

Сведения об авторах:

Н.Н.Канбарова* - ординатор

Л.В.Федотова - кандидат медицинских наук, доцент

Information about the author:

N.N.Kanbarova*— Postgraduate student

L.V.Fedotova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Narmin.ibragimova.96@mail.ru

УДК: 616.155.392

АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ И ДИАГНОСТИКИ СЛУЧАЕВ ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Колотовкина Елена Сергеевна¹, Пospelova Татьяна Олеговна¹, Плотникова Инга Альбертовна¹, Левачева Мария Олеговна^{1,2}

¹Кафедра детских болезней ЛПФ института педиатрии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ

²ГАУЗ СО «Детская городская больница №8»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Острый лейкоз у детей представляет собой одну из наиболее сложных и актуальных проблем современной педиатрической онкологии. **Цель исследования – изучить** методы диагностики острого лейкоза у детей, а также определить ранние маркеры детской лейкемии на основании клинических случаев. **Материал и методы.** Анализ первичной медицинской документации трех детей с установленным диагнозом «Лейкоз». Для подготовки теоретической части статьи использовались общенаучные методы: поиск, анализ и систематизация актуальных литературных источников, статических данных. **Результаты.** Выявлены предикторы, позволяющие заподозрить лейкемию у детей в период отсутствия клинических проявлений, указывающих на нее. **Выводы.** Отсутствие онкологической настороженности педиатров на амбулаторном этапе наблюдения детей приводят к несвоевременной диагностике острого лейкоза, раннее выявление симптомов и их правильная интерпретация могут существенно повлиять на эффективность лечения и предотвратить неблагоприятный исход. **Ключевые слова:** лейкоз, диагностика, костный мозг, клинические проявления, дети.

ANALYSIS OF THE DEVELOPMENT AND DIAGNOSIS OF LEUKEMIA IN CHILDREN

Kolotovkina Elena Sergeevna¹, Pospelova Tatyana Olegovna¹, Plotnikova Inga Albertovna¹, Levacheva Maria Olegovna^{1,2}

¹ Department of Children's Diseases LPF

Ural State Medical University

²Children's hospital №8

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. One of the most difficult and urgent problems of modern pediatric oncology is acute leukemia in children. **The aim of the study** is to investigate the methods of diagnosis of acute leukemia in children and to identify the principles of early diagnosis of childhood leukemia based on clinical cases. **Material and methods.** The primary medical documentation of three children with an established diagnosis of "Leukemia" was analyzed. General scientific methods were used to prepare the theoretical part of the article, including the search, analysis, and systematization of relevant literary sources and statistical data. **Results.** Predictors have been identified that allow the suspicion of leukemia in children during the period of absence of clinical manifestations indicating it. **Conclusions.** The lack of oncological alertness of pediatricians at the outpatient stage of observation of children is led to by the untimely diagnosis of acute leukemia; early detection of symptoms and their correct interpretation can significantly affect the effectiveness of treatment and can prevent an adverse outcome.

Key words: leukemia, diagnosis, bone marrow, clinical manifestations, children.

ВВЕДЕНИЕ

Острый лейкоз у детей представляет собой одну из наиболее сложных и актуальных проблем современной педиатрической онкологии. Актуальность данной работы обусловлена не только увеличением числа случаев заболевания, но и тем, что острый лейкоз у детей является одной из ведущих причин детской смертности от онкологических заболеваний. Показатель летальности детей от болезней крови, онкологической патологии в Свердловской области в 2022 году составил 2,3%. [1] Специалистам общей педиатрической сети необходимо знать доклинические проявления острого лейкоза для ранней диагностики и своевременного начала лечения.

Цель исследования – изучить методы диагностики острого лейкоза у детей, а также определить ранние маркеры детской лейкемии на основании клинических случаев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подготовки теоретической части статьи использовались общенаучные методы, такие как: поиск, анализ и систематизация актуальных литературных источников, статических данных. Для практической части был проведен анализ первичной медицинской документации 3-х детей разного возраста, поступивших в стационар ГАУЗ СО «Детская городская больница №8 г. Екатеринбург» по поводу другого диагноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона из клеток – кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов костного мозга, с возможным вовлечением в процесс различных органов и систем (лимфоидная ткань любой локализации), и в своем естественном течении неизбежно приводящее к фатальному исходу. [2]

Существует несколько видов острого лейкоза в зависимости от характеристик опухолевых клеток: лимфобластный (ОЛЛ) и миелоидный (ОМЛ). Причины возникновения этого заболевания чаще всего остаются неизвестными, но существуют факторы, которые могут увеличить риск его развития, такие как облучение, экологические условия, наследственная предрасположенность, различные генетические нарушения, в числе которых врожденная агаммаглобулинемия, синдром Швахмана-Даймонда, атаксия-телеангиоэктазия, синдром Луи-Фраумени, нейрофиброматоз, тяжелая врожденная нейтропения, анемия Фанкони, синдром Дауна, синдром Блума.

По современным представлениям в основе патогенеза острого лейкоза лежит мутация в миелоидных или лимфоидных клетках, которая приводит к потере способности к нормальной клеточной дифференцировке и нарушениям процессов пролиферации и апоптоза. Вытеснение нормальных гемопоэтических клеток и замещение их опухолевыми клетками, неспособными к созреванию, закономерно приводит к уменьшению в периферической крови зрелых клеток с развитием анемии, гранулоцитопении, лимфопении и тромбоцитопении, что проявляется соответствующей клинической картиной.

Первыми признаками лейкемии у детей обычно являются: быстрое утомление, боли в мышцах, костях и суставах, нарушения сна, уменьшение аппетита, потеря веса, повышение температуры тела без явной причины, различные кровотечения, боли в костях, артралгии и неврологические симптомы. Дополнительные признаки могут включать бледность кожи, желтушность, поражения полости рта, увеличение лимфоузлов, печени и селезенки. У некоторых детей с интоксикационным синдромом могут наблюдаться общие симптомы недомогания, такие как озноб, одышка, головокружение, головная боль, тошнота, повышенная потливость, слабость и быстрая утомляемость. У детей в возрасте 3-4 лет характерны маточные, носовые и желудочные кровотечения, а также появление подкожных гематом. [3]

Диагностика лейкемии у детей включает амбулаторный и стационарный этапы. На амбулаторном этапе проводится сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование,

лабораторные и инструментальные исследования, включая УЗИ. На стационарном этапе проводится пункция костного мозга для изучения его клеточного состава.

С помощью морфоцитохимического исследования образца костного мозга проводят иммунофенотипирование на антигены, специфичные для В-лимфоцитов (CD10+, CD19+, CD79a+, cCD22+, sCD22+, CD24+, PAX+, TdT+) и Т-лимфоцитов (CD1a+, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+, CD34+).

При проведении молекулярно-генетического метода исследования можно выявить или исключить следующие генетические аномалии: гиперплоидия – 47 – 65 хромосом без структурных аномалий; гипоплоидия – менее 46 хромосом; транслокация t(9;22) (q34;q11.2) – ген BCR/ABL1; транслокация t(v;11q23) – реаранжировка гена MLL. [4]

Далее рассмотрим клинические примеры случаев диагностирования острого лейкоза у детей, ранее не обращавшихся по этому заболеванию.

Мальчик, 10 лет. 02.09.2024 года обратился в приёмное отделение ГАУЗ СО «ДГБ №13» по месту жительства с жалобами общего характера: подъём температуры 38,8°C, слабость, боли в горле, насморк, малопродуктивный кашель. Мама начала лечение ребёнка 6 дней назад самостоятельно дома, а первые признаки недомогания появились в загородном лагере. На основании жалоб и физикального осмотра врач-педиатр поставил диагноз – острый бронхит и назначил лечение, соответствующее клиническим рекомендациям: ингаляции беродуала 12 капель + 2 мл физ.раствора 2 раза/день, будесонида 0,5 мг + 1 мл физ.раствора 2 раза/день, арбидола 100 мг 4 раза/день, а также обильное питье, постельный режим. Далее мама решает обратиться в платную клинику, предварительно сдав анализы перед визитом. 04.09.2024 в отделение приёмного покоя ГАУЗ СО «ДГБ №8» мальчик поступает с направлением от доктора из платной клиники, а также результатами анализов, в которых отмечается лейкоцитоз 141.23 тыс/мкл, лимфоцитоз 16.95 тыс/мкл, снижение Hb до 5.1 г/дл, эритроциты 2 млн/мкл, тромбоцитопения 46 тыс/мкл, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 76 мм/ч. При осмотре наблюдалось повышение температуры тела до 37,4°C, множественные экхимозы на бёдрах, голених, спине, увеличение заднешейных лимфоузлов до 2,5-3 см, переднешейных 1-1,5 см, надключичных до 0,5-1 см, подмышечных до 1,5-2 см, болезненность живота в правом и левом подреберье, увеличение печени из под края рёберной дуги на 3 см, а селезёнки на 1,5-2 см. На основании этих данных врач приёмного отделения ГАУЗ СО «ДГБ №8» направил пациента на дообследование в ГАУЗ СО «ОДКБ №1». В заключении КТ ОГК: КТ картина лимфопролиферативного заболевания: образование передне-центрального средостения с распространением на нижний этаж шеи, надключичные области с 2-х сторон; лимфаденопатия корней легких, аксиллярная лимфаденопатия; очаговое поражение обоих легких; малый гидроторакс справа. КТ-исследование головного мозга, заключение: данных за наличие объемных образований не выявлено; геморрагических изменений в паренхиме, субдуральном пространстве не зарегистрировано; патологии интракраниальных сосудов не выявлено; синусит справа. На основании данных исследований подтвержден диагноз лимфопролиферативного лейкоза.

Мальчик, 13 лет. 05.07.2024 поступил с бригадой скорой помощи в ГАУЗ СО «ДГБ №8». Жалобы на пиретическую температуру 40,2°C, отсутствие снижения температуры после приёма ибуклина, покашливание, боли в грудной клетке при кашле. Первые симптомы появились в загородном лагере на повышение температуры до субфебрильной 37,5°C. Из анамнеза жизни: ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне полного здоровья, роды 1 в 38 недель физиологические, масса тела при рождении 3330 г, рост 51 см. Из перенесённых заболеваний - случаи заболевания ветряной оспой, корью, краснухой, скарлатиной, паротитом, гепатитом А, В, туберкулезом в анамнезе ребенка отрицают. Пневмония в 3 года. Со слов матери, в июне 2024 г. анемия, тромбоцитопения - показатели мать не знает. Результатов на руках нет. На момент осмотра врачом приёмного отделения температура тела 39,5°C, состояние средней тяжести за счет лихорадки. Визуализируются единичные экхимозы на ногах 1,5 см в

диаметре. Периферические подчелюстные лимфоузлы увеличены до 0,5-1 см. При пальпации печень и селезенка выступают из-под края рёберной дуги на 1 см. На основании анамнеза и физикального осмотра поставлен основной диагноз: острая респираторная инфекция средней тяжести, острый ринофарингит. Мальчику проводилось УЗИ почек и мочевого пузыря. Заключение: умеренная пиелокаликотазия RD RS; взвесь в полости мочевого пузыря. УЗИ органов брюшной полости, заключение: выраженная гепатоспленомегалия; реактивные изменения в паренхиме печени. По общему анализу крови выявлена анемия $E_r 1,76 \times 10^{12}/л$, $Hb 43$ г/л, тромбоцитопения $16 \times 10^9/л$, лейкопения $0,4 \times 10^9/л$, лимфоцитоз 44%, наличие бластов 43%, увеличение СОЭ до 65 мм/ч. В общем анализе мочи определялись соли мочевой кислоты в большом количестве. Из исследования биохимического состава крови ребенка: умеренное увеличение мочевины 6,82 ммоль/л, глюкозы до 6,48 ммоль/л, а также значительные повышение креатинина до 101,3 мкмоль/л, АСТ до 51,4 ЕД/л, СРБ до 58,76 мг/л, снижение общей железо связывающей способности до 41,76 мкмоль/л. Ро-графия органов грудной клетки: без патологии, данных за пневмонию нет. Ребенок переведен реанимационной бригадой в ГАУЗ СО «ОДКБ» с диагнозом «Острый лейкоз». 06.07.2024 проведено иммунофенотипирование костного мозга, на основании результатов установлен диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз, иммунологический вариант В-II». Также проведено исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки – выделена культура *St. pyogenes*, рост *Candida albicans*. Уровень СРБ увеличился до 206,55 мг/л, прокальцитонина – больше 200,00 мг/мл. Ухудшение состояния ребенка сопровождалось кровоизлияниями под кожу, в головной мозг, в слизистые оболочки, легкие, печень и почки. Фиксировался тотальный альвеолярный отек легких, а также вклинение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. На основании вышеизложенных данных осложнениями основного онкологического диагноза являлись септический шок и развитие ДВС-синдрома. На протяжении 06.07.2024-07.07.2024 выполнен перевод пациента на ИВЛ, проводилась почечно-заместительная терапия. Причиной смерти 07.07.2024, на основании протокола областной комиссии, явился острый лимфобластный лейкоз.

Девочка 4 года. Со слов мамы, с самого рождения в ОАК умеренная нейтропения. У матери железодефицитная анемия, вредные привычки отрицает. В анамнезе отца наркотическая (героиновая) зависимость с 18 лет, с 2015 года наркотики не употребляет. Ребенок от 3 беременности, 1 срочных родов. Беременность протекала на фоне анемии у мамы. Привита по национальному календарю. Перенесенные заболевания: ОРВИ часто (1 раз в 2 месяца), персистенция вируса Эпштейна-Барр с 3 месяцев жизни, COVID-19 в легкой форме в 1,7 лет, без осложнений, пневмония в декабре 2023г. Аллергоанамнез не отягощен. Согласно анамнезу заболевания, первые симптомы появились в середине февраля 2024 года в виде ночной потливости и периорбитального цианоза. Остро заболела 10.04.24 с пульсирующей боли в левом ухе, фебрильной лихорадкой до 38,5°C. Осмотрена оториноларингологом, поставлен диагноз «Острый отит», в лечении: анауран, снуп, ипуброфен. Самостоятельно принимали с изопринозином с временным положительным эффектом, температура тела нормализовалась. С 14.04.24 вновь стойкая лихорадка до 38,8°C, самостоятельно сдали анализ крови: гемоглобин 75 г/л, тромбоцитопения ($66 \times 10^9/л$), лимфоцитоз, увеличение СОЭ. 17.04.24 бригадой СМП доставлена в педиатрическое отделение №1 ГАУЗ СО «ДГБ №8» с жалобами на стойкую лихорадку (после приема ибупрофена температура не снижалась) и влажный кашель. За период нахождения в стационаре в общем анализе крови наблюдается угнетение всех ростков кроветворения, в биохимическом анализе крови нарастание С-реактивного белка с 7 до 44 г/л, остальные показатели без особенностей, коагулограмма в пределах референсных значений. УЗИ почек от 19.04.24: уплотнение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) справа, взвесь в мочевом пузыре. 24.04.24 общий анализ крови: лейкопения ($2,51 \times 10^9/л$), эритропения ($1,99 \times 10^9/л$), понижение гемоглобина до 58 г/л, тромбоцитопения ($28 \times 10^9/л$), нейтропения ($0,19 \times 10^9/л$), относительный лимфоцитоз (89,2%). По результатам биохимического анализа

крови на 24.04.24: увеличение мочевой кислоты до 137 мкмоль/л, АСТ до 43 ед/л, ЛДГ до 787 ед/л, С-реактивного белка до 41.52 мг/л. Переведена в ГАУЗ СО «ОДКБ». 25.04.24 выполнена миелограмма: пунктат костного мозга гиперклеточный, тотальная бластная инфильтрация -92 %. Заключение: острый лимфобластный лейкоз, морфологический вариант L2. 27.04.24. КТ органов грудной клетки: в S1 верхушки правого легкого визуализируется участок консолидации легочной ткани, окруженный зоной матового стекла в паренхиме S2, S3 и в верхней доле левого легкого множественные очаги, в корне правого легкого визуализируются лимфоузлы до 9 мм. Заключение: двусторонняя верхнедолевая пневмония. С момента госпитализации тяжелое течение пневмонии, на фоне неоднократной ротации антибактериальной и противогрибковой терапии без положительной динамики. 05.05.24 На КТ органов грудной клетки положительная динамика. На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных установлен диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз, иммунологический вариант ВП-ALL CD 117+, транслокация t (12; 21) ET V6-RUNX1, острый период». 05.06.24 переведена в ГАУЗ СО ОДКБ, ОДО № 2. 08.05.24 проведена ТМК с НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева: рекомендовано отложить индукцию ремиссии 3 продолжить противомикробную терапию до полного контроля инфекционного процесса. 05.05.24 НА КТ органов грудной клетки положительная динамика. 15.05.24 ЭХОКГ: сократительная функция сердца не нарушена, камеры сердца не расширены. 15.05.24 УЗИ вен верхних конечностей: патологии не выявлено. 20.05.24 по согласованию с мультицентровой группой НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева инициирована противоопухолевая терапия ремиссии по протоколу ALL-MB-2015, группа SRG. 03.06.24 миелограмма, пунктат костного мозга мало клеточный, представлен преимущественно клетками эритроцитарного ряда и лимфоцитами. 03.06.24 определение остаточных бластных клеток (МРД) в костном мозге при лейкозе. 05.06.24 УЗИ органов брюшной полости. Заключение: гепатомегалия. 06.06.24 КТ органов грудной клетки. Заключение: реконвалесцент правосторонней верхнедолевой пневмонии. 10.06.24 МРТ головного мозга с в/в усилением. Заключение: легкое расширение наружных и внутренних ликворных пространств. 17.06.24 УЗИ органов брюшной полости в динамике: гепатомегалия. 24.06.2024 миелограмма. Заключение: препарат клеточный, полиморфный, преобладает эритроцитарный росток с признаками дизэритропоэза, мегакариоциты и тромбоциты представлены в небольшом количестве. На момент осмотра проводится химиотерапия индукции в полном объеме. На 36-е сутки достигнута ремиссия с уровнем MRD 0.002%. Рекомендовано оформление категории "ребенок -инвалид". По данным локального статуса на 07.11.24: t 36,2°C, ЧД 19/мин, ЧСС 100 уд/мин, АД 104/60 мм. рт. ст. Общее состояние средней степени тяжести. Печень +0,5 см из-под края реберной дуги. По результатам общего анализа крови на 07.11.2024: лейкопения (4.14*10⁹/л), нейтропения (16.4 %), лимфоцитоз (77.3 %). По результатам биохимического анализа крови и коагулограммы на 09.09.2024 никаких отклонений нет. В общем анализе мочи от 09.09.2024 небольшое увеличение pH мочи до 7,5. 06.09.24 проведено МРТ. Заключение: образование мостомозжечкового угла слева, размеры без существенной динамики от 7.06.2024.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно приказу МЗ РФ от 05.02.2021 N 55н (ред. от 19.08.2022) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Детская онкология и гематология» первичная медико-санитарная помощь по данному профилю включает: выявление пациентов с признаками онкологических и гематологических заболеваний; направление пациентов при подозрении на наличие онкологических и гематологических заболеваний - в кабинет детской онкологии и гематологии медицинской организации или по медицинским показаниям - в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь по профилю "Детская онкология и гематология" в стационарных условиях. Срок начала оказания специализированной медицинской помощи пациентам при заболеваниях по кодам МКБ-10:

C00-C97 не должен превышать 14 дней с даты установления предварительного диагноза онкологического заболевания. [5]

В случаях, приведённых в статье, из стационара ГАУЗ СО «ДГБ №8» пациенты с подозрением на острый лейкоз были направлены в ГАУЗ СО «ОДКБ», где оказывают медицинскую помощь по профилю "детская онкология и гематология" в течение 1-5 дней, однако этот диагноз должен был быть заподозрен значительно раньше на амбулаторном этапе.

ВЫВОДЫ

1. К предикторам лейкоза до этапа манифестных проявлений можно отнести частые респираторные заболевания, длительный субфебрилитет, геморрагический синдром (носовые кровотечения, экхимозы после небольших травм), увеличение лимфоузлов, печени и селезенки, анемию и тромбоцитопению.

2. Отсутствие онкологической настороженности педиатров на амбулаторном этапе наблюдения детей приводят к несвоевременной диагностике острого лейкоза, раннее выявление симптомов и их правильная интерпретация могут существенно повлиять на эффективность лечения и предотвратить неблагоприятный исход.

3. Разработка современного и полного алгоритма действий врача при подозрении у пациента лейкоза позволит структурировать работу, минимизировать безрезультатную диагностику и повысить шансы на раннее выявление острого лейкоза, а значит и своевременное начало лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Министерство здравоохранения Свердловской области ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница». Итоги работы службы охраны здоровья матери и ребенка Свердловской области в 2022 году / Е.В. Савельева, Л.Н. Малямова, Л.Е. Сафронова [и др.] - 2022. – 41 с.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Острый лимфобластный лейкоз». Российское общество детских онкологов и гематологов – 2024. – 278 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/529_2 (дата обращения: 27.11.2024). – Текст: электронный.
3. Острый лимфобластный лейкоз. Практическое руководство по детским болезням // Под редакцией Коколиной В.Ф., Румянцев А.Г., Том IV – Гематология/онкология детского возраста. // Под ред. А.Г. Румянцева, Е.В. Самочатовой. – Москва: Медпрактика. 2004.- С. 518–537.
4. Hunger, S.P. Acute lymphoblastic leukemia in children / S.P. Hunger, C.G. Mullighan // New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society. - 2015. - Vol. 373, № 16. - P.1541–1552.
5. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Детская онкология и гематология»: приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 5 февраля 2021 г. № 55н. – URL: <https://pericentr.ru/content/media/документы/Приказы/onko.pdf> / (дата обращения 12.12.2024). Текст: электронный.

Сведения об авторах

Е.С. Колотовкина* – студент

Т.О. Пospelova – студент

И.А. Плотникова –доктор медицинских наук, доцент

М.О. Левачёва – ординатор

Information about the authors

E.S. Kolotovkina* – Student

T.O. Pospelova – Student

I.A. Plotnikova – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor

M.O. Levacheva – Postgraduate student

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

girlraidl@mail.ru

УДК: 616-093/-098

АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Колясникова Мария Михайловна¹, Панкратова Ирина Борисовна^{1,2}

¹Кафедра поликлинической педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России