

ВРОЖДЕННЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ

В.П. Булатов, Л.К. Фазлеева, И.Н. Черезова, И.Ш. Трофимова, Р.Н. Назипов

Кафедра детских болезней № 2 с курсом неонатологии (зав.—проф. В.П. Булатов)

Казанского государственного медицинского университета,

Детская республиканская клиническая больница (главврач— Е.В. Карпухин) МЗ РТ

Лейкоз может быть обнаружен как у мертворожденных, так и у живорожденных детей первых дней жизни. Большинство специалистов [2, 4] считают лейкоз врожденным в тех случаях, когда клинико-гематологические симптомы заболевания выявляются в первые 3 месяца жизни ребенка. Лейкозы у новорожденных могут быть отнесены к эмбриопатиям, возникающим вследствие спорадических постзиготных нарушений, обусловленных заболеваниями матери во время беременности, а также воздействием мутагенных факторов [6, 9, 11, 13]. Врожденный лейкоз до настоящего времени считался редким заболеванием. Так, в США [8] это заболевание регистрируется у 30 на 1 млн живорожденных детей, при этом острый лимфобластный лейкоз встречается в 2 раза чаще, чем ~~м~~ лимфобластный, заболевают преимущественно девочки.

Нами проанализировано 7 случаев врожденного лейкоза у детей. Возраст детей (2 мальчика и 5 девочек) при поступлении в клинику варьировал от одного до 6 месяцев. Согласно анамнестическим данным детей с врожденным лейкозом, патология беременности была выявлена у 3 из 7 матерей: угроза выкидыша на раннем сроке — у одной, во второй половине беременности — у другой и нефропатия I степени — у третьей. В остальных случаях не удалось установить этиологически значимой связи с особенностями течения перинатального периода и патологией беременности, что согласуется с данными литературы [13].

Все дети родились в результате срочных родов, масса их тела колебалась от 2600 до 4400 г. У 2 детей врожденный лейкоз сочетался с аномалиями развития: у одного — с болезнью Дауна, у другого — с тератомой пояснично-крестцовой области.

Наследственность была отягощена онкогематологическими заболеваниями у 2 детей. В трех семьях есть еще дети, которые здоровы. У всех родителей ра-

бота не была связана с вредными факторами производства.

Дети поступали на поздних сроках от начала заболевания со следующими направительными диагнозами: пневмония (2), анемия (3), лейкоз (2).

Клинически у всех 7 детей с врожденным лейкозом был выявлен анемический синдром. У 4 детей геморрагический синдром проявлялся в виде петехий и экхимозов на коже туловища и конечностей, у одного было носовое кровотечение, у 2 — мелена, у одного — кровоизлияние в склеры. Доминировал пролиферативный синдром: периферические лимфатические узлы были увеличены у 6 детей независимо от варианта заболевания. У большинства детей печень и селезенка выступали из-под края реберной дуги соответственно на 4—5 и 4—8 см. Экстрамедуллярные очаги лейкозной инфильтрации в виде лейкемидов в коже туловища и нижнего века были обнаружены у 2 детей. У 3 больных выслушивались хрипы в легких, одышка до 70 в 1 минуту. У одного ребенка были судороги.

Описанные клинические проявления врожденного лейкоза сочетались со следующими изменениями в периферической крови. У всех больных имела место анемия различной тяжести (число эритроцитов — от $1,5 \cdot 10^10$ до $3,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, уровень гемоглобина — от 85 до 34 г/л), резко выраженная тромбоцитопения (от $95 \cdot 10^9/\text{л}$ до единичных). По количеству лейкоцитов закономерных изменений мы не выявили. Только в одном случае был гиперлейкоцитоз до $118 \cdot 10^9/\text{л}$, который, по данным литературы [7, 12], характерен для врожденного лейкоза. Количество бластных клеток в периферической крови варьировало от 10 до 92%.

У большинства детей (4) была обнаружена тотальная инфильтрация костного мозга бластными клетками. У 2 больных костный мозг был очень беден форменными элементами, представлен в основном клетками лимфоидного ряда.

По цитохимической характеристике (PAS-реакция, миелопероксидаза, кислая фосфатаза) лейкозных клеток у 5 больных был лимфобластный вариант, у одного — миелобластный и у одного — недифференцированный вариант острого лейкоза. Преобладание лимфобластного варианта врожденного лейкоза свидетельствует о нарушении процесса дифференцировки системы иммунитета в эмбриогенезе, поскольку эта система, по данным ряда авторов [5], связывает общие молекулярно-биологические и генетические дефекты дифференцировки и функционирования клеток крови и иммунной системы, приводящие к развитию опухолей, заболеваний крови и иммунной системы у детей.

По ФАБ-классификации у детей с острым лимфобластным лейкозом было выявлено преобладание L₂ типа у 3 больных, L₂/L₁ — у одного, L₁-1 и M₂-типа — при миелобластном лейкозе.

Иммунофенотипирование проводилось только у 3 детей: Т-клеточный вариант установлен у одного больного, В-клеточный — у 2.

Исходя из анализа историй болезни детей с врожденным лейкозом и немногочисленных литературных данных, мы считаем, что клиническая симптоматика у этих больных имеет следующие особенности:

— выраженная интоксикация при отсутствии явных очагов инфекционного воспалительного поражения организма;

— большая распространенность лейкемического процесса: значительное увеличение всех групп периферических лимфатических узлов; гепатосplenомегалия, выявляемая на ранних сроках заболевания;

— экстрамедуллярные очаги поражения в виде лейкемидов в коже туловища, головы [1];

— вовлечение в процесс центральной нервной системы [7, 12];

— отсутствие типичных признаков для каждого клинико-цитологического варианта лейкоза [4];

— прогрессирующее отставание в физическом развитии ребенка;

— высокий лейкоцитоз [7, 12].

Учитывая особенности внутриутробного кроветворения, мы можем предположить, что бластные клетки сконцентрированы не столько в костном

мозге, сколько в печени и других гемопоэтических органах, что необходимо учитывать при диагностическом обследовании ребенка. Вероятно, это обуславливает распространенность и генерализацию лейкемического процесса у этих детей.

В наших наблюдениях детей лечили по схеме ВАМП-3 и программе BFM-90-3. Один больной не получил специфического лечения, так как диагноз был установлен на аутопсии. Клинико-гематологическая ремиссия была достигнута у одного ребенка.

Приводим выписку из истории болезни № 020595 ребенка, поступившего в клинику в возрасте одного месяца 27 дней. Причинами госпитализации данного больного были слабость, бледность, повышенная температура, плохая прибавка массы тела.

Анамнез заболевания: заболел 8 дней назад, когда поднялась температура, стал беспокойным, бледным, появился жидкий стул. Ребенок был госпитализирован в детское отделение центральной районной больницы. Состояние при поступлении тяжелое за счет интоксикации, анемии. Отмечались бледность кожных покровов, слизистых, тургор тканей был снижен. Подкожный жировой слой развит слабо. Большой родничок (1,5×1,5 см) не западает. В легких дыхание пузирьльное, хрипы выслушивались. Сердечные тоны ритмичные, тахикардия. Живот мягкий; печень и селезенка выступают из-под края реберной дуги на 1,5 см. Стул кашицеобразный, зеленоватый.

Анализ крови: Нб — 53 г/л, эр. — 2,68·10¹²/л, л. — 3,8·10⁹/л, п. — 0%, с. — 2%, лимф. — 92%, мон. — 6%, анизоцитоз 2+.

Биохимический анализ крови: уровень общего билирубина — 17,1 мкмоль/л (за счет непрямого), сывороточного железа — 5,2 мкмоль/л.

Лечение включало антибактериальную терапию (гентамицин, цефазолин, феррумлек — № 2 в/м), эритромассу — № 2, глюкозо-солевые растворы, строфантин, калий хлорид, витамины С, В₆, рибоксин.

На 7-й день нахождения в стационаре состояние ребенка ухудшилось: усилилась бледность кожных покровов, нарастала одышка. Ребенок перестал сосать, стонал. С диагнозом: "Анемия тяжелой степени неясного генеза. Гипотрофия I. Дисбактериоз кишечника" он был доставлен санитарной авиацией в реанимационное отделение ДРКБ.

Анамнез жизни: родился от второй беременности, протекавшей с ранним гестозом, ОРВИ — дважды во время беременности, угроза выкидыша во второй половине беременности. Первая беременность закончилась выкидышем на сроке 20 нед. Роды первые срочные на 37-й нед. Ребенок родился с массой тела 2600 г, длина — 52 см, приложен к груди на 2-е сутки, пуповинный ос-

таток отпал на 4-й день. БЦЖ в роддоме. Вскрмливание грудное. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ в возрасте 13 дней. Мать: 20 лет, страдает хроническим пиелонефритом. Отец: 22 года, здоров.

Наследственность отягощена: у сестры матери была нефроластома (умерла в годовалом возрасте).

Состояние ребенка при поступлении было очень тяжелым за счет интоксикации, анемического синдрома. Масса тела ребенка — 3100 г, температура — 38,5°C. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, акроцианоз, на слизистой полости рта — молочница. Ребенок истощенный, очень вялый. Крик слабый. В местах инъекций — экхимозы. На щеках — пятнисто-папулезная рожевая сыпь. На руках ногти деформированы, с поперечной бороздой. Большой родничок (1,5×1,5 см) расположен на уровне костей черепа. Гипотония мышц. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипов нет, число дыханий — от 48 до 52 в 1 минуту. Тоны сердца ритмичные, систолический шум над всей поверхностью сердца. Частота сердечных сокращений — 140 в 1 минуту. Живот увеличен в объеме, мягкий; печень выступает из-под края реберной дуги на 2,5 см; селезенка подвижная, выступает на 1,5 см. Мочеиспускание редкое. Стул кашицеобразный, один раз в сутки.

Анализ крови при поступлении: Нb — 48 г/л, эр. — $1,53 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нt — 14%, Тг — $42 \cdot 10^9/\text{л}$, л. — $2,2 \cdot 10^9/\text{л}$, с. — 2%, лимф. — 98%; СОЭ — 70 мм/ч.

Данные клинического обследования в сочленении с изменениями в периферической крови требовали проведения дополнительного обследования больного — дифференциальной диагностики системного заболевания крови, внутриутробной инфекции.

Биохимическое исследование крови: уровень глюкозы — 4 ммоль/л, общего белка — 56,1 г/л, мочевины — 2,96 ммоль/л, креатинина — 29 мкмоль/л, общего билирубина — 6 мкмоль/л, AST — 20 $\mu\text{l}/\text{l}$.

Электролиты: Na — 125,3 ммоль/л, Ca — 0,38 ммоль/л, K — 2,43 ммоль/л, Cl — 88,0 ммоль/л. Кислотно-основное состояние: pH 7,39, pCO₂ — 43,3 мм Hg, pO₂ — 20 мм Hg.

Иммунограмма: IgA — 2,21 г/л, IgG — 20,7 г/л, IgM — 2,75 г/л. ЦИК — 0,4 ед. опт. пл. Т-лимфоциты (СД₃) — 70,5%, Т-хеллеры-индукторы (СД₄) — 65,1%, Т-супрессоры (СД₈) — 4,1%, ИРИ (Tx/Tc) — 5,86%, В-лимфоциты (СД₂₀) — 21%.

Исследование крови матери и ребенка методом иммуноферментного анализа на герпетическую и цитомегаловирусную инфекции, токсоплазмоз и краснуху дало отрицательный результат.

Исследование пунктата костного мозга: палочкоядерные — 0,5%, сегментоядерные — 0,5%, нормобласты полихроматофильные — 2%, нормобlastы окси菲尔ные — 0,5%, лимфоциты — 95,5%, плазматические клетки — 0,5%. Костный мозг обденен форменными элементами, представлен клетками лимфатического ряда, единичные нормобласты. Мегакариоциты не обнаружены. При повторном исследовании миелограммы (дважды) из трех анатомически различных точек получены

одинаковые данные: костный мозг обденен, в основном выявляются клетки лимфоидного ряда.

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки показала неравномерную воздушность легочных полей. Справа — инфильтративно-ателектатические изменения. Выпота в плевральной полости нет. Сердце — общий поперечник увеличен за счет обоих отделов (КТИ — 0,69).

УЗИ: печень мелкозернистой гомогенной структуры, эхогенность паренхимы нормальная, единичные уплотнения по ходу внутрипеченочных желчных протоков, правая доля — 61 мм, левая — 33 мм. Желчный пузырь (13×5 мм) изогнут в области дна, эхогенность его стенок повышенна, они утолщены до 1 мм. Содержимое анэхогенное. Селезенка (52×29 мм): паренхима однородная, контуры отчетливые. Почки без особых особенностей.

ЭКГ: синусовая тахикардия — от 167 до 200 уд. в 1 минуту, положение электрической оси сердца соответствует возрастной норме, гипертрофия правого желудочка (S типа).

ЭХО-КС: признаков нарушения гемодинамики по большому кругу нет, печеночные вены не дилатированы.

ЭХО-ЭГ: признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома.

На основании особенностей развития и течения заболевания, данных обследования у ребенка предположены гипопластический дебют острого врожденного лейкоза, врожденная апластическая анемия. Запланировано проведение трепанобиопсии костного мозга, иммунофенотипирования лимфоцитов.

Ребенок получал лечение: антибиотики (клаворан, нейтрамицин, противогрибковый препарат дифлюкан), заместительную терапию (эрритромасса, концентрат тромбоцитов, СЗП), инфузционную терапию (глюкозо-солевые растворы, электролиты, реополиглюкин, актовегин, антипротекторы, кардиотрофики, ингибиторы протеаз), иммуноглобулин внутривенно, преднизолон.

Лечение результатов не дало. Стойкая некорригируемая лейкопения (л. — от 1,9·10⁹/л до 0,8·10⁹/л) вызвала у ребенка развитие пневмонии, острого гнойного отита, стоматита. В динамике нарастали интоксикация, признаки легочной и сердечной недостаточности. Сохранилась высокая трансфузионная зависимость. Отмечалась резистентность процесса к проводимой терапии. Ребенок провел в стационаре 9 дней. Перед аутопсией поставлен диагноз: врожденный лейкоз (?); апластическая анемия.

Патологоанатомический диагноз: острый лейкоз; бластная инфильтрация костного мозга с подавлением эритроидного ростка; бластная инфильтрация вещества печени, почек, селезенки, легких; гипоплазия тимуса.

Хотелось бы обратить внимание, что в данном случае острый лимфобластный лейкоз дебютировал трехлинейной цитопенией без наличия бластных клеток в периферической крови и костном мозге при неоднократном их исследовании.

С учетом опыта гематологов [7, 9, 11] использование в лечении острого врожденного лейкоза полихимиотерапевтических средств, лучевой терапии и трансплантации костного мозга неэффективно. Прогноз этого заболевания остается неблагоприятным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балакирев С.А.///Вопр. гематол. — 1990. — № 4. — С. 6—8.
2. Ивановская Т.Е., Леонова Л.Б. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. — Руководство для врачей. — Том 1. — М., 1989. — С. 287.
3. Масчан А.А., Богачева Н.Ю., Литвинов Д.В. и др./// Росс. вестн. перинатол. и педиатр. — 1997. — № 2. — С. 12—15.
4. Махонова Л.А., Балакирев С.А., Маякова С.А. и др.///Вопр. гематол. — 1983. — № 2. — С. 3—8.
5. Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б.///Педиатрия. — 1995. — № 2. — с. 5—9.
6. Bjorness A., Buhhev E.M./// Pediat. Akta. — 1976. — Bd. 29. — S. 457—470.
7. Chessells J.M., Eden O.B., Bailey C.C. et al./// Leukemia. — 1994. — Vol. 8. — P. 1275—1279.

8. Gurney J.G., Severson R.K., Davis S. et al./// Cancer. — 1995. — Vol. 75. — P. 2186—2195.
9. Reynolds T./// J. Natl. Cancer Inst. — 1998. — Vol. 90. — P. 8—10.
10. Ross J.A., Davies S.M., Potter J.D. et al./// Epidemiol. Rev. — 1994. — Vol. 16. — P. 243—270.
11. Ross J.A., Potter J.D., Shu X.O. et al./// Ann Epidemiol. — 1999. — Vol. 7. — P. 172—179.
12. Rubnitz J.E., Link M.P., Shuster J.J. et al./// Blood. — 1994. — Vol. 84. — P. 570—573.
13. Shu X.O., Ross J., Pendergrass T. et al./// J. Natl. Cancer Inst. — 1996. — Vol. 88. — P. 24—31.

Поступила 10.05.01.

CONGENITAL LEUKOSIS IN CHILDREN

V.P. Bulatov, L.K. Fazleeva, I.N. Cherezova,
I.Sh. Trafimova, R.N. Nazipov

Summary

As many as seven cases of congenital leukosis in children are analysed. The peculiarities of the clinical symptomatology of these patients are established. The use of polychemotherapy, radiation therapy and transplantation of bone marrow in the treatment of acute congenital leukosis is not effective.

УДК 616.98:578.828—022.363:618.63—06:616.85—053.2

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ У ДЕТЕЙ ПАРЕНТЕРАЛЬНО ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ

T.Ю. Бурдаева, Н.В.Бобрышева

Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом Министерства здравоохранения Республики Калмыкия, г. Элиста

По данным литературы, только 10% больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) обращаются к врачу по поводу неврологических расстройств. Вместе с тем на вскрытии признаки поражения ЦНС обнаруживаются по крайней мере в 75% случаев. Неврологические симптомы могут вызываться оппортунистическими инфекциями, опухолями и первичным действием вируса иммунодефицита. Индуцированные ВИЧ неврологические заболевания редко, но встречаются у больных с нормальной функцией иммунной системы. Поражения ЦНС при СПИДе в педиатрической практике в основном первичные, обусловленные репликацией и экспрессией генома вируса непосредственно в клетках мозга.

Вторичные инфекции ЦНС, часто обнаруживаемые у взрослых больных, у

детей встречаются реже — в 10—12% случаев. Основные неврологические проявления у детей, больных СПИДом, по данным литературы, многообразны: микроцефалия, отставание в психическом развитии, снижение познавательной функции, паро- и тетрапарезы, гипертонус, атаксия, трепмор конечностей, патологические рефлексы, псевдобульбарные параличи, экстрапирамидная ригидность, реже судорожный синдром. Прогрессирующая энцефалопатия у детей морфологически сходна с подострым энцефалитом у взрослых с ВИЧ энцефалопатией. Возможно, больные СПИДом, страдающие различными неврологическими расстройствами, не выявляются, и частота этих расстройств значительно выше. Диагностика поражения ЦНС важна и для определения стадии и прогноза заболевания.