

УДК 616-053.2:616.15

К. С. Казначеев, Т. И. Поспелова, В. Д. Злобина, М. Н. Майорова

Новосибирский государственный медицинский университет
Красный проспект, 52, Новосибирск, 630091, Россия
Новосибирский детский областной онкогематологический центр
пос. Краснообск Новосибирской обл., 630501, Россия
E-mail: kaznatcheev@mail.ru

ВРОЖДЕННЫЕ ЛЕЙКОЗЫ У ДЕТЕЙ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Приведены данные о распространенности врожденных лейкозов в России, за рубежом и в Новосибирской области. Проанализированы результаты терапии, возможные причины неудач и недостатки в диагностике.

Ключевые слова: дети, врожденный лейкоз, терапия.

Клиническая онкология детского возраста за прошедшее десятилетие добилась определенных успехов в понимании многих вопросов этиологии, патогенеза, особенностей клинического течения, диагностики и лечения ряда заболеваний опухолевой природы у детей. К этой обширной группе заболеваний относятся и гемобластозы: острые и хронические лейкозы, неходжкинские лимфомы (лимфосаркома), лимфогранулематоз, опухоли гистиоцитарно-макрофагальной системы (гистиоцитозы).

Согласно имеющимся статистическим данным (официальные отчеты и данные канцеррегистров), общая заболеваемость злокачественными новообразованиями у детей России составляет от 3 100 до 4 450 случаев, причем в структуре заболеваемости гемобластозы составляют 45–46 % (или от 1 400 до 2 100 случаев в год) [1; 3; 4]. Наибольший удельный вес в этой структуре принадлежит лейкозам – самым частым злокачественным новообразованиям у детей до 4 лет (1 : 20 000).

Показатель заболеваемости лейкозом в различных регионах России на 100 000 детского населения за последние 10 лет составил от 2,8 до 3,2 случаев в год [1–4].

Чаще острые лейкозы (ОЛ) выявляются в возрасте от 2 до 6 лет (так называемый «младенческий пик»): дети этого возраста составляют около 50 % всех заболевших. У 10–15 % детей заболевание диагностируется в возрасте старше 10 лет, а у 1–2 % –

в возрасте до 1 года. Высказывается предположение, что такое возрастное распределение определяется длительностью латентного периода и отражает пренатальное происхождение ОЛ [1; 3–5].

В неонатальном периоде диагностируется всего 3 % гемобластозов от их общего числа у детей (1 : 600 000–800 000 детского населения в год). В мировой литературе за последние 10 лет описано примерно 200 наблюдений врожденных лейкозов [4–7].

В зарубежной литературе выделяют две группы больных с диагнозом «врожденный лейкоз»: 1) больные в возрасте от периода новорожденности до 6 недель – собственно врожденный лейкоз; 2) больные от 6 недель до 1 года (в ряде случаев до 2 лет жизни) – младенческая лейкемия [7; 9]. Такое деление во многом искусственно и не отражает особенностей течения болезни. Строго говоря, любые проявления лейкоза у детей в возрасте до 5 лет можно считать врожденными (если придерживаться гипотезы о мноклоновом происхождении лейкоза и постулата о постоянстве скорости деления клеток), поскольку при развитии заболевания для накопления опухолевой массы требуется приблизительно 4–5 лет от момента первичной мутации до клинически диагностируемого уровня. Чем раньше возникают клинические проявления ОЛ, тем соответственно короче был период, в течение которого происходило бессимптомное деление опухолевых клеток, тем, следовательно,

была выше скорость деления клеток. Соответственно в случае выявления лейкоза в первые дни или недели жизни необходимо вести речь о заболевании с высочайшей скоростью клеточного деления, которая обеспечивает накопление опухолевой массы уже к рождению.

Таким образом, первичная мутация и предбластоматозный период развития врожденного лейкоза приходится на время внутриутробного развития, а на внеутробный период – периоды доклинических и клинических проявлений.

Известно, что эффективность лечения любого заболевания, а тем более онкологического, зависит, прежде всего, от ранней диагностики и своевременного начала лечения в специализированном учреждении. Своевременное распознавание заболевания во многом зависит от раннего обращения родителей ребенка к врачу и от постоянной онкологической настороженности последнего. При этом сохраняется общая установка, требующая при обследовании ребенка искать, а не исключать злокачественную опухоль во всех случаях дифференциальной диагностики.

Лейкозы являются первичным опухолевым заболеванием костного мозга, при котором опухолевые клетки, поражая костный мозг, распространяются не только по органам кроветворения, но и в ЦНС, другие органы и системы. Для манифестных клинических проявлений ОЛ характерны: увеличение лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, боль в костях и суставах, повышение температуры, бледность, быстрая утомляемость, недомогание, геморрагии. Реже появляются стоматит, головная боль, обмороки, изменения со стороны нервной системы. Вышеперечисленные симптомы являются неспецифическими, их выраженность зависит от развития основного заболевания. В результате поставить диагноз лейкоза позволяет только специфическая морфологическая картина изменений костного мозга (наличие 30 % бластов и более) [1; 2; 9].

Как правило, дети с врожденными лейкозами выявляются случайно, при проведении планового анализа крови в роддоме или в поликлинике после обращения по поводу другого заболевания. Следует отметить, что в начальном периоде ОЛ протекает под ви-

дом болезней-«масок», связанных преимущественно с гиперпластическим поражением органов либо с выраженным цитопеническим синдромом. В этот период детям могут быть выставлены такие диагнозы, как ревматизм, лимфаденит, инфекционный мононуклеоз, злокачественная лимфома и др., а также апластическая анемия, геморрагический васкулит, тромбоцитопеническая пурпура, сепсис и др.

К косвенным симптомам врожденного лейкоза различные авторы относят: кожные узловые инфильтраты, гепатоспленомегалию, задержку в прибавке массы тела, стойкую пурпуру, респираторный дистресс-синдром. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать ряд врожденных генетических перестроек, при которых частота возникновения лейкоза выше: трисомия 7, синдром Тернера, мозаичная трисомия 9, мозаичная моносомия 7.

Начиная с 1976 г. во всем мире пользуются ФАВ (Франция, Америка, Британия) классификацией острых лейкозов. По данным исследования костного мозга выделяют острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), включающий 3 подтипа (L1–L3), 75–80 % от всех лейкозов у детей, и острый нелимфобластный лейкоз (ОНЛЛ), который включает в себя 7 подтипов (M1–M7) и составляет 20–25 % лейкозов у детей [1; 2; 5].

Для клинической практики выделение вариантов ОЛ имеет очень большое значение, поскольку от точной идентификации зависит курс проводимой терапии и прогноз для жизни больного.

По данным литературы, наиболее часто среди врожденных лейкозов встречаются моно/миелоцитарные варианты M4 или M5 (до 2/3 случаев), реже недифференцируемый. Наиболее редок лимфобластный вариант (с пре-B иммунофенотипом, CD19+ или CD10+). Отмечается высокая частота наличия хромосомных перестроек: 11q23 встречается в 1/3–1/2 случаев, t (4; 11), t (9; 11) и t (11; 19) встречаются у 10 % каждая форма [5; 8–10]. Соотношение мальчиков и девочек приблизительно одинаковое. Течение заболевания характеризуется вовлечением ЦНС, высоким числом лейкоцитов, сопутствующими аномалиями развития желудочно-кишечного тракта, соединительной ткани.

Прогноз заболевания неблагоприятный, максимальная длительность безсобытийной выживаемости составляет 4 года, медиана – 1 год (у лиц с ОЛЛ частота ремиссии достигает 30 % случаев). У лиц, заболевших в возрасте до одного месяца, длительность общей выживаемости не превышает 6-ти месяцев независимо от вида лейкоза.

Особо выделяют врожденный лейкоз у больных с синдромом Дауна; в этом случае отмечается благоприятное течение со спонтанными ремиссиями у 60 % детей от числа заболевших. По данным зарубежных авторов, врожденный лейкоз при синдроме Дауна и других трисомиях и мозаицизмах составляет наибольшую долю (до 70 %) от общего числа заболевших. Следует отметить, что в ряде российских источников литературы врожденный лейкоз при синдроме Дауна не относят к собственно лейкозам, а рассматривают как транзитное состояние [5; 6; 8].

В результате проведения мультицентровых исследований [2; 5–7] были выработаны несколько вариантов терапевтической тактики.

1. Врожденный лейкоз на фоне синдрома Дауна. Необходимо воздерживаться от терапии настолько, насколько это возможно, так как высока вероятность возникновения спонтанной ремиссии. Терапия проводится по протоколу, соответствующему морфологической картине лейкоза.

2. Врожденный лейкоз с нормальным кариотипом бластных клеток и отсутствием хромосомных перестроек. В этом случае также сохраняется высокая вероятность спонтанной ремиссии и рекомендуется отсрочить проведение полихимиотерапии. В случае необходимости может быть назначена терапия по соответствующему морфологической картине протоколу.

3. Врожденный лейкоз с хромосомными перестройками в бластных клетках. Заболевание быстро прогрессирует, отличается устойчивостью к проводимой химиотерапии, требует раннего начала терапии.

По данным НИИ детской онкологии РАМН [1; 2], за последние 10 лет в клинике института наблюдался 331 ребенок в возрасте от 2-х дней до 3-х лет с различными вариантами лейкозов. Основную группу составили дети с острым лимфобластным

лейкозом (74 %), с нелимфобластными вариантами (14,2 %), с хроническим миелолейкозом (11,8 % пациентов). Среди всех детей 42 были с врожденным лейкозом, у которых признаки заболевания отмечались уже в первые 2 месяца жизни. У 36 больных с врожденным ОЛЛ ремиссия сохранялась в течение 7 лет и более, т. е. речь идет о полном выздоровлении этой группы больных. Значительное расхождение с зарубежными данными (преобладание лимфобластного варианта, малая доля лиц с трисомиями) может быть объяснена неполным обследованием детей с выявленной врожденной хромосомной патологией (включая отказ родителей от дальнейшего обследования), большим количеством отказов родителей от воспитания с последующей передачей детей в детские дома.

Результаты исследования и обсуждение

За последние 10 лет в Новосибирском областном детском онкогематологическом центре наблюдалось 13 детей, из них 4 мальчика и 9 девочек. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 4 месяца 22 дня. Из 13 детей в г. Новосибирске проживало 8 человек. Структура врожденных лейкозов была следующая: у 9 детей лимфобластный вариант, у 3 детей миелобластный вариант и у 1 пациента диагностирована врожденная неходжкинская лимфобластная лимфома с лейкемизацией IV степени.

Негематологические симптомы выявлены только у 2-х детей: симптомы интоксикации, слабость, вялость, плохая прибавка массы тела. У одного из них присутствовали кожные изменения – лейкемиды. Остальные больные выявлены случайно, при проведении планового обследования в детской поликлинике.

Среди детей с лимфобластным лейкозом у 5-ти человек диагностирован L2 вариант лейкоза по FAB, у 3-х человек – L1 вариант и у 1-го ребенка вариант не определен.

По данным общего анализа крови у 3-х детей с лимфобластным лейкозом отмечался гиперлейкоцитоз (от $148 \times 10^9/\text{л}$ до $738 \times 10^9/\text{л}$) и высокий бластоз (от 80 до 96 %), у остальных детей с лимфобластным лейкозом уровень лейкоцитов в общем

анализе крови составлял от $4,3 \times 10^9/\text{л}$ до $22,3 \times 10^9/\text{л}$ и бластоз от 2 до 12 %.

У 6 детей с ОЛЛ отмечалась тотальная бластная инфильтрация костного мозга, у детей с миелобластным лейкозом количество бластных клеток костного мозга составляло от 32 до 47,9 %.

Из 13 детей попытки лечения были произведены у 8 человек: у 3-х детей терапия осуществлялась по протоколу ALL-BFM-90, у 2-х – по протоколу ALL-MB-2002, у 2-х – по протоколу ALL-Inf-2002 и у одного ребенка проведен 4-недельный курс терапии с применением винкристина и преднизолона. На фоне проводимой терапии достичь первичной костно-мозговой ремиссии удалось лишь у 1-го ребенка (на 15-й день протокола I программы ALL-BFM-90); уровень бластоза в костном мозге составил 0,6 %, но в дальнейшем на фоне лечения по протоколу М возник рецидив заболевания. У остальных детей, находившихся на лечении, эффект от проводимой полихимиотерапии отсутствовал.

Заключение

Заболеваемость врожденным лейкозом среди детей Новосибирской области не превышает уровень заболеваемости в стране и за рубежом. Тем не менее обращает на себя внимание преобладание в структуре заболеваемости лимфоидных форм, что может говорить о несвоевременной диагностике миелобластного лейкоза, особенно у детей, страдающих болезнью Дауна и другими трисомиями.

Список литературы

1. Балакирев С. А. Особенности лейкозов у детей раннего возраста // Рус. мед. журнал. 1999. № 1. С. 55–58.
2. Острый лимфобластный лейкоз: результаты лечения и перспективы /

М. Г. Божьева, А. В. Попа, И. Е. Гаврилова и др. // Детская онкология. 2005. № 4. С. 4–12.

3. Горикова Е. В. Эпидемиология опухолей у детей в Астраханской области за период 1986–2003 гг. // Материалы ежегодного съезда онкогематологов. М., 2004. С. 15.

4. Шалимов С. А., Федоренко З. П. Структура заболеваемости населения Украины злокачественными новообразованиями // Онкология. 2001. Т. 3, № 2–3. С. 90–96.

5. *Biological and therapeutic aspects of infant leukemia* / A. Biondi, G. Cimino, R. Pieters et al. // Blood. 2000. Vol. 96, № 1. P. 24–34.

6. *Akute myeloische leukemie bei kindern mit Down-syndrom* / U. Creutzig, J. Ritter, W. D. Ludwig et al. // Klein. Pediatr. 1995. Bd. 207. S. 136–144.

7. *Spontaneous remission of congenital leukemia* / J. G. Dionulos, D. S. Hawkins, B. S. Clark et al. // J. Pediatr. 1997. Vol. 131. P. 300–303.

8. *Hematologic malignancies with t(4; 11)(q21; q23) – a cytogenetic, morphologic, immunophenotypic and clinical study of 183 cases* / B. Johansson, A. V. Moorman, O. A. Haas et al. // Leukemia. 1998. Vol. 12, № 5. P. 779–787.

9. *Congenital abnormalities in children with acute leukemia: a report from the children's cancer group* / A. C. Mertens, W. Wen, S. M. Davies et al. // J. Pediatr. 1998. Vol. 133. P. 617–623.

10. *Hematological malignancies with t(9; 11)(p21; q23) – a laboratory and clinical study of 125 cases* / G. L. Swansbury, R. Slater, B. J. Bain et al. // Leukemia. 1998. Vol. 12, № 5. P. 792–800.

Материал поступил в редколлегию 15.05.2006

К. С. Kaznatcheev, Т. I. Pospelova, V. D. Zlobina, M. N. Mayorova

Congenital leukemia in children from Novosibirsk local district

Analysis of congenital leukemia distribution in Russia, foreign countries and Novosibirsk local district was made. Results of therapy, possible reasons of failure and disadvantages in diagnosis also were analyzed.

Keywords: children, congenital leukemia, therapy.