

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616-006.04-053.2

**ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ
У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Шамитова Е.Н., Кучева А.Д., Салыхова З.И.

*ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары,
e-mail: zarina.salyakhova@gmail.com*

В представленной работе рассмотрены аспекты лечения острого лимфобластного лейкоза, что собственно предполагает под собой злокачественную патологию костного мозга и крови, которая заключается в продуцировании кроветворным органом бластных (незрелых) лейкоцитов. Доля ОЛЛ составляет 75–80% от всего числа случаев заболевания системы кроветворения у детей. Исследованы виды В и Т клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей. Главным критерием производительности терапии ОЛ считаются характеристики длительной выживаемости больных. Рассмотрены моменты, действующие на его образование, и 3 из которых остаются актуальными до нынешнего дня: инициальный опухолевый лейкоцитоз, возраст больного и иммунофенотип бластных клеток. Можно подчеркнуть, что еще значимо воздействуют на эффективность и выживаемость больных ОЛЛ факторы, как биологического свойства, так и небологического, такие как включение/невключение больного в клиническое исследование; а еще стационар, где ведут химиотерапия. Большое внимание уделено вопросу о терапии лимфобластного лейкоза у ребят, приведен клинический случай данной болезни 2006 г., где рассмотрены ход лечения и вероятные его осложнения. Статья служит серьезным источником информации, касающейся болезни острого лимфобластного лейкоза, для родителей детей, страдающих данным видом онкологии.

Ключевые слова: ОЛЛ, дети, заболевание, лечение, пациент

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN PRESCHOOL CHILDREN

Shamitova E.N., Kucheva A.D., Salyakhova Z.I.

I.N. Ulanov Chuvash State University, Cheboksary, e-mail: zarina.salyakhova@gmail.com

The present paper discusses aspects of the treatment of acute lymphoblastic leukemia, which actually implies a malignant pathology of the bone marrow and blood, which consists in the production of blast (immature) leukocytes by the hematopoietic organ. The share of ALL is 75–80% of the total number of cases of hematopoietic system diseases in children. The types of B and T cell acute lymphoblastic leukemia in children were studied. The main criterion for the performance of OL therapy is considered to be the characteristics of long-term survival of patients. The factors affecting its formation and 3 of which remain relevant to this day are considered: initial tumor leukocytosis, the age of the patient and the immunophenotype of blast cells. It can be emphasized that factors of both biological and non-biological properties, such as the inclusion/non-inclusion of the patient in a clinical trial, and also the hospital where chemotherapy is conducted, also significantly affect the effectiveness and survival of patients with ALL. Much attention is paid to the treatment of lymphoblastic leukemia in children, clinical cases of this disease in 2006 are given, where the course of treatment and its probable complications are considered. The article serves as a serious source of information concerning the disease of acute lymphoblastic leukemia for parents of children suffering from this type of oncology.

Keywords: all, children, disease, treatment, patient

Наиболее распространенным онкологическим заболеванием детского возраста считается острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), сопровождающийся неконтролируемым увеличением числа лимфоцитов. Встречается у детей младше 15 лет, является второй по частоте причиной смертности. Длительное время может протекать бессимптомно, но в отдельных случаях заболевание проявляется спленомегалией, увеличением миндалин, отитом. Свойственны и необычные симптомы, обусловленные анемией (утомляемость, недомогание), а еще иммуносупрессией и интоксикацией. В связи с данной ситуацией требуется современный подход в лечении детей с ОЛЛ.

Цель работы – изучить терапию ОЛЛ у детей по литературе и ознакомиться с клиническим случаем.

Материалы и методы исследования

Проведен обзор литературы в базе данных Elibrary и др., где ключевыми словами поиска были: острый лимфобластный лейкоз, дети, лечение, выживаемость. Поиск включал исследования зарубежных авторов за последние 5 лет.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Разбирают два иммунофенотипических вида – В- и Т- клеточный ОЛЛ. Т-клеточный ОЛЛ (Т-аллель) у детей презентует собой болезнь высокого риска, а также делят на 5 иммунофенотипов: про-Т-, пре-Т-, корковые Т-, взрослые αβ либо γδ Т-клеточные ОЛЛ. Благодаря широкому применению усиленной химиотерапии прогноз для де-

тей с Т-ОЛЛ существенно улучшился: около 80% больных могут быть излечены [1]. В-клеточный встречается у многих детей. В соответствии с уровнем дифференцировки В-лимфоцитов распознают 4 подварианта В-ОЛЛ: VI (про-В), VII, VIII (пре-В), IV (зрелый В) [2]. Высокая гипердиплоидия (>50 хромосом) присутствует в 30% случаев детской ОЛЛ и связана с мутациями в пути Ras, модификаторами хроматина, такими как CREBBP. Низкая гиподиплоидия (31–39 хромосом) присутствует приблизительно у 1% детей с ОЛЛ, но у > 10% взрослых. Она характеризуется удалением IKZF2 и мутациями TP53, которые наследуются примерно в половине случаев. Близкая гаплоидия (24–30 хромосом) присутствует примерно в 2% случаев детской ОЛЛ и связана с мутациями Ras (особенно NF1) и удалением IKZF3. Как низкогаплоидные, так и близкогаплоидные ОЛЛ ассоциируются с неблагоприятным исходом. Два подтипа В-ALL характеризуются различными изменениями лимфоидного транскрипционного фактора PAX5. PAX5-altered (PAX5alt) В-ALL составляет 10% детских В-ALL, при этом характеризуются различными изменениями PAX5, включая перестройки (чаще всего с ETV6 или NOL4L), последовательные мутации или внутригенную амплификацию. PAX5 P80R В-ALL составляет приблизительно 2% детских В-ALL, при этом характеризуются универсальной мутацией P80R и делецией/мутацией оставшегося аллеля, мутациями в сигнальных генах Ras и JAK2. Одиноклеточная гетерозиготная мутация в IKZF1 (N159Y) определяет новый подтип ОЛЛ (составляющий < 1% случаев) с неправильной локализацией IKZF1, повышенной межклеточной адгезией и экспрессией генов, вовлеченных в онкогенез (YAP1), ремоделирование хроматина (SALL1) и сигнализацию JAKSTAT. У больных с t(12; 21)/ETV6-RUNX в 75% случаев обнаруживают добавочные генетические нарушения: del(12p), которая приводит к утрате гена ETV6 (55–70% случаев); +21 (15–20% случаев) и +der(21)t(12; 21) (10–15% случаев) [3]. По данным ряда исследований существование второстепенных aberrаций приводит к ухудшению прогноза у заболевших с t(12; 21)/ETV6-RUNX [4, 5]. Большое значение имеют два подтипа, обусловленные киназами: филадельфийская хромосома-положительная (Ph+ или BCR-ABL1+) и филадельфийская хромосома-подобная (Ph-подобная или BCR-ABL1-подобная) ОЛЛ. Их частота увеличивается с возрастом. Распространенность BCR-ABL1 ALL прогрессивно увеличивается от < 20% ОЛЛ у взрослых моложе

25 лет до половины взрослых в возрасте 50–60 лет, тогда как распространенность Ph-подобных ОЛЛ достигает пика в молодом зрелом возрасте, и этот подтип наблюдается у 25% взрослых. Изменения генов, факторов транскрипции В-линии, в частности IKZF1, являются отличительной чертой BCR-ABL1 ALL18 и определяют лимфоидную линию и устойчивость к терапии [5, 6]. Изменения IKZF1 ассоциируются с плохим исходом при ОЛЛ, особенно при высокой распространенности BCR-ABL1 и Ph-подобных ОЛЛ; однако они не ассоциируются с плохим исходом при DUX4-ранжированных ALL. Это привело к определению IKZF1-плюс как признака плохого исхода в ОЛЛ, который определяется наличием изменений в IKZF1 и CDKN2A/B, PAX5 или псевдоаутосомной области 1 (PAR1, как суррогат перестройки CRLF2), но не ERG (как суррогат DUX4-перестройки ОЛЛ), обычно выявляемых с помощью мультиплексной лигазозависимой амплификации зонда (МЛАЗ). Хотя этот метод использовался для стратификации риска в нескольких клинических испытаниях, полезность этого подхода ограничена неспособностью МЛАЗ выявить все случаи ключевых высоких рисков (перестройка CRLF2) и благоприятных рисков (перестройка DUX4), которые сочетаются с изменениями IKZF1. Детский Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз характеризуется повторяющимися изменениями в десяти путях, но в большинстве случаев наблюдаются три пути: экспрессия факторов транскрипции Т-линии, сигнализация NOTCH1/MYC и контроль клеточного цикла. Профилирование экспрессии генов позволяет классифицировать > 90% Т-ALL на основные подгруппы, определяемые изменением факторов транскрипции Т-ALL в результате перестройки с энхансерами Т-клеточного рецептора, структурных вариантов или энхансерных мутаций TAL1, TAL2, TLX1, TLX, HOXA, LMO1/LMO2, LMO2/LYL1 или NKX2-1. Недавно описанный механизм дерегуляции заключается в небольших инсерционных/делеционных мутациях TAL1, которые приводят к новому мотиву связывания для MYB или TCF1/TCF2 и последующим изменениям в экспрессии TAL1. Подобный механизм был описан для других онкогенов в Т-ALL, включая LMO2. Другие гены транскрипции, включая ETV6, RUNX1 и GATA3, изменяются в результате делеции или мутации последовательности, но не определяют подтип. Второй, основной мутацией транскрипционного пути, встречающейся в большинстве случаев Т-ALL, является aberr-

рантная активация NOTCH1, критического транскрипционного фактора для развития T-клеток. Постоянная активность NOTCH1, вызванная активирующими мутациями NOTCH1 (в > 75% случаев) и/или ингибиторными мутациями в негативном регуляторе FBXW7 (в 25% случаев), способствует неконтролируемому росту клеток, частично через повышенную экспрессию MYC. Третьим основным изменением, наблюдаемым в детских T-ALL, является делеция локусов опухолевых супрессоров, в основном CDKN2A/CDKN2B (в 80% случаев) и, реже, CDKN1B, RB1 или CCND3. Возраст (младенческий или ≥10 лет), количество лейкоцитов (WBC) при постановке диагноза (≥ 50x10⁹/л), поражение центральной нервной системы (ЦНС), T-клеточный иммунофенотип, раса (латиноамериканская или черная) и мужской пол считаются клиническими неблагоприятными прогностическими факторами. Кроме того, некоторые соматические генетические изменения связаны с исходом заболевания и могут частично объяснять клинические факторы. Например, пациенты с гипердиплоидией (> 50 хромосом или индекс ДНК ≥1,16) и ETV6-RUNX1 имеют лучший прогноз и обычно являются детьми с низким количеством лейкоцитов. И наоборот, пациенты с гиподиплоидией (< 44 хромосом), Ph-положительным или Ph-подобным ОЛЛ, перестройками KMT2A, MEF2D, BCL2/MYC или TCF3-HLF имеют худший прогноз и чаще всего являются подростками или взрослыми с большим количеством лейкоцитов и/или поражением ЦНС. У испаноязычных пациентов чаще встречается Ph-подобный ALL со слиянием CRLF2. Лейкоз новорожденных сильно связан с перестройками KMT2A.

Риск рецидива при определенном уровне MRD различается между генетическими подтипами. Пациенты с благоприятными генетическими подтипами быстрее очищаются от MRD, чем пациенты с генетикой высокого риска и T-ALL. Хотя у пациентов с генетическими особенностями высокого риска риск рецидива сохраняется даже при необнаружении или очень низком уровне (например, < 0,01%) MRD в конце индукции, у пациентов с низким риском, низкий уровень MRD может быть преодолен последующим лечением. Современные протоколы лечения включают клинические факторы, генетику лейкемии и MRD для стратификации риска.

Серьезной проблемой для развивающихся государств при ОЛЛ является высокая смертность, сопряженная с лечением, особенно на этапе индукции лечения [7].

Чтобы повысить выживаемость человека, если у него диагностирован лейкоз, нужно своевременно установить патологию, а также приступить к правильному лечению. Уровень жизни больного снижается из-за таких явлений, как повышение вязкости крови; увеличение внутренних органов (особенно печени и поджелудочной железы); ухудшение зрения; изменение механизма кровоснабжения по периферии; формирование вторичной недостаточности большинства внутренних органов. Необходимо учитывать, что спровоцировать развитие патологии могут также: непрерывное нахождение человека под действием ионизирующего излучения; наследственная предрасположенность или какие-то врожденные патологии; вирусы, характеризующиеся увеличенной онкогенностью; постоянное действие химических канцерогенов; некоторые пищевые продукты, в составе которых находятся консерванты и другие добавки; вредоносные привычки. Если у человека найден острый лейкоз, прогноз жизни может быть положительным, если болезнь диагностирована вовремя. У него возникают такие симптомы, как стремительная утомляемость, легкое недомогание, изменение базальной температуры, головная боль, то есть мгновенно установить ОЛЛ невозможно. Больной может приобрести такие симптомы после простудного заболевания и долго не обращаться к врачу. В анамнезе детей с ОЛЛ встречались такие заболевания: ОРВИ, острые заболевания уха, горла, носа и бронхов: отит, острый бронхит, острый гайморит, ангина, положительный титр иммуноглобулинов G к вирусу простого герпеса, МАРС, ВПС, ветряная оспа; аллергический ринит, алергодерматит, бронхиальная астма, положительный титр иммуноглобулинов G к цитомегаловирусной инфекции, КИИЭ, гепатит С, церебральный синдром, тубинфицированность, туберкулез лимфоузлов, ДЦП, коклюш, сколиоз, головные боли [8]. Для больных с ОЛЛ необходимо химиотерапевтическое лечение. Оно предусматривает использование нескольких цитостатических препаратов, чаще всего их 3. Терапия должна продолжаться несколько лет, и только при конкретно подобранном лечении больной сможет жить дольше. Хотя большинство детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) излечимы с помощью современных методик химиотерапии, для некоторых людей остается вероятным неблагоприятный исход [9–11]. Терапия предусматривает начальное разрушение патологических клеток не только в крови, но и в костном мозге. Дальше необходимо уничтожить менее действующие

атипичные лимфоциты. Это позволит предотвратить возобновление или осложнение болезни. Кроме того, большинство больных требует более кропотливого выбора методов химиотерапии вследствие их более повышенной восприимчивости к побочным эффектам [11]. После этого острая форма лейкомии требует превентивного лечения. Оно направлено на предотвращение формирования метастаз. Когда у больного поражается нервная система, то требуется радикальная терапия. Для того чтобы полностью преодолеть рак, больному может назначаться полихимиотерапия с высокими порциями препаратов, а также имплантация костного мозга. Это делается в том случае, если обычное лечение проходит безрезультатно или заболевание рецидивирует. При проведении операции возможно несколько повысить выживаемость пациента до 10 лет. Во время ремиссии симптоматика патологии практически не появляется.

Клинический случай

Пациентка А., 4,5 года. Диагноз: острый лимфобластный лейкоз, установлен 26.07.06 г. Пациентка часто болела ОРЗ и отитами с 4 до 4,5 лет. За 2 месяца до постановки диагноза родители наблюдали температуру (38°), насморк, кашель, боль в ушах. Лечение протекало в стационаре ОДКБ № 1 г. Екатеринбург. Началась терапия по протоколу ALL-MB-2002,SR.

С 31.07.06 г. по 04.09.06 г. проведена индукционная терапия с дексаметазоном 6 мг/м, на 36-й день терапии достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

С 18.09.06 г. по 03.12.06 проведена консолидация ISR, с L-аспаргиназой 5000 ед./м. Осложнение на фоне терапии: агранулоцитоз, катетерная инфекция с 14.11.06 по 20.11.06г., удален ЦВК, получила антибактериальную терапию. Химиотерапию получала в дозах – 50–100% L-аспарагиназу – без реакции.

С 04.12.06 г. по 25.02.07 г. проведена консолидация IISR, с L-аспаргиназой 10000 ед./м. Химиотерапию получала в дозах 50%, с частыми перерывами по причине инфекционных эпизодов. Осложнения терапии: агранулоцитозы, стоматит, лакунарная ангина, получала противогрибковую, антибактериальную терапию. 05.02.07 г. выполнена КМП, в миелограмме бластов 5,7%, цитогенетически и молекулярно-генетически t(12;21) не была выявлена.

С 26.02.07 г. по 30.04.07 г. проведена консолидация IIISR, с L-аспаргиназой 10000 ед./м. Химиотерапию: метотрексат и 6-меркаптопурин получала в 50% дозе,

L-аспаргиназу 6500 ед. в/м – без реакций. Осложнения терапии: острый бронхит, агранулоцитозы, тромбоцитопения до $38 \times 10^9/\text{л}$, из-за тромбоцитопении последнее введение L-аспарагиназы отменено.

С 07.05.07 г. по 19.11.08 г. получала поддерживающую химиотерапию по протоколу ALL-MB-2002,SR, общая продолжительность которой 1,5 года. Перед поддерживающей химиотерапией выполнено КМП, в миелограмме бласты 0,9%, MRD-негатив. На фоне поддерживающей химиотерапии: частые перерывы из-за инфекционных эпизодов – стоматиты, бронхит, сегментарная пневмония 05.11.08 г., лихорадка до 38°C , многократная рвота, головная боль, слабость, множественные экхимозы, в ОАК: лейкоцитоз, тромбоцитопения. Выполнены КМП и люмбальная пункция.

Миелограмма от 05.11.08 г. Закл. Препарат умеренноклеточный, полиморфный. Мегакариоцитарный росток представлен единичными мегакариоцитами и тромбоцитами. Недифференцированные бласты 0,8%.

Молекулярно-генетическое исследование костного мозга от 05.11.08 г. Закл. Транслокация t(12;21) не была выявлена.

Ликвор 05.11.08 г. цитоз $1,3 \times 10^6/\text{л}$, белок 0,3 г/л. Цитоспин от 05.11.08 г. препарат малоклеточный. Представлен единичными лимфоцитами, 1–2 с ядерными нейтрофилами.

Данные контрольного обследования:

– ОАК 19.11.08 г. Лейк. 4, $47 \times 10^9/\text{л}$, тром. $333 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 123 г/л, эрит. $3,82 \times 10^{12}/\text{л}$, н 60%, лимф. 25%, м 8, 3%, э 6%, СОЭ 14 мм/ч.

– ОАМ 19.11.08 г. – без патологий

– УЗИ брюшной полости 19.11.08 г. Закл. Умеренная гепатомегалия. Диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы.

– УЗИ сердца 19.11.08 г. Закл. ДХЛЖ.

Таким образом, девочке подтверждена клинико-лабораторная ремиссия заболевания, назначена антибактериальная терапия, состояние стабилизировалось. С 12.11.08 г. продолжена поддерживающая химиотерапия. 19.11.08 г. – терапия по протоколу завершена.

Заключение

В последнее десятилетие мы стали свидетелями больших успехов в нашем осмыслении генетических и биологических основ острого лимфобластного лейкоза у детей (ОЛЛ) [9]. Итоги лечения зависят от многих факторов, ведущими из которых считаются возраст, количество лейкоцитов при поступлении, иммунофенотип опухоли, существование соответствующих

условий для проведения терапии. Рассмотренный ранее клинический случай доказывает волнообразность течения данной болезни. Также прослеживается свойственная длительность заболевания. В данном случае достаточно заметна медицинская картина острого лимфобластного лейкоза, подкрепляемая обычными данными лабораторских исследований. Геномный анализ изменил наше представление о молекулярной таксономии ОЛЛ, и эти заслуги привели к внедрению генома и характеристики транскриптома в медицинском управлении ОЛЛ для точной стратификации риска [9, 11]. Включение эффективной иммунотерапии в терапию ALL позволит уменьшить интенсивность обыкновенной химиотерапии и тем самым снизить сопряженную с ней токсичность, собственно, что и приведет к дальнейшему улучшению выживаемости и качества жизни больных [10, 11].

Тема острого лимфобластного лейкоза на данное время остается актуальной и нуждается в дальнейшем исследовании, так как лейкоз до сих пор остается одним из часто встречающихся заболеваний у детей. Данная информация должна улучшить знания в области гематологии.

Список литературы

1. Аманкулова А.А., Макимбетов Э.К. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей на современном этапе // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2020. № 1. С. 11–15.
2. Отто Н.Ю., Отто А.И., Тутаева М.Р., Шахбанова А.М., Сулейманова Х.А., Фараджова Д.М., Каширская Н.А., Шульдайс В.А., Арешева М.Н., Сапрыкина Е.В. Острый лейкоз у детей: тенденции, сложности диагностики // Главный врач Юга России. 2019. № 2 (66). С. 9–11.
3. Пискунова И.С. Структура и значение цитогенетических перестроек у взрослых больных Rh-негативным острым лимфобластным лейкозом: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2017. 119 с.
4. Казакова А.Н., Матвеева Е.А. и др. В-острый лимфобластный лейкоз с t(12;21). Методы определения. Результаты терапии по протоколу MB2008 // Вестник гематологии. 2013. № 2 (9). С. 19.
5. Мисюрин А.В. Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза острых лимфобластных лейкозов // Клиническая онкогематология. 2017. № 10 (3). С. 317–323.
6. Прожерина Ю., Широкова И. Прорыв в лечении хронического лимфоцитарного лейкоза // Ремедиум. 2020. № 9. С. 39–42.
7. Совхозова Н.А., Цопова И.А., Мурзаматова Ш.А. Клиническое направление проточной цитометрии – иммунофенотипирование при острых лейкозах // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2020. № 5. С. 75–80.
8. Шарлай А.С., Илларионова О.И., Федюкова Ю.Г., Вержбицкая Т.Ю., Фечина Л.Г., Бойченко Э.Г., Карачунский А.И., Попов А.М. Иммунофенотипическая характеристика острого лимфобластного лейкоза из ранних t-клеточных предшественников // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019. № 2. С. 66–74.
9. Inaba H., Mullighan C.G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.
10. Inaba H., Pui C.H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev*. 2019. No. 38 (4). P. 595–610. DOI: 10.1007/s10555-019-09834-0.
11. Peters C., Locatelli F., Bader P. In: Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. editors. *Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]*. 7th edition. 2019. Chapter 72.