

УДК: 616.15-72

*Нишионова Нодирахон Акрамовна,
Якуббекова Мавлудахон Козимжоновна,
Хамидов Фаёзбек Шаввазович*

*Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии
Андижанский государственный медицинский институт
ОЦЕНКА СЛУЧАЕВ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У
БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ*

Резюме: Ранняя диагностика онкогематологических заболеваний у детей чрезвычайно сложна ввиду неспецифичности первичных симптомов, которые часто скрываются под «масками» других заболеваний. Онкологическая настороженность и знание вероятных симптомов позволит практическому врачу раньше диагностировать данную патологию и, следовательно, существенно улучшить прогноз для больного.

Несмотря на прогресс лабораторной диагностики, выявить лейкоз у детей на ранних этапах сложно, т.к. для появления характерных изменений гемограмме опухоль должна достичь критической массы, а манифестация ОЛЛ связана с бластной инфильтрацией различных органов с нарушением их функции. Клиническая симптоматика в данном случае опережает лабораторные изменения, и ребенок не госпитализируется в специализированный гематологический стационар.

Ключевые слова: острый лейкоз, вторичный иммунодефицит, гематология.

*Nishonova Nodirakhon Akramovna,
Yakubbekova Mavludakhon Kozimzhonovna,
Hamidov Fayezbek Shavvazovich
Department of Hospital Therapy and Endocrinology
Andijan State Medical Institute*

ASSESSMENT OF CASES OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCY IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA

Resume: Early diagnosis of oncohematological diseases in children is extremely difficult due to the non-specificity of the primary symptoms, which are often hidden under the "masks" of other diseases. Oncological alertness and knowledge of the likely symptoms will allow the practitioner to diagnose this pathology earlier and, consequently, significantly improve the prognosis for the patient.

Despite the progress of laboratory diagnostics, it is difficult to detect leukemia in children at early stages, because for the appearance of characteristic changes in the hemogram, the tumor must reach a critical mass, and the manifestation of ALL is associated with blast infiltration of various organs with a violation of their function. Clinical symptoms in this case are ahead of laboratory changes, and the child is not hospitalized in a specialized hematology hospital.

Key words: acute leukemia, secondary immunodeficiency, hematology.

Актуальность. Согласно классификации ВОЗ, выделяют 3 вида острого лейкоза (ОЛ) [2,4]: острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и родственные неоплазии из миелоидных предшественников; острый лимфобластный лейкоз/лимфома (ОЛЛ); наконец, ОЛ, для обозначения которого предложен термин «ambiguous» (неоднозначный, двусмысленный), который может быть интерпретирован как «неопределенный».

В классификации ВОЗ ОЛ со смешанным фенотипом (ОЛ-СФ) представлен пятью подвариантами. Два из них характеризуются неслучайными хромосомными aberrациями, а именно транслокацией t (9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1 и транслокацией t (v;11q23)/MLL. Остальные 3 подварианта: острый В-клеточный/миелоидный лейкоз, без

дополнительных характеристик; острый Т-клеточный/миелоидный лейкоз, без дополнительных характеристик и острый В-клеточный/Т-клеточный/миелоидный лейкоз.

Необходимо отметить, что диагностика смешанно-линейной принадлежности БК — завершающий этап алгоритма обследования больных О.Л. Предварительно необходимо исключить случаи ОЛЛ и ОМЛ с аберрантной экспрессией антигенов, а также бластный криз хронического миелолейкоза. Таким образом, диагностика при ОЛ-СФ, как и во всех других случаях, строится по результатам комплексного обследования, обязательными элементами которого являются иммунологические и молекулярно-генетические исследования[1,5].

Это обосновано тем, что при обнаружении неслучайных хромосомных аберраций, типичных для ОМЛ, например транслокации $t(8;21)$ или $inv(16)/t(16;16)$ или выявлении клинических и лабораторных характеристик, соответствующих критериям диагностики ОМЛ с признаками миелодисплазии или вторичного ОМЛ после ранее проведенной цитостатической и/или лучевой терапии, устанавливается соответствующий диагноз, даже если результаты иммунофенотипирования БК соответствуют параметрам ОЛ-СФ[3,7].

Для выявления миелопероксидазы наряду с ПЦМ экспертами ВОЗ рекомендовано манипулировать результатами иммуногистохимического и цитохимического методов.

Не менее информативными представляются и находки при световой микроскопии, в частности обнаружение такого специфического маркера миелоидной природы БК, как палочки Ауэра. В качестве примера можно привести описания двух клинических случаев острого Т-клеточного/миелоидного лейкоза, опубликованные в 2014 г. [6,8].

У больных 15 и 28 лет при первичном обследовании выявлена тотальная инфильтрация костного мозга (КМ) БК, которые, как

установлено по результатам ПЦМ, экспрессировали Т-клеточные антигены. Миелоидные и В-клеточные антигены при ПЦМ не обнаружены. Тем не менее у обоих больных диагностирован ОЛ-СФ. Основанием послужили находки при световой микроскопии и цитохимическом исследовании: палочки Ауэра и положительная окраска на миелопероксидазу соответственно в 6 и 3% БК.

Цель исследования. Изучить особенности современной диагностики у больных острым лейкозом с осложнениям.

Материалы и методы исследования. Мы отобрали 70 пациентов с диагнозом острого лейкоза с целью диагностики.

Результаты исследования. ОПЛ диагностируется на основании морфологического, цитохимического, цитогенетического, молекулярно-генетического, иммунофенотипирования анализа образца костного мозга.

По инициальным анализам периферической крови, всех пациентов стратифицируют по шкале M. Sanz:

1. Группа низкого риска: лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 40 \times 10^9/\text{л}$;
2. Группа промежуточного риска: лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 40 \times 10^9/\text{л}$;
3. Группа высокого риска: лейкоциты $> 10 \times 10^9/\text{л}$.

По обобщенным данным научно-практических монографий пациенты группы низкого риска составляют 26 %, среднего – 52% и высокого – 22 % от общего числа больных ОПЛ.

Ранее ОПЛ относился к категории лейкозов с очень неблагоприятным прогнозом. Но современные методы программного лечения ОПЛ – применение специфических препаратов – полностью трансретиноевой кислоты (ATRA) и триоксида мышьяка (ATO) в сочетании с полихимиотерапией, позволяют достичь высоких показателей

выживаемости пациентов без применения цитостатических препаратов в 80-95 % случаев.

Во время приема препарата АТРА происходит «перепрограммирование» лейкемических промиелоцитов на дальнейшее превращение их в зрелые гранулоциты. Однако стоит отметить, что на фоне приема АТРА, даже если вводятся цитостатические препараты, всегда есть вероятность развития ретиноидного синдрома (РС), или же синдрома дифференцировки опухолевых клеток (фебрильная лихорадка, одышка, признаки острой почечной и/или печеночной недостаточности, задержка жидкости).

При малейших признаках, даже при малейшем подозрении на развитие РС больному назначают дексаметазон $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза в день. Обычно признаки ретиноидного синдрома очень быстро купируются, поэтому длительная терапия дексаметазоном не показана. Отмены АТРА обычно не требуется, однако в случае развития тяжелого РС, препарат может быть отменен до купирования РС. Его прием может быть возобновлен в половинных дозах.

В случаях недостаточной эффективности или непереносимости препарата АТРА, рецидива болезни и как самостоятельный препарат для лечения ОПЛ применяется АТО (триоксид мышьяка), который характеризуется высокой эффективностью при умеренной токсичности. По данным научных источников частота достижения полной ремиссии при лечении триоксидом мышьяка составляет 86%.

Среди возможных побочных действий АТО нужно отметить дифференцировочный синдром, аналогичный упомянутому выше синдрому ретиноевой кислоты; реже встречается нарушение сердечного ритма. Следует отметить, что из-за высокой эмбриотоксичности триоксида мышьяка, применение его для лечения ОПЛ у беременных женщин категорически запрещено на любом сроке беременности.

Частота осложнений при полихимиотерапии гемобластозов составляет от 80 % и более случаев, а летальные исходы доходят до 10%.

ОПЛ – смертельно опасное заболевание и если не проводить лечение, то больные погибают в течение нескольких недель, иногда даже считанных дней.

Во всех случаях подозрения на ОПЛ (наличие у пациента характерной морфологической картины бластных клеток, лейкопении, тяжелой коагулопатии, геморрагического синдрома) следует немедленно начинать терапию АТРА и продолжать ее до момента подтверждения диагноза или его опровержения на основе молекулярно-генетического исследования.

Вывод. В результате снижения чувствительности гранулоцитов и моноцитов к хемотаксическим факторам, а также в результате нарушения процессов адгезии и интеграции, снижается иммунный ответ организма. Это ведет к большей уязвимости пациентов с ХМЛ перед инфекционными агентами, по сравнению со здоровыми людьми.

В хронической фазе (если таковая характерна для лейкоза) данная патология незаметна вследствие наличия рекрутируемого пула клеток, осуществляющего нормальный иммунный ответ. При истощении данного пула и переходе заболевания в фазу акселерации наблюдается прогрессивное снижение иммунного ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1.Антонов, В.Г. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности/В .Г. Антонов, В.К. Козлов/Дитокины и воспаление.-2004.- №1.-С. 8-19.

2.Козлов, В.К. Иммунотерапия рекомбинантными цитокинами в лечении онкологических больных/В.К. Козлов, О.Е. Молчанов, Г.М. Жаринов/

нов//Успехи клинической иммунологии и аллергологии.- М., 2002.- С. 263-279.

3.Погорелов, В.М. Введение в аналитическую цитохимию острого лейкоза (лекция)/В.М. Погорелов, О.А. Дягилева, Г.И. Козинец/УКлинич. лаб. диагностика.- 2005.- №8.- С. 25-32.

4.Филатов, Л.Б. Острое почечное повреждение, вызванное амфотерцином В во время лечения инвазивного аспергиллеза у больных острым миелобластным лейкозом (два случая и обзор лит.)/Л.Б. Филатов//Терапевт. арх.- 2003.- №7.- С. 83-86.

5.Ardies, C.M. Inflammation as cause for scar cancers of the lung/C.M. Ardies//Integr. Cancer Ther.- 2003.-Vol.2.- P. 238-246.

6.Motoji, T. Treatment of acute myelogenous leukemia and strategies to overcome multidrug resistance/T. Motoji//Rinsho. Ketsueki.- 2007.- Vol.48, №10.-P. 1300-1311.

7.Wulff, H. Design of a potent and selective inhibitor of the intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel, IKCal: a potential immunosup-pressant/H. Wulff, M.J. Miller, W. Hansel//Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 2000.-Vol.97, №14.- P.8151-8156.

8.Zigman, W.B. Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk/W.B. Zigman, I.T. Lott//Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.- 2007.- Vol.13, №3.- P. 237-246.