

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ОСТРОГОЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ**

Борщева Ю. С.

Научный руководитель: к.м.н., доцент С. А. Ходулева

**Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — является самым распространенным злокачественным заболеванием в детском и юношеском возрасте. Пик заболеваемости приходится на возраст от 1 года до 6 лет [1]. Чаще болеют мальчики. В структуре педиатрической онкологической патологии доля ОЛЛ составляет до 25 % и 75–80 % случаев всех гемобластозов, причем 60–65 % составляют common-B-клеточные лимфобластные лейкозы (пре-пре-В-ОЛЛ), 18–20 % — пре-В-клеточные лимфобластные лейкозы (пре-В-ОЛЛ), 10–15 % — Т-клеточные лимфобластные лейкозы (Т-ОЛЛ) [2]. Уровень заболеваемости ОЛЛ в Республике Беларусь составляет $4,13 \pm$ на 100 тыс. детского населения, по Гомельской области — $4,2$ на 100 тыс. детского населения [3]. Использование разработанных программ полихимиотерапии (ПХТ) лейкозов с учетом их иммунофенотипического (ИФТ) варианта и наличия цитогенетических и молекулярно-биологических изменений позволяют добиться 80 % 5-летних ремиссий [4]. Оценка инициальных клинико-лабораторных изменений при ОЛЛ у детей, является важным моментом не только для первичной диагностики ОЛЛ и выбора ПХТ, но и для определения прогностических факторов риска.

Цель

Оценить клинико-лабораторную характеристику ОЛЛ у детей с учетом цитогенетических, молекулярно-генетических исследований и ИФТ бластных клеток.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный и проспективный анализ 160 случаев ОЛЛ у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет за 21-летний период (1994–2015 гг.), диагностированных на базе детского гематологического отделения Гомельской областной клинической больницы (1994–2003 гг.) и гематологического отделения для детей РНПЦРМ и ЭЧ (2003–2015 гг.). Материалом для проведения исследования служили амбулаторные и медицинские карты стационарных пациентов. Диагноз ОЛЛ подтвержден данными цитологического исследования костного мозга (КМ), цитохимии бластных клеток и их ИФТ. Цитогенетическая оценка проводилась у 108 пациентов, молекулярно-биологическая у 95 пациентов, оценка ИФТ у 144 пациентов. ИФТ проводилась методом трехцветной проточной цитофлуориметрии. В-ОЛЛ диагностировался при наличии кластеров дифференцировки: CD19+ и (или) CD79a+ и (или) CD22cyt+; пре-пре-В-ОЛЛ дополнительным CD10+; для Т-ОЛЛ — CD3+, CD2+ и (или) CD5+ и (или) CD8+ маркеры. Диагностическим считался показатель CD > 25 %. Для выявления цитогенетических изменений применялась методика С-дифференциальной окраски хромосом с использованием красителя Гимзы. Для выявления молекулярно-биологических изменений использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с обратной транскрипцией. Детекция ПЦР-продуктов проводилась с помощью электрофореза. Все дети с ОЛЛ получали программную ПХТ: до 2000 г. в соответствии с протоколом ВФМ; с 2000 г. лечение проводилось по протоколу МВ.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст детей на момент постановки диагноза составил $5 \text{ лет} \pm 5 \text{ месяцев}$. Несколько чаще ОЛЛ наблюдался у мальчиков — в 56,9 % случаев наблюдений, в то время как у девочек в 43,1 %, при соотношении 1,3:1. Дети, проживающие в городе, состав-

вили 72,5 % случаев, в сельской местности — 27,5 % случаев, что косвенно может указывать на влияние неблагоприятных факторов, в частности, техногенного загрязнения окружающей среды. При изучении возрастной структуры заболеваемости ОЛЛ у детей выявлено, что наибольшее количество случаев ОЛЛ наблюдалось у детей в возрасте от 1 года до 5 лет и составило 50,6 % от всех случаев, на возраст от 5 до 10 лет пришлось 25,9 % случаев, до 1 года и старше 10 лет было 3,8 и 19,6 % случаев соответственно. Среди клинических проявлений в момент постановки диагноза ОЛЛ лидировал гиперпластический синдром (86,2 %). Анемический и геморрагический синдромы выявлялись в 68,3 и 58,6 % случаев соответственно. Проявлением инфекционно-токсического синдрома были субфебрильная температура, которая наблюдалась у 48,3 % детей, и лихорадка у 16,5 % детей. Анализ показателей периферической крови (ПК) выявил, что инициальный уровень лейкоцитов колебался от $0,7 \times 10^9/\text{л}$ до $259 \times 10^9/\text{л}$, средний показатель составил $22,1 \times 10^9/\text{л}$. У 80,8 % наблюдался лейкоцитоз менее $30 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$ был у 19,2 % детей. При этом относительное содержание бластов в ПК варьировало от 0,5 до 90 %, средний показатель составил 37,6 %. Следует отметить также, что у 19 % детей с ОЛЛ бластов в ПК обнаружено не было. Главным диагностическим критерием ОЛЛ является наличие бластов в КМ > 30 %. Анализ степени бластной инфильтрации КМ у обследуемых пациентов показал, что инициальный бластоз был от 31,8 до 97,4 %, при среднем показателе 78,5 %. Для оценки статуса ремиссии, анализ степени бластной инфильтрации КМ оценивали у всех пациентов на 30/36 дни в зависимости от протоколов ПХТ: VFM/MB. Уровень бластов при регистрации ремиссии составил от 0 до 12,4 %, средний показатель составил 1,3 %. У 7,5 % ($n = 12$) ремиссия на 30/36 день достигнута не была, что явилось плохим прогностическим фактором. Анализ результатов ИФТ показал, что у 91,1 % детей был выявлен В-ОЛЛ, при этом пре-пре-В-ОЛЛ — в 73,7 % случаев (наиболее благоприятный), пре-В-ОЛЛ диагностировался в 26,3 % случаев, Т-ОЛЛ составил 8,9 %. Анализ цитогенетики выявил изменения в 34,3 % обследуемых пациентов ($n = 37$), причем числовые изменения преобладали и составили 81 %. Среди них: гипердиплоидия (трисомии 21, 14 хромосом) встречалась у 73,3 % случаев, гиподиплоидия (отсутствие 18 хромосомы) — 26,6 % случаев. Структурные изменения выявлены у 27 %, при этом в виде делеций и во всех случаях они оказались различными ($\text{del}(7)(\text{p}12)$, $\text{del}(9)(\text{p}12)$, $\text{del}(12)(\text{p}11)$, $\text{del}(5)(\text{p}12)$). Молекулярно-генетические исследования позволили выявить генетические аномалии у 18,9 % обследуемых пациентов ($n = 18$), среди них: $t(12;21)\text{TEL/AML}$ в 66,7 % случаев, $t(9;11)\text{BCR/ABL}$ — в 5,5 % случаев, $t(1;19)\text{E2A/PBX1}$ и $t(11;19)\text{maal/Epa}$ — в 11 % случаев каждая. Транслокация $t(4;11)\text{MLL/AF4}$, которая является наиболее злокачественной, выявлена не была ни в одном случае.

Выводы

При оценке полученных результатов были сделаны следующие выводы. Среди клинических проявлений преобладал гиперпластический синдром (86,2 %). В 80,8 % случаев ОЛЛ инициальный лейкоцитоз был менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Среди иммунофенотипических вариантов преобладал В-клеточный ОЛЛ (91,1 %): пре-пре-В вариант (73,7 %). У 34,3 % детей с ОЛЛ выявлены цитогенетические аномалии, из которых преобладали числовые изменения (81 %): гипердиплоидия (73,3 %). У 18,9 % пациентов были выявлены молекулярно-генетические аномалии, преобладала относительно благоприятная мутация $t(12;21)\text{TEL/AML}$ (66,7 %). Клинико-гематологическая ремиссия достигнута в 92,5 % случаев ОЛЛ. Достаточно высокий показатель выхода в ремиссию сопоставим с клинико-лабораторной характеристикой случаев ОЛЛ у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007 / G. M. Dores [et al.] // *Blood*. — 2005. — Т. 119, Вып. 1. — С. 34–43.
2. Молекулярно-генетические аспекты прогнозирования острого лимфобластного лейкоза у детей / С. А. Ходулева [и др.] // *Онкогематология*. — 2012. — № 4. — С. 71.
3. *Savva, N. N.* Childhood malignancies in Belarus: Incidence, survival, mortality and palliative care. — Minsk, 2008. — P. 236.
4. *Новикова, И. А.* Клиническая и лабораторная гематология: учебное пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. — Минск: Выш. шк., 2013. — 420 с.