

Кривцова Л.А., Осмульская Н.С., Коцкая Н.Н.
Омская государственная медицинская академия,
Областная детская клиническая больница,
г. Омск

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИКА И ИСХОД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА

Целью данного исследования было изучить особенности течения и исход острого лимфобластного лейкоза у детей в зависимости от иммунофенотипа. В исследование включены 51 пациент с диагнозом острый лимфобластный лейкоз в возрасте от 0 до 15 лет, поступившие в отделение гематологии ОДКБ с 17.04.2000 по 1.01.2010. Лечение детей проводили по протоколам ALL-BFM-95. Иммунологическое фенотипирование лейкозных клеток выполняли с помощью системы визуализации LSAB+ (REAL detection system) и стандартной панели МКА. Среди наблюдаемых пациентов у 80,3 % детей был В-клеточный вариант ОЛЛ, у 19,6 % – Т-клеточный. Для Т-ОЛЛ было характерно преобладание лиц мужского пола, инициально высокий (более 100 г/10⁹/л) лейкоцитоз. Возраст детей на момент заболевания и частота инициального поражения ЦНС были одинаковыми. На фоне проведенной терапии 90 % детей, независимо от иммунологического варианта, имели «хороший ответ на терапию на 8 день» и достигали ремиссии на 33 день лечения. За 10-летний период наблюдения показатели общей и безрецидивной выживаемости больных в группах не различаются. Экспрессия маркера стволовых клеток CD34 при В-линии не ухудшила прогноз, тогда как экспрессия CD34 при Т-варианте явилась прогностически неблагоприятным фактором. Наличие В-клеточных маркеров при Т-ОЛЛ не позволило выявить отрицательного влияния – все дети живы в ремиссии, а при экспрессии Т-линейного маркера CD2 при В-ОЛЛ отмечалось развитие рецидива с дальнейшим отсутствием ответа на терапию. Полученные данные о варианте лейкоза позволяют рекомендовать данный метод в практику для совершенствования стратегии лечения ОЛ за счет избирательной интенсификации химиотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; диагностика; иммунофенотип; острый лимфобластный лейкоз; CD34-положительный.

Krivcova L.A., Osmylskay N.S., Kotskay N.N.
Omsk State Medical Academy,
Regional children clinical hospital, Omsk

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN OF OMSK REGION: CLINIC AND OUTCOME ACCORDING TO ITS IMMUNOLOGIC PHENOTYPE

The purpose of research was to study features of current and an outcome acute lymphoblastic leukemia (ALL) depending on immunophenotype. The study covered 51 patient with ALL in the age of from 0 till 15 years who had been admitted to the department of hematology Regional pediatric clinical hospital, from April 17, 2000 to January 1, 2010. Therapy was according to the ALL-BFM-95 protocol. Immunophenotyping of blast cell of bone marrow carried out by means of system of visualization LSAB+ (REAL detection system) and standard panel MKA. B-ALL was diagnosed in 80,3 % and T-ALL in 19,6 %. T-ALL was characterized: prevalence a male, initial high (more than 100 Ч 10⁹/L) white blood cell count. Age of children at the moment of disease and frequency initial involvement central nervous system were identical. 90 % of children had «prednisone good response» and remission for 33 day of treatment, it is not dependent from immunophenotype. Estimated 10-years general and event-free survival do not differ in groups with B-and T-ALL. Expression antigens stem cells CD34 at B-ALL considerably has not worsened the forecast, whereas expression CD34 at T-ALL was prognostic he adverse factor. Expression B-cell antigen at T-ОЛЛ has not allowed to reveal negative influence – all children are alive in remission, and expression T-cell antigen CD2 at B-ALL – it was marked development of relapse with the further absence of the answer to therapy. The obtained data about a version of a leukemia at the expense of electoral intensification of a chemotherapy.

KEY WORDS: children; diagnostics; immunophenotype; acute lymphoblastic leukemia; CD34-positive.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это иммунофенотипически гетерогенная группа клональных злокачественных новообразований из клеток – лимфоидных предшественников.

По результатам иммунофенотипирования бластных клеток строится диагноз ОЛЛ, согласно современной

классификации, предложенной ВОЗ в 2001 г., уточненной и дополненной в 2008 г. [1-3]:

- острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток,
- острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток,
- острый лейкоз/лимфома Беркита.

Иммунодиагностика лейкозов основана на сопоставлении иммунофенотипических характеристик лейкозных бластов и нормальных (нетрансформированных) клеток гемопоэза [4-6]. В настоящее время не найдено истинно лейкозоассоциированных маркеров. При большинстве ОЛ лейкозные клетки име-

Корреспонденцию адресовать:

КРИВЦОВА Людмила Алексеевна,
644043, г. Омск, ул. Ленина, 12,
ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрав».
Тел. раб.: 8 (3812) 36-28-05.
E-mail: kafdetbol@jandex.ru

ют иммунофенотипы, сравнимые с нормальными гемопоэтическими клетками аналогичных стадий дифференцировки [7]. Обнаружение дифференцировочных антигенов на мембране лимфобластов проводится методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (МКА). МКА — реагенты направленного действия, позволяют идентифицировать отдельные детерминанты в сложных композициях антигенных структур [7]. К настоящему времени известно более 247 антигенных структур — CD (cluster designation), локализованных на мембране клеток различных ростков гемопоэза [8].

Европейской группой по иммунологическому изучению лейкозов (EGIL) в 1995 году, на основании изучения различных комбинаций маркеров, была предложена классификация иммунологических подвариантов ОЛЛ [9]: В-линейный ОЛЛ (VI, VII, VIII, BIV) и Т-линейный ОЛЛ (TI, TII, TIII, TIV).

Трудности в определении линейной принадлежности бластов чаще всего связаны с отсутствием экспрессии линейных маркеров на поверхностной мембране клеток и с существованием перекрестной экспрессии линейных антигенов. Например, в 25 % случаев Т-ОЛЛ стадию дифференцировки лейкозных клеток точно не удается установить из-за асинхронной экспрессии антигенов [10].

Помимо диагностического аспекта (установление/подтверждение диагноза), по результатам иммунофенотипического исследования бластных клеток возможно выделение прогностических групп, так как наличие некоторых антигенных детерминант ассоциируется с агрессивностью течения и результатами проводимой химиотерапии [1, 6, 11, 12].

На сегодняшний день принадлежность к В- или Т-линии дифференцировки используется в качестве одного из критериев, определяющих группу риска при стратификации лечения. При использовании протокола ALL-BFM-95m наличие Т-иммунофенотипа является показанием для отнесения пациента в группу среднего или высокого риска и проведения более интенсивной терапии [13-15].

У детей с Т-ОЛЛ прогноз заболевания хуже, чем у детей с ранним В-клеточным вариантом ОЛЛ. Исследовательская группа CCG (Children Cancer Group) установила, что бессобытийная выживаемость у детей с В-линейным ОЛЛ превышает над бессобытийной выживаемостью при Т-линейном ОЛЛ (77-80 % и 61-77 %, соответственно) [6, 9, 14, 15].

Кроме того, выявлена прогностическая значимость экспрессии отдельных маркеров при различных вариантах ОЛЛ. Так, например, экспрессия CD34 на лейкоэмических клетках при В-варианте имеет благоприятное, а при Т-варианте — неблагоприятное прогностическое значение [7, 16, 17].

Имунофенотипические особенности лимфобластов рассматриваются в настоящее время как один из важных факторов прогноза заболевания.

Цель исследования — изучить особенности течения и исход острого лимфобластного лейкоза у детей в зависимости от иммунофенотипа.

Задачи исследования — изучить иммунологический профиль опухолевых клеток при различных видах острых лимфобластных лейкозов; сопоставить основные клинико-лабораторные данные с иммунофенотипическими вариантами острых лимфобластных лейкозов; выявить наиболее и наименее благоприятный в прогностическом плане иммунофенотипический вариант ОЛЛ; исследовать прогностический аспект экспрессии маркера стволовых клеток CD34 у больных с ОЛЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лечение пациентов проводилось в отделении гематологии БУЗ ОО ОДКБ по протоколам ALL-BFM-95.

Временной промежуток проведения исследования: с 17.04.2000 года (дата внедрения методики иммунофенотипирования) по 1.01.2010. Из 103 детей, поступивших за этот период в гематологическое отделение ОДКБ, 51 ребенок был включен в настоящее исследование.

В данное исследование включались только дети в возрасте от 0 до 15 лет с верифицированным диагнозом острого лимфобластного лейкоза из Т- или В-предшественников, получавшие химиотерапию по программе ALL-BFM-95m.

Имунологическое фенотипирование лейкозных клеток проводилось на базе патоморфологического отдела ГУЗОО «Клинический диагностический центр». Исследование выполняли с помощью системы визуализации LSAB+ (REAL detection system) и стандартной панели МКА. Положительными считали пробы, в которых МКА прореагировали не менее чем с 20 % бластных клеток.

Статическую обработку результатов исследования, включая вычисление средних величин, их отклонений, а также корреляционный анализ, проводили по программам БИОСТАТ и Excel, STATISTICA. Статистически достоверной считали разницу при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз ОЛЛ был верифицирован у 51 пациента: вариант В у 41 пациента (80,3 %), вариант Т у 10 (19,6 %).

При проведении клинического анализа иммунологических вариантов ОЛЛ получены следующие результаты.

Сведения об авторах:

КРИВЦОВА Людмила Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой детских болезней № 1, ГОУ ВПО «ОмГМА Росздрава», г. Омск, Россия.

ОСМУЛЬСКАЯ Наталья Станиславовна, зав. гематологическим отделением, БУЗОО «ОДКБ», главный внештатный детский гематолог, г. Омск, Россия.

КОЦКАЯ Наталья Николаевна, аспирант кафедры детских болезней № 1, ГОУ ВПО «ОмГМА Росздрава», г. Омск, Россия.

При В-ОЛЛ распределение по полу было одинаковым ($p < 0,05$): мальчики 21 (51 %), девочки 20 (49 %); тогда как Т-клеточный вариант обнаруживался преимущественно у мальчиков (90 %). В возрастном аспекте различий в зависимости от иммунофенотипа не обнаружено ($p < 0,05$): наибольшее число больных выявлено среди детей от 1 года до 10 лет (88 % при В-варианте ОЛЛ и 100 % при Т-варианте ОЛЛ).

Среднее количество лейкоцитов при поступлении у детей с В-ОЛЛ составило $37,1 \pm 12,2 \times 10^9/\text{л}$, а при Т-ОЛЛ — $123,3 \pm 36,5 \times 10^9/\text{л}$. Достоверные различия ($p < 0,05$) были в подгруппе с лейкоцитозом более $100 \times 10^9/\text{л}$: при В-ОЛЛ такой уровень лейкоцитов был у 3 пациентов (7 %), а при Т-ОЛЛ — у 5 (50 %).

Нейролейкоз диагностировался в 10 % случаев при В- и Т-вариантах ОЛЛ ($p = 0$).

Оценка раннего ответа на терапию не выявила различий при подвариантах ($p = 0,1$): в обоих случаях у 90 % детей отмечался «хороший» ответ на лечение.

Достижение ремиссии терапии было у 38 пациентов (92 %) с В-ОЛЛ и у 9 (90 %) с Т-ОЛЛ ($p = 0,1$). Смерть в индукции констатирована у 3 детей (7,3 %) с В-ОЛЛ и у одного ребенка с Т-ОЛЛ.

Результаты лечения оценивались по показателям общей выживаемости (число оставшихся в живых больных с ОЛЛ на фоне проведенной терапии) и безрецидивной выживаемости (которая определяет, какая часть больных, достигших полной ремиссии, имеет возможность прожить указанный срок без возврата заболевания).

Оценка результатов проводилась на 15.03.2010 г.: медиана наблюдения составила 6,9 лет, минимальный период наблюдения 4 месяца, максимальный 10 лет.

Общая выживаемость больных с В-ОЛЛ составила $98,6 \pm 0,83 \%$, а с Т-ОЛЛ — $96,6 \pm 1,6 \%$ ($p > 0,1$).

Десятилетняя безрецидивная выживаемость для пациентов с В-ОЛЛ достигала $98,8 \pm 0,4 \%$, для пациентов с Т-ОЛЛ — $96,2 \pm 1,8 \%$ ($p > 0,1$).

В ходе нашего исследования, при углубленном изучении коэкспрессии неродственных маркеров, были выявлены следующие закономерности.

Общелейкоцитарный антиген CD45 экспрессировался практически в 100 % наблюдаемых случаев, что является показателем, что анализируемый гейт клеток является лейкомоидным пулом.

У 24 обследованных больных (46 %) с первичным диагнозом ОЛЛ имела место экспрессия на клетках маркера стволовых клеток CD34.

При В-линии CD34+ оказались у 23 детей (56 %), а при Т-линии — у 2 (20 %). Прогноз у большинства CD34+ пациентов В-линии оказался благоприятным — живы 18 детей (78,3 %). При Т-варианте CD34+ явился прогностически неблагоприятным фактором: в 100 % случаев отмечалось развитие рецидива заболевания (поздний внекостномозговой — 1, ранний комбинированный рецидив — 1).

Достоверный уровень экспрессии маркеров миелоидной линии (МПО, CD13, CD14, CD15) не определялся ни в одном из случаев.

Кластеры дифференцировки CD33, CD41 определялись только при В-клеточном варианте ОЛЛ: CD33 — у 6 пациентов (15 %), CD41 — у 4 (10 %).

Экспрессия этих маркеров не ухудшила прогноз у этих детей — все живы в ремиссии.

Из маркеров лимфоидной дифференцировки чаще других экспрессировались антигены CD10, CD19, CD20, CD7 и CD3, несколько реже антигены CD1a, CD2, CD4, CD5.

Экспрессия Т-линейного маркера CD2 при В-ОЛЛ отмечалась у 1 ребенка (2 %) (экспрессия составила 80 %, другие маркеры Т-линейной принадлежности не определялись). У ребенка возник ранний сочетанный рецидив (с достаточно редкой локализацией лейкомоидных инфильтратов в яичниках) с дальнейшим отсутствием ответа на противорецидивное лечение.

При обнаружении В-клеточных маркеров при Т-клеточном лейкозе не выявлено отрицательного влияния — все дети живы в ремиссии (CD10 экспрессировался в 30 % случаев, а CD-19 — в 10 %).

ВЫВОДЫ:

1. В структуре иммунологического фенотипа острого лейкоза преобладают В-линейные ОЛЛ.
2. Для Т-ОЛЛ выявлены особенности: преобладание лиц мужского пола, инициально-высокий (более $100 \times 10^9/\text{л}$) лейкоцитоз. Возраст детей на момент заболевания и частота инициального поражения ЦНС были одинаковыми как для В-ОЛЛ, так и для Т-ОЛЛ. На фоне проведенной терапии 90 % детей, независимо от иммунологического варианта, имели «хороший ответ на терапию на 8 день» и достигали ремиссии на 33 день лечения.
3. Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных за 10-летний период наблюдения не различаются в группах с В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ.
4. Экспрессия маркера стволовых клеток CD34 при В-линии значительно не ухудшила прогноз, тогда как экспрессия CD34 при Т-варианте явилась прогностически неблагоприятным фактором (развитие рецидива заболевания в 100 %). Наличие В-клеточных маркеров при Т-ОЛЛ не позволило выявить отрицательного влияния — все дети живы в ремиссии, а при экспрессии Т-линейного маркера CD2 при В-ОЛЛ отмечалось развитие рецидива с дальнейшим отсутствием ответа на терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о подварианте лейкоза позволяют внедрить данный метод в практику для совершенствования стратегии и тактики лечения ОЛ за счёт избирательной интенсификации химиотерапии, осуществления программного лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Практическое руководство по детским болезням /под ред. В.Ф. Коколина, А.Г. Румянцева. – М., 2003. – Т. 4: Гематология/онкология детского возраста /ред. Е.В. Самочатова. – 2004. – 791 с.
2. Алексеев, Н.А. Гематология и иммунология детского возраста /Н.А. Алексеев. – СПб., 2009. – 1044 с.
3. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues /Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S. et al. – Lyon, 2008. – 439 p.
4. Вильчевская, Е.В. Оценка экспрессии CD45 при анализе популяции бластных клеток у детей с острыми лейкозами /Е.В. Вильчевская, В.В. Тютюник //Онкология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 389-392.
5. Лейкозы у детей /под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. – М., 2009. – 384 с.
6. Огнева, Е.Ю. Иммунофенотипическая диагностика лейкозов у детей /Огнева Е.Ю., Бишарова Г.И. //Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 5(51). – С. 141-143.
7. Коленкова, Г.В. Маркеры острого лейкоза в диагностике и прогнозе заболевания у детей /Г.В. Коленкова //Гематология и трансфузиология. – 2002. – Т. 47, № 2. – С. 28-35.
8. Луговская, С.А. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов /Луговская С.А., Почтарь М.Е. Тупицин Н.Н. – М.-Тверь, 2005. – 168 с.
9. European Group for the Immunological Characterization of Leukemia (EGIL): Proposal for the immunological classification of acute leukemias //Leukemia. – 1995. – V. 9. – P. 1783-1786.
10. Behm, F.G. Immunofenotyping /Behm F.G., Campana D. //Childhood Leukemias. – Cambridge, 1999. – P. 111-114.
11. Pui, C.H. Acute lymphoblastic leukemia /Pui C.H., Robison L.L., Look A.T. //Lancet. – 2008. – V. 371. – P. 1030-1043.
12. Тепаев, Р.Ф. Факторы прогноза у детей с острым лимфобластным лейкозом /Р.Ф. Тепаев //Рос. педиатрич. журнал. – 2003. – № 3. – С. 47-50.
13. Пролесковская, И.В. Иммунологические субтипы Т-линейных острых лейкозов у детей и их прогностическое значение /Пролесковская И.В., Буглова С.Е., Алейникова О.В. //Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 3. – С. 322-326.
14. Современные подходы к диагностике и терапии лимфоидных опухолей у детей /Л.А. Махонова, С.А. Мякова, А.В. Попа и др. //Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 15-19.
15. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по модифицированному протоколу ALL-BFM-95m /Мигали А.В., Тепаев Р.Ф., Копыльцова Е.А. и др. //Рос. педиатрич. журнал. – 2003. – № 4. – С. 33-35.
16. Бортникова, О.Г. Особенности течения острого лимфобластного лейкоза у детей в зависимости от его иммунологического фенотипа /О.Г. Бортникова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-н/Д, 2006. – 23 с.
17. Кондакова, Е.В. Диагностика и лечение острых лейкозов и неходжкинских лимфом с использованием данных иммунофенотипирования и цитогенетики /Е.В. Кондакова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2010. – 16 с.



ПРИМЕНЕНИЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИХ ЛЕКАРСТВ НАРУШАЕТ
ЕСТЕСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ СВЯЗИ МАТЕРИ И РЕБЕНКА

Боль во время родов обладает преимуществами для здоровья матери и ребёнка, считает доктор акушерства Денис Уолш из Университета Ноттингема (Англия). Он подчеркивает, что обезболивающие лекарства типа эпидурала нарушают естественный процесс психологической связи матери и ребенка. Боль во время схваток часто помогает регулировать время родов, а также психологически укрепляет связь между матерью и младенцем и подготавливает женщину к ответственности материнства. За последние 20 лет использование эпидуральной анестезии выросло в два раза и фактически она применяется по требованию роженицы, даже если лекарство повышает медицинские риски во время родов и несмотря на доступность альтернативных и менее инвазивных способов контролировать болевые симптомы. Между тем, боль оказывает положительное физиологическое воздействие, позволяя установить ритм для схваток и активировать выработку эндорфинов - гормонов, которые помогают приспособиться к болезненным ощущениям. Врачи отметили, что применение эпидуральной анестезии способствует побочным эффектам, таким как необходимость гормональной терапии во время родов и использование щипцов, чтобы ребёнок благополучно появился на свет. Долгосрочные последствия применения анестезии до сих пор неизвестны, что особенно тревожит педиатров. Доктор Уолш утверждает, что альтернативные методы уменьшать боль безопаснее для здоровья матери и новорожденного: например, он предлагает использовать методику гипноза, массажа, йоги и родильные бассейны.

Источник: Ami-tass.ru