

Глава 2

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Гемобластозы — наиболее распространенные злокачественные новообразования детского возраста. К ним относят лейкозы и злокачественные лимфомы.

2.1. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

ОЛ у детей — наиболее частое злокачественное новообразование (40%), они обуславливают высокую летальность, уступая 1-е место среди причин смертности у детей старше 2 лет лишь травмам.

Частота ОЛ у детей составляет 3,2–4,4 на 100 тыс. Чаще болеют дети в возрасте 2–5 лет.

ОЛ встречается в 95–98% случаев, хронический миелолейкоз наблюдают редко (2–5%). Хронический лимфолейкоз у детей не описан.

ОЛ — клональные заболевания, возникающие из одной мутированной кроветворной клетки, которая относится либо к очень ранним, либо к коммитированным в направлении различных линий кроветворения клеткам предшественников. Таким образом, ОЛ — злокачественная опухоль, возникающая из бластных клеток. Диагноз ОЛ устанавливают в том случае, если количество бластных клеток в костном мозге превышает 25%.

ОЛ у детей по морфологическому происхождению подразделяют на острый лимфобластный (80%) и острый миелоидный (20%) лейкозы, которые отличаются друг от друга как биологически, так и клинически, но во всех случаях клиническое течение отличается высокой скоростью нарастания симптоматики, ведущей к быстрой гибели больного.

Клиническая картина

В клинической картине ОЛ обычно отмечают присутствие различных симптомокомплексов, наиболее частыми среди которых бывают следующие.

1. Интоксикационно-воспалительный синдром, который проявляется вялостью, апатичностью, снижением аппетита, потерей массы тела, необъяснимой лихорадкой. Этот синдром считают следствием в первую очередь снижения иммунитета из-за уменьшения количества лейкоцитов гранулоцитарного роста (прежде всего нейтрофилов). У таких детей возникают частые рецидивирующие респираторные воспалительные заболевания.
2. Анемический синдром, основные проявления которого — снижение концентрации гемоглобина, эритроцитов, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, одышка, тахикардия вследствие гемической гипоксии.
3. Геморрагический синдром, при котором возникают полиморфные кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, кровотечения (носовые, желудочно-кишечные, почечные и т.п.). Это связано с замещением мегакариоцитарного роста бластными клетками и, как следствие, уменьшением количества тромбоцитов в крови до критических цифр.
4. Гиперпластический синдром, который обусловлен лейкемической инфильтрацией и представлен системной лимфаденопатией (увеличены лимфатические узлы практически всех групп, безболезненные, небольших размеров), гепатоспленомегалией, оссалгиями. Последние являются следствием массивной инфильтрации бластными клетками костного мозга длинных трубчатых костей, что приводит к повышению внутрикостного давления и возникновению болей. Кроме того, массивное размножение бластных клеток приводит к их выходу за пределы костномозгового канала под надкостницу, что также может стать причиной возникновения клинической картины, похожей на таковую при остром гематогенном остеомиелите. В этом случае, на ранних этапах развития, крайне сложно провести дифференциальную диагностику этих двух заболеваний, только результаты бактериологического и цитологического исследований костного мозга позволяют поставить правильный диагноз.
5. Менингеальный и гипертензионный синдромы, которые характеризуются головной болью, рвотой, ригидностью мышц затылка, симптомом Кернига, симптомом Брудзинского, судорогами клонико-тонического характера и т.п. Эти синдромы развиваются при нейroleйкозе, когда опухоль метастазирует в оболочки головного и спинного мозга. Нередко подобные проявления

симулируют клиническую картину менингита или энцефалита. Однако у таких детей в анамнезе отсутствует эпидемиологический компонент. Нередко диагноз устанавливают по результатам цитологического исследования ликвора.

Кроме этих симптомокомплексов могут присутствовать и другие, но важно понимать, что присутствие двух и более из них — очевидное показание для срочного и активного исключения диагноза острого лейкоза и в первую очередь для направления пациента на исследование общего анализа крови.

При подозрении на ОЛ рекомендуют направить пациента на консультацию к детскому врачу-онкологу и выполнить следующие обследования.

1. Общий анализ крови, при исследовании которого, как правило, выявляют снижение концентрации гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, изменение количества лейкоцитов, также возможное появление бластов.
2. Пункцию костного мозга (как правило, из костей таза, не менее чем из 3 точек с каждой стороны) с последующей окраской его по Романовскому—Гимзе и цитологическим исследованием. При ОЛ выявляют количество бластных клеток более 25%, нарушение нормальных клеточных соотношений, уменьшение или отсутствие мегакариоцитов.
3. Цитохимическое исследование костного мозга (реакция на пероксидазу и хлорацетатэстеразу, содержание липидов, гранулярное распределение материала в ШИК-реакции в виде пурпурных гранул по периферии цитоплазмы, активность кислой фосфатазы).
4. Иммунофенотипирование (обнаружение дифференцировочных антигенов на мембране бластных клеток).
5. Цитогенетическое исследование костного мозга с поиском типичных хромосомных нарушений для различных вариантов ОЛ.
6. Молекулярно-биологические исследования (диагностика с помощью полимеразной цепной реакции) костного мозга с поиском более тонких вариантов поломок информационного аппарата (дезоксирибонуклеиновые кислоты) клеток.
7. Люмбальную пункцию (диагностика нейролейкоза).

2.2. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

Злокачественные лимфомы — злокачественные новообразования системы крови, которые характеризуются первичным опухолевым

поражением лимфоидной ткани. К ним относят лимфому Ходжкина (лимфогранулематоз, ЛХ) и НХЛ. В общей структуре онкологической патологии у детей лимфомы составляют более 15%. Наиболее высокий уровень заболеваемости злокачественными лимфомами выявлен в Африке и Центральной Америке, низкий — характерен для стран Скандинавии. Мальчики заболевают злокачественными лимфомами в 2 раза чаще девочек.

2.2.1. Лимфома Ходжкина

ЛХ (лимфогранулематоз) — первичное опухолевое заболевание лимфатической системы, которое характеризуется наличием в опухоли специфических гигантских клеток Березовского—Штернберга—Рида. Первично поражается одна группа лимфатических узлов (уницентричное поражение), в последующем происходит их лимфогенное, а затем и гематогенное метастазирование. При этом сначала поражаются другие лимфоидные органы (лимфатические узлы, миндалины, вилочковая железа, селезенка, пейеровы бляшки кишечника, лимфоидные фолликулы червеобразного отростка). Иногда в патологический процесс вовлекаются и нелимфоидные органы и ткани (экстранодальное поражение) — легкие, плевра, кости, печень, реже — костный мозг.

Заболевание было впервые описано в 1832 г. немецким врачом Ходжкиным (Th. Hodgkin), который и назвал его «лимфогранулематозом». Тем не менее в литературе достаточно часто эта опухоль носит название лимфомы Ходжкина, или болезни Ходжкина. Заболеваемость детей ЛХ в мире колеблется от 0,5 до 3,1 на 100 тыс. детского населения. Мальчики болеют в 1,5 раза чаще девочек. В детском возрасте отмечают 2 пика заболеваемости: в 4–6 и 12–14 лет.

Клиническая картина

В клинической картине ЛХ на ранних этапах развития болезни преобладает увеличение периферических лимфатических узлов. Чаще поражаются лимфатические узлы шейной, шейно-надключичной и медиастинальной областей. Увеличение их размеров происходит постепенно, в процесс вовлекаются соседние узлы, и формируется их «пакет», в котором лимфатические узлы при пальпации, по образному определению известного российского педиатра А.А. Киселя, выглядят как «картошка в мешке» (рис. 2.1). Они эластические, подвижные, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями и неизменной

кожей, не имеют каких-либо признаков воспаления. Со временем лимфатические узлы могут достигать очень больших размеров, но боли отсутствуют, поэтому больные и их родители могут долго не обращаться к врачу.

В процессе развития опухолевого процесса у больного появляются симптомы интоксикации в виде прогрессирующей потери массы тела (за 6 мес — до 10% и более), профузных ночных потов (белье промокает так, что его можно выжимать), необъяснимой преходящей лихорадки выше 38,5 °С.

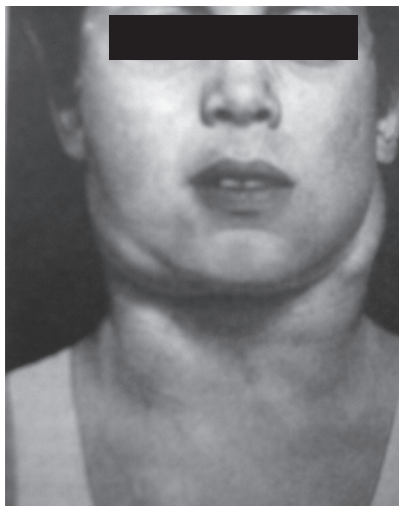


Рис. 2.1. Внешний вид больного с лимфомой Ходжкина

Диагностика

Диагностика ЛХ сводится к морфологической верификации диагноза, определению истинной распространенности опухолевого процесса и выявлению факторов прогноза. Поводом для дифференциальной диагностики становятся лимфаденопатии воспалительной природы, а также увеличение лимфатических узлов при различных специфических процессах (туберкулез, ВИЧ-инфекция, болезнь «кошачьих царапин» и др.). **При сомнениях в природе лимфаденопатий нельзя назначать физиотерапевтическое лечение до уточнения диагноза.**

Природу лимфаденопатий уточняют срочной пункцией лимфатического узла с забором пунктата для цитологического исследования. Долгие годы типоспецифичным признаком для ЛХ считалось наличие в пунктате клеток Березовского—Штернберга—Рида (гигантские клетки с двух- и более дольчатым ядром и огромными эозинофильными, похожими на включения ядрышками). Выявление их при цитологическом исследовании позволяет поставить диагноз лимфогранулематоза, но не исключает проведение эксцизионной биопсии лимфатического узла с последующим гистологическим исследованием, которое позволяет определить морфологический вариант опухоли и факторы прогноза. Кроме того, в последние годы клетки Березовского—Штернберга—Рида были выделены при раке молочной железы, легких, меланоме и

при некоторых воспалительных состояниях (миозите, инфекционном мононуклеозе), поэтому следует считать их выявление диагностически ценным лишь при наличии характерной гистологической структуры. Биопсия показана и при отрицательных результатах цитологического исследования, если остаются подозрения на ЛХ. Удалять следует лимфатический узел, который был поражен раньше других и имеет наибольшие размеры.

Классификация

Современная классификация (Люкеса—Райс) выделяет четыре гистологических варианта ЛХ.

1. **Лимфоцитарное преобладание** (лимфогистиоцитарный вариант): пораженная ткань состоит в основном из мелких лимфоцитов и доброкачественных эпителиоидных гистиоцитов, клетки Березовского—Штернберга—Рида встречаются редко, среди них преобладают «клетки воздушной кукурузы» со складчатыми, скрученными или дольчатыми ядрами.
2. **Нодулярный склероз**: выявляют эозинофильные коллагеновые волокна различной ширины, окруженные голубыми лимфоидными узелками; создается впечатление, что некоторые клетки окружены прозрачными участками (лакунарный вариант клеток Березовского—Штернберга—Рида, который образуется в результате фиксации клеток).
3. **Смешанно-клеточный вариант** характеризуется большим количеством клеток Березовского—Штернберга—Рида, окруженных реактивными гистиоцитами, мелкими лимфоцитами и мелкими очагами некроза, часто наблюдают локальное или частичное поражение лимфатических узлов.
4. **Лимфоидное истощение** характеризуется снижением числа лимфоцитов и очагами некрозов и отличается крайне неблагоприятным прогнозом; различают два варианта:
 - 4.1. по типу диффузного фиброза;
 - 4.2. по ретикулярному типу.

У детей преобладают первые два варианта ЛХ. Лимфоидное истощение связано с синдромом истощающей лихорадки, который наблюдают обычно при распространении ниже диафрагмы с инфильтрацией костного мозга.

Для определения распространенности и активности опухолевого процесса выполняют лабораторное исследование крови, рентгенологи-

ческое исследование (рис. 2.2) органов грудной клетки [при необходимости рентгеновскую компьютерную томографию (КТ)], ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. В анализе крови при ЛХ характерны небольшой нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения и значительное увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

По результатам обследования устанавливают стадию заболевания, которая определяется числом пораженных областей (не отдельных) лимфатических узлов и расположением по одну или по обе стороны диафрагмы, в соответствии с клинической классификацией Ann Arbor (1971).

- I стадия характеризуется поражением одной лимфатической области или единичного нелимфоидного органа или области (I E).
- К II стадии относят поражение двух лимфатических областей и более по одну сторону от диафрагмы и/или локализованного внелимфоидного участка по ту же сторону (II E).
- При III стадии имеется поражение лимфатических узлов по обе стороны от диафрагмы и/или локализованного поражения внелимфоидного участка (III E), селезенки (III S) или тем и другим (III ES).
- IV стадия характеризуется гематогенной диссеминацией опухоли в нелимфоидные органы.

При наличии двух и более симптомов интоксикации выставляют подстадию В, при их отсутствии — А. Буквой Е обозначают прямое распространение опухолевого процесса из пораженного лимфатического узла на сопряженные нелимфоидные структуры.

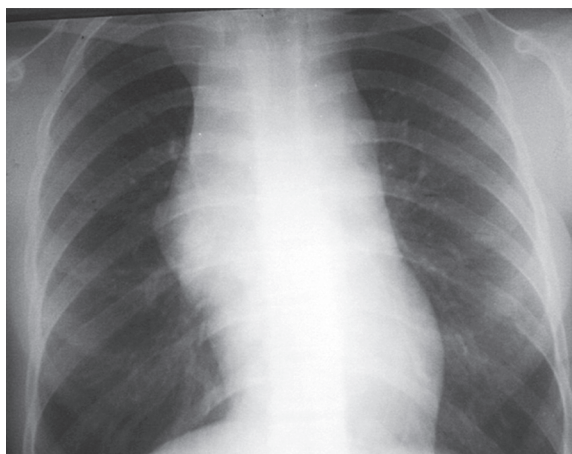


Рис. 2.2. Обзорная рентгенография грудной клетки ребенка с лимфомой Ходжкина

Для оценки «биологической активности» опухолевого процесса используют лабораторные показатели. О ней говорят повышение СОЭ более 30 мм/ч, гаптоглобина, церулоплазмينا, α_2 -глобулина и фибриногена. По изменениям этих показателей в динамике можно оценивать адекватность проводимого лечения.

По данным проведенного обследования выявляют также факторы прогноза, которые определяют интенсивность лечения. К неблагоприятным факторам относят:

- пубертатный возраст;
- поражение средостения более чем на 1/3 диаметра;
- размеры лимфатических узлов более 5 см в диаметре;
- СОЭ более 50 мм/ч, лимфоидное истощение.

Лечение

При лечении ЛХ используют комбинированный метод с использованием лекарственной и лучевой терапии. Среди химиотерапевтических препаратов при ЛХ наибольшей эффективностью обладают преднизолон, винкристин, прокарбазин, циклофосфамид, доксорубицин. Лечение начинают тотчас же после установления диагноза.

При выборе лечебной тактики больных разделяют по группам риска.

- К 1-й группе относят больных с I—IIA стадиями опухолевого процесса, при отсутствии неблагоприятных факторов прогноза.
- В 2-ю группу включают больных с IIB и IIIA стадиями опухолевого процесса, при отсутствии неблагоприятных факторов прогноза.
- В 3-ю группу включают больных с лимфоидным истощением вне зависимости от распространенности опухолевого процесса и всех больных с IV стадией.

В качестве индуктивной терапии проводят от 2 (при 1-й группе риска) до 6—8 циклов (при 2—3-й группах риска) ПХТ. Консолидирующая терапия заключается в облучении зон регионарного лимфооттока. Реиндуктивную терапию проводят лишь больным, включенным в 3-ю группу риска.

В настоящее время использование современных программ лечения позволяет добиваться 5-летней бессобытийной выживаемости у более 90% пациентов.

2.2.2. Неходжкинские лимфомы

НХЛ — группа опухолевых заболеваний лимфатической системы, характеризующаяся высокой пролиферативной активностью опухо-

левых клеток со склонностью к диффузному росту, ранней диссеминации, поражению костного мозга и центральной нервной системы (ЦНС). К ней относят все внекостномозговые опухоли кроветворной ткани за исключением лимфогранулематоза. Большую часть их составляют лимфосаркомы. В структуре онкологической патологии у детей НХЛ составляют 7–8%. Пик заболеваемости приходится на возраст 5–9 лет.

Заболеваемость НХЛ составляет 1,29 на 100 тыс. детского населения, отмечена географическая зависимость частоты НХЛ — в различных регионах она различна. Мальчики болеют НХЛ чаще, чем девочки.

Этиология

Этиология НХЛ окончательно неизвестна. В последние годы широко обсуждают вопрос о вирусном происхождении лимфом, в частности связь лимфомы Беркитта с вирусом Эпштейна–Барр и Т-лимфом с вирусом HTLV-1. Под влиянием вирусов в Т- и В-клетках возникают хромосомные транслокации, ведущие к развитию опухолевого процесса. Нарушение локусов хромосом 2, 14 и 22 прослеживается при В-клеточной лимфоме; хромосом 10, 11 и 14 — при Т-клеточной. Хромосомные аномалии способны активировать специфические протоонкогены, вызывающие трансформацию нормальной клетки в опухолевую. Установлено, что с НХЛ ассоциируются онкогены *ras* и *myc*. Возникновению НХЛ также способствуют иммунодефицитные состояния и контакт с избыточным ионизирующим излучением.

Классификация

По своей морфологии НХЛ подразделяют на Т- и В-клеточные варианты. В клиническом течении различают 4 стадии (S. Murphy, 1980).

- I стадия характеризуется поражением одной лимфатической области или единичными нелимфоидными участками (I E) без поражения средостения и брюшной полости.
- К II стадии относят:
 - поражение одной экстранодальной области с вовлечением регионарных лимфатических узлов (II E);
 - поражение двух лимфатических областей по одну сторону от диафрагмы;
 - поражение двух экстранодальных областей с вовлечением (или без него) регионарных лимфатических узлов по одну сторону от диафрагмы;

- первичное поражение желудочно-кишечного тракта (илеоцекальный угол) с вовлечением (или без него) лимфатических узлов брыжейки.
- К III стадии относят:
 - поражение двух отдельных экстранодалных областей по обе стороны от диафрагмы (III E);
 - поражение двух областей лимфатических узлов и более по обе стороны от диафрагмы;
 - первичное поражение средостения;
 - все распространенные поражения брюшной полости и забрюшинного пространства.
- IV стадия характеризуется (наряду с одним из указанных выше поражений) гематогенной диссеминацией опухоли в ЦНС, костный мозг, кости, внутренние органы.

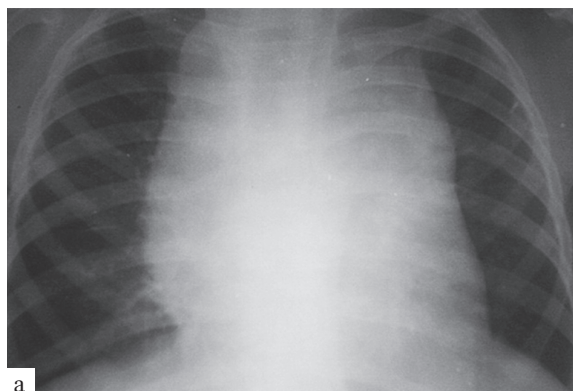
Клиническая картина

Клиническая картина НХЛ зависит от первичной локализации опухолевого процесса, его распространенности и выраженности симптомов интоксикации.

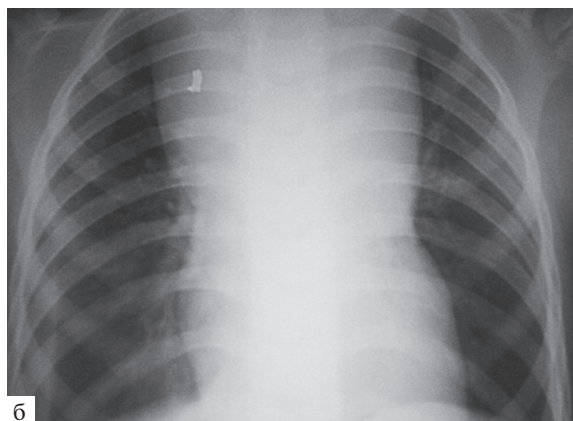
При локализации опухоли в брюшной полости первично ею поражаются кишечник или забрюшинные лимфатические узлы (см. цв. рис. 2.3 на вклейке). Заболевание в течение длительного периода протекает бессимптомно, могут отмечаться неинтенсивные боли в животе, похудение, диспептические расстройства. В дальнейшем боли усиливаются, увеличиваются размеры живота (за счет опухоли и асцита). При пальпации живота можно определить плотную крупнобугристую опухоль. Возможно осложнение инвагинацией кишечника.

Первичная локализация в переднем средостении с поражением лимфатических узлов и вилочковой железы характерна для Т-лимфом (рис. 2.4). Заболевание первоначально протекает бессимптомно. В дальнейшем появляются кашель, одышка, затрудненное дыхание. На передней грудной стенке появляется усиление рисунка подкожных вен. Может возникать типичный «синдром верхней полой вены» с резким нарушением дыхания, отеком и синюшностью шеи и лица. Довольно часто развивается плеврит (рис. 2.5).

Поражение периферических лимфатических узлов возникает приблизительно у каждого пятого пациента и может быть локальным и генерализованным. Опухолевые клетки представлены как Т-, так и В-лимфоцитами. Чаше поражаются лимфатические узлы шейной,



а



б

Рис. 2.4. а, б. Обзорные рентгенограммы грудных клеток детей с неходжкинскими Т-лимфомами

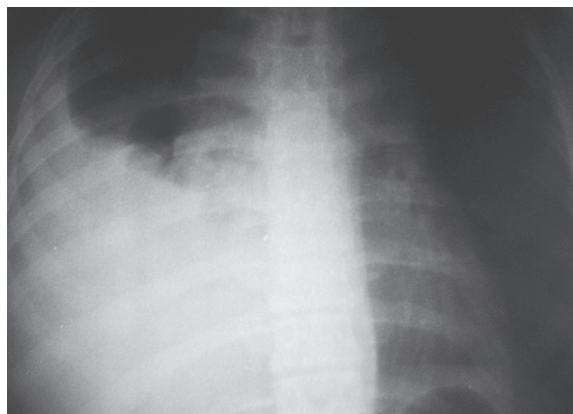


Рис. 2.5. Рентгенограмма ребенка с неходжкинской Т-лимфомой и плевритом

шейно-надключичной и подчелюстной областей. Лимфатические узлы плотные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями, часто сливаются в конгломераты.

Поражение плотного кольца Вальдейера—Пирогова развивается реже, проявляется «заложенностью» носа и затруднением носового дыхания, ощущением инородного тела при глотании. При осмотре выявляют увеличение миндалин, свисание в ротоглотку бугристой синюшного цвета опухоли из носоглотки. Симптомы интоксикации при НХЛ те же, что и при ЛХ. Излюбленные места метастазирования НХЛ — ЦНС и костный мозг. При поражении последнего клиническая картина трансформируется в Т- или В-клеточный острый лимфобластный лейкоз. В таких случаях говорят о лейкемизации процесса.

Диагностика

Диагностику НХЛ осуществляют по тем же принципам, что и ЛХ, — необходима пункция и биопсия узла с цитологическим, гистологическим и иммунологическим исследованием его ткани. Очень важный момент — проведение костномозговой и люмбальной пункций с цитологическим исследованием пунктата для исключения опухолевого поражения костного мозга и ЦНС.

Лечение

Основной компонент лечения НХЛ — химиотерапия. Лучевая терапия первичной опухоли не показана. Интенсивность химиотерапии зависит от стадии заболевания, а ее программа — от клеточного варианта опухоли. При всех вариантах обязательна профилактика поражения ЦНС. Принципы подбора программ лечения представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Основные принципы программ лечения Т- и В-неходжкинских лимфом (в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями)

Принципы лечения	Т-лимфомы	В-лимфомы
Длительность	Длительный непрерывный курс (2 года)	Короткие курсы длительностью до 6 мес
Основные противоопухолевые препараты	Винкристин, антрациклиновые антибиотики, аспарагиназа, антиметаболиты (метотрексат, меркаптопурин)	Высокодозированный метотрексат, циклофосфамид, цитарабин, этопозид
Поддерживающая терапия	В течение 1,5 лет	Не проводится

Окончание табл. 2.1

Принципы лечения	Т-лимфомы	В-лимфомы
Профилактика и лечение поражения ЦНС	Эндолюмбальное введение химиопрепаратов и облучение головного мозга	Эндолюмбальное введение химиопрепаратов

Благодаря применению современных многокомпонентных программ лечения удается добиться 5-летней бессобытийной выживаемости более чем у 70% больных с НХЛ.

При подозрении на злокачественную лимфому рекомендуют направить пациента на консультацию к детскому врачу-онкологу и выполнить следующие обследования.

1. Клинический анализ крови (характерны нормохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, эозинофилия, моноцитоз, повышение СОЭ).
2. Биохимический анализ крови (возможно повышение лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, церулоплазмينا, гаптоглобина, фибриногена).
3. Биопсию лимфатических узлов с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.
4. Рентгенографию или КТ грудной клетки в 2–5 проекциях (увеличение вилочковой железы наблюдают в 20% случаев, поражение легких — в 20%).
5. УЗИ брюшной полости (поражение селезенки — 30%).
6. Радиоизотопную диагностику лимфатической ткани с цитратом галлия (^{67}Ga).
7. Позитронно-эмиссионную КТ с 18-фтордезоксиглюкозой.
8. Костномозговую пункцию (при подозрении на НХЛ).
9. Люмбальную пункцию (при подозрении на НХЛ).