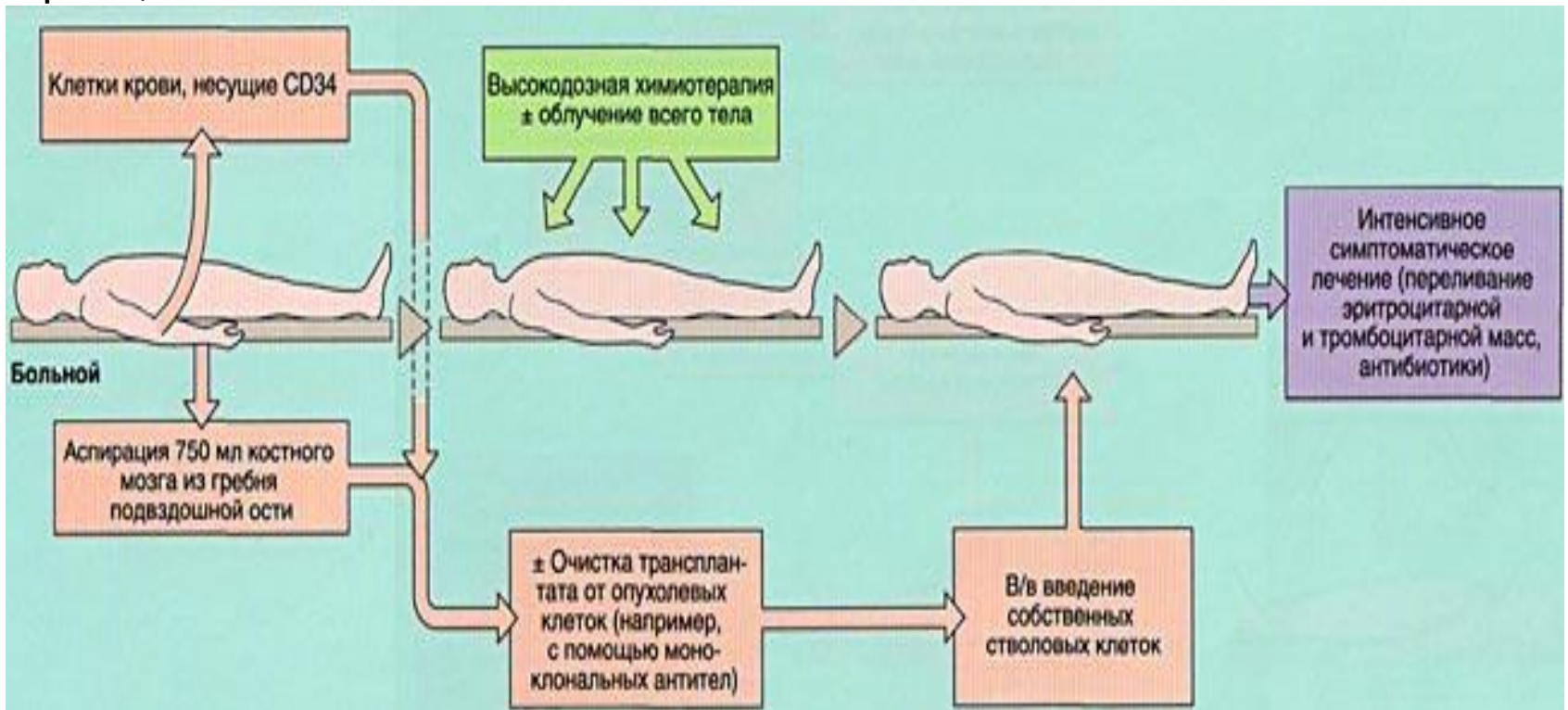
- Из обеих задних подвздошных костей делают примерно 200 аспираций.
- Набирают примерно 1 литр костного мозга, который затем фильтруют и вводят в/в реципиенту.
- Инфузированные клетки находят дорогу в костный мозг и в течении 3-4 недель, восстанавливают кроветворение.
- После трансплантации костного мозга рецидивы наступают у немногих больных, а основной причиной смерти являются осложнения трансплантации: отторжение трансплантата, реакция трансплантат против хозяина, иммунодефицит.



**Аутологичная** трансплантация костного мозга. Стволовые клетки берутся у самого больного в период улучшения, обязательно до лучевой и химиотерапии. **Аллогенная** трансплантация костного мозга. Происходит забор клеток от донора, который должен хотя бы частично совпадать с больным генетически. Обычно такими донорами становятся близкие родственники



Благодаря использованию факторов роста стволовых клеток (Г-КСФ), большинство трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток проводится сегодня с применением стволовых клеток периферической крови, а не костного мозга



## **Диспансерное наблюдение при остром лейкозе:**

- ❖ Детям назначается диета N 5 по Певзнеру. Назначаются гепатопротекторы.
- ❖ Исключают инсоляцию, светолечение, воздействие токов высокой частоты.
- ❖ При удовлетворительном самочувствии возможны занятия в школе с 1 дополнительным днём отдыха в неделю, освобождение от уроков труда, физкультуры, сельскохозяйственных работ и экзаменов.
- ❖ Ежемесячно ребенка осматривает педиатр. Гематолог осматривает ребенка 2-3 раза в месяц.

### ***Периодичность осмотра «узких» специалистов:***

ЛОР - врач - 2 раза в год

Стоматолог - 2 раза в год.

Окулист 1 раз в 3 месяца, невропатолог по показаниям.

### ***Лабораторные исследования:***

Общий анализ крови 2-3 раза в месяц

Общий анализ мочи 1 раз 3-6 месяцев.

Билирубин, трансаминазы, остаточный азот сыворотки крови 2 раза в год.

Стернальная и люмбальная пункции 1 раз в 3-4 месяца.

# ИННОВАЦИОННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВАНЫ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДВУХ ОСНОВНЫХ МЕХАНИЗМОВ

*Таргетная терапия*, заключающаяся в уникальном механизме действия препаратов, в избирательном влиянии на раковые клетки и не вызывающая значительного повреждения здоровых клеток.

*Процедуры, основанные на активации и стимуляции иммунной системы* пациента против раковых клеток. Известно, что раковые клетки способны «обмануть» иммунную систему, однако новые препараты позволяют нарушить данный механизм, поэтому организм сам в состоянии бороться с заболеванием.

