Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав.кафедрой: д.м.н. проф. ТаранушенкоТ.Е.

Проверил: к.м.н. Кадричева Т. Г.

Реферат

**Острый миелоидный лейкоз**

Выполнила:

врач-ординатор Порошина Д. А.

Красноярск, 2023 г

**Содержание**

1. Введение
2. Этиология и патогенез
3. Классификация
4. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)
5. Клиническая картина ОМЛ
6. Диагностика ОМЛ
7. Лечение ОМЛ
8. Заключение

**Введение**

В структуре детской смертности от злокачественных новообразований первое место занимают лейкозы.

В зависимости от того, на каком уровне развития произошел сбой, выделяют острые и хронические лейкозы.

Для острых лейкозов характерно размножение незрелых клеток, т.е. бластов, поэтому их и называют бластными лейкозами или гемобластозами. Острые лейкозы отличаются агрессивностью течения.

Хронические лейкозы представлены уже созревающими или дифференцированными клетками, для них характерно более доброкачественное течение.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой гетерогенную группу злокачественных заболеваний гемопоэтической ткани, при которой происходит клональная экспансия аномальных предшественников миелопоэза в костном мозге, крови, печени, селезенке, реже в некроветворных органах.

 ОМЛ — относительно редко встречающееся злокачественное заболевание. Уровень заболеваемости ОМЛ увеличивается с возрастом. На долю детского населения ОМЛ приходится около 20 %.

Для того чтобы развился лейкоз, должно произойти два события:

Первое событие – собственно возникновение мутации. При этом мутантная клетка либо уничтожается защитными силами организма, либо происходит сдерживание её роста.

Второе событие – это либо вторая мутация в уже измененных клетках, либо ослабление защитных свойств организма. При этом мутировавшая стволовая клетка начинает давать потомство. Факторы, вызывающие второе событие могут возникнуть как в период внутриутробной жизни человека, так и во взрослом возрасте.

Ученые выделяют несколько факторов, которые могут увеличивать риск возникновения лейкозов: наследственные, иммунодефициты, вирусы и др.

**Острый миелоидный лейкоз**

ОМЛ– это гетерогенная группа злокачественных заболеваний гемопоэтической ткани, при котором происходит клональная экспансия аномальных предшественников миелопоэза в костном мозге, крови, печени, селезенке и, реже в некроветворных органах.

ОМЛ составляет около 20% острых лейкозов у детей, ежегодно заболевают 0,5 – 0,7/100.000 детей в год. В абсолютном большинстве случаев ОМЛ является спорадическим заболеванием, причиной которого являются многоэтапные кооперирующие мутации (точечные, аномалии числа копий, транслокации) в гемопоэтических клетках-предшественниках, результатом которых является прекращение линейной гематологической дифференцировки и неконтролируемая пролиферация злокачественных аналогов миелоидных предшественников.

У небольшой части пациентов ОМЛ является результатом эволюции предлейкемических врожденных и наследственных синдромов (транзиторный миелопролиферативный синдром у пациентов с синдромом Дауна, анемия Фанкони, нейрофиброматоз типа II, тяжелая врожденная нейтропения, врожденная тромбоцитопения/ тромбоцитопатия со склонностью к развитию ОМЛ), приобретенной апластической анемии и некоторых других синдромов. Программы лечения ОМЛ у детей с de novo основаны на применении интенсивной полихимиотерапии (ПХТ), которая для больных с неблагоприятным прогнозом должна быть увенчана трансплантацией гемопоэтическх стволовых клеток (ТГСК). Подход к проведению аллогенной трансплантации у пациентов промежуточного риска окончательно не решен. Для пациентов с ОМЛ и синдромом Дауна разработаны высокоэффективные режимы со сниженной токситчностью.

**Этиология и патогенез**

ОМЛ является следствием повреждения (мутации) в генетическом материале кроветворной клетки-предшественницы, что приводит к потере способности к нормальной дифференцировке и избыточной пролиферации патологических клеток. Мутантный клон достаточно быстро вытесняет нормальные кроветворные клетки, замещая собой весь гемопоэз. Лейкемические клетки покидают костный мозг и инфильтрируют различные органы и ткани (селезенку, печень, лимфоузлы, ЦНС, кожу и др.). Тот факт, что патогенез ОМЛ связан с генетическими поломками, подтверждается обнаружением различных хромосомных аберраций (транслокаций, делеций, инверсий и т. д.) в лейкемических клетках.

В большинстве случаев конкретная причина возникновения ОМЛ остается неизвестной. Однако существует несколько предрасполагающих факторов, которые значительно увеличивают риск развития этого заболевания. К ним относятся ионизирующая радиация, химические мутагены, предшествующая химио- и лучевая терапия по поводу злокачественного новообразования.

 Ряд врожденных и наследственных синдромов могут повышать вероятность развития ОМЛ. Прежде всего это наследственные болезни, сопровождающиеся нестабильностью генотипа, — со спонтанными разрывами хромосом, нерасхождением соматических или половых хромосом (болезни Дауна, Фанкони и др.), и болезни, связанные с дефектами иммунитета (болезни Луи-Бар, Брутона и др.). Так, например, при синдроме Дауна вероятность развития ОМЛ повышается в 10–18 раз.

**Классификация**

**Классификация ОМЛ 2008 года согласно рекомендациям ВОЗ**



**Новые группы, введенные в классификацию ВОЗ в 2016 г.**

ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями

RBM15-MKL1 ОМЛ с BCR/ABL1

ОМЛ с генными мутациями

ОМЛ с мутированным геном NPM1

ОМЛ с биаллельной мутацией гена CEBPA

ОМЛ с мутированным геном RUNX1

Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки

NOS Острый лейкоз смешанного фенотипа NOS

Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки NOS

**FAB-классификация ОМЛ**



**Клиническая картина ОМЛ**

Клиника ОМЛ неспецифична. Чаще всего болезнь проявляется c анемического и умеренного кожного геморрагического синдрома, возможны интоксикация и лихорадка, связанные со вторичными инфекциями. Увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов регистрируется у 30% – 50% пациентов. Оккультное лейкемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) отмечается у 5 – 10% детей; клинические проявления со стороны ЦНС встречаются редко, в основном в виде нарушения функции черепно-мозговых нервов или общемозговой симптоматики при туморозной форме ЦНС-поражения. Для детей первого года жизни характерно быстрое развитие органомегалии и лимфаденопатии. Возможны симптомы, обусловленные экстрамедуллярным поражением различной локализации – боли в костях и суставах, инфильтрация кожи и слизистых, наиболее характерны хлоромы ротовой полости, мягких тканей орбит, головы. В дебюте болезни могут быть как лейкопения, так и повышенный лейкоцитоз, вплоть до экстремально высоких цифр, циркуляция лейкемических клеток в крови не является облигатной. Тромбоцитопения встречается часто, но ее отсутствие не отвергает диагноза ОМЛ.

В анализах крови могут быть неспецифические изменения: трехростковая цитопения, или анемия, или только лейкопения или лейкоцитоз, или тромбоцитопения. Бластные клетки могут не определяться в анализе периферической крови и, наоборот, составлять 90-95% всех лейкоцитов. Количество лейкоцитов также варьирует от менее 1,0 до 200-300х109/л. Примерно в 15% случаев в дебюте заболевания определяется лейкоцитоз более 100х109/л.

Особого внимания заслуживают внекостномозговые проявления ОЛ, особенно нейролейкемия, которая может определяться и в момент диагностики ОЛ. Возникновение нейролейкемии обусловлено метастазированием лейкозных клеток в паутинную и мягкую мозговые оболочки головного и спинного мозга. В ряде случаев наблюдается лейкозная инфильтрация периферических нервов с разнообразными двигательными и чувствительными нарушениями, или обнаруживается очаговое поражение вещества головного мозга. Нейролейкемия характеризуется менингеальным и гипертензивным синдромом: отмечается постоянная головная боль, возможна рвота, вялость, выявляется 16 отек дисков зрительных нервов, может быть нистагм, косоглазие, другие признаки поражения черепно-мозговых нервов, выявляется ригидность затылочных мышц, симптом Кернига. При ОМЛ нейролейкемия довольно редка в дебюте болезни, тем не менее встречается при миеломоно- и монобластных вариантах, особенно при тех формах лейкозов, когда обнаруживают поломку 16 хромосомы – inv(16) (у 30% таких пациентов при отсутствии профилактики возникает нейролейкемия). При ОМЛ к экстрамедуллярным относят поражения кожи (лейкемиды - чаще всего это багрово-синюшные уплотнения, узелки в коже), сетчатки, десен, яичек, яичников. Описаны поражения лимфатических узлов, легких, кишечника, сердечной мышцы, мочеточников.

**Диагностика ОМЛ**

Диагноз ОМЛ базируется на морфологических, иммунологических, хромосомных и молекулярно-генетических характеристиках лейкемических клеток.

Анамнез: учитывается давность заболевания, предшествовавшие ему гематологические расстройства, анамнез химиотерапии или облучения по поводу других опухолей, а также семейный анамнез. Предшествующие диагнозу в течение более 3 месяцев геморрагический синдром, анемия, рекуррентные инфекции без морфологического подтверждения миелодисплазии не являются основанием для диагноза вторичного ОМЛ.

Физикальное обследование. Необходимо оценить: общее состояние больного; наличие лихорадки; клинические признаки анемии; геморрагический синдром на коже и слизистых; лейкемическую инфильтрацию кожи, слизистых, лимфоузлов, печени, селезёнки; признаки внутреннего кровотечения; неврологический статус – общую и очаговую симптоматику.

Лабораторные исследования. Общий клинический анализ крови. Необходимо исследовать уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, лейкоцитарную формулу. Лейкоцитарная формула обязательно должна быть подсчитана цитологом вручную; данные автоматического подсчёта не являются достаточными.

Диагноз ОМЛ ставится на основании обнаружения в пунктате костного мозга или в периферической крови не менее 20% бластных клеток, либо не зависимо от процентного содержания бластных клеток при наличии патогномоничных для ОМЛ хромосомных.

Аспирация костного мозга. Аспирация костного мозга должна проводиться под общей анестезией - это исключительно важно, как для комфорта ребенка, так и для гарантии получения качественного диагностического материала. Пункция костного мозга должна быть произведена специальными костномозговыми иглами достаточного диаметра как минимум из двух различных анатомических точек (верхние задние или передние гребни подвздошных костей, у детей до года могут пунктироваться бугристость большеберцовой кости и пяточная кость). Из каждой точки необходимо получить не менее 6-7 мл костного мозга.

Цитохимическое исследование клеток костного мозга. Необходимо исследовать цитохимические реакции клеток костного мозга на миелопероксидазу, судан, α-нафтилацетатэстеразу с добавлением фторида натрия и без. К дополнительным реакциям относится реакция на хлорацетатэстеразу.

Иммунофенотипирование методом проточной цитометрии.

Молекулярно-генетическое исследование клеток костного мозга. Исследование проводится методом мультплексной ПЦР.

Исследование цереброспинальной жидкости. При инициальном лейкоцитозе в крови 100х109 /л и более проведение пункции откладывается до редукции лейкоцитов до уровня 50х109 /л – во избежание получения ложного диагноза нейролейкоза из-за контаминации ликвора бластами периферической крови. Анализ ликвора включает: подсчет количества клеток в одном микролитре; приготовление цитопрепарата, исследование морфологических свойства клеток; биохимическое исследование с определением уровня белка и глюкозы.

 Коагулограмма. Должна включать уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, МНО и Dдимеры. HLA-типирование больного и членов его семьи с целью поиска донора для ТГСК проводится после восстановления гемопоэза после I блока химиотерапии.

**Лечение ОМЛ**

В настоящее время единого стандарта терапии ОМЛ у детей не разработано.

Основным видом лечения детей с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) являются курсы интенсивной химиотерапии. В основном это полихимиотерапия, которая должна быть дополнена трансплантацией гемпоэтических ствловых клеток (ТГСК) от HLA-геноидентичного родственного или альтернативного (неродственного, гаплоидентичного) донора у пациентов группы высокого риска рецидива.

Начало терапии – это курс индукции ремиссии, состоящей из базовых препаратов, эффективных в отношении ОМЛ (цитарабин\*\*, антрациклины и этопозид\*\*). После достижения ремиссии и восстановления гемопоэза следует короткая 32 (не более 3 курсов) консолидирующая терапия, основанная на высоких дозах цитарабина\*\* (2-3 г/м2/сутки).

**Дозы цитарабина\*\* для интратекального введения в зависимости от возраста**



При наличии HLA-совместимого родственного донора все пациенты высокой группы должны быть трансплантированы в первой ремиссии после трёх блоков консолидирующей терапии. Пациенты, относящиеся к группе высокого риска, должны получить трансплантацию от HLA совместимого родственного или неродственного донора, или от альтернативного донора (гаплоидентичного).

Всем пациентам, получающим терапию по ОМЛ, рекомендуется выполнение спинномозговой пункции и интратекальная терапия (введение лекарственных препаратов в спинномозговой канал).

Профилактическая терапия (без инициального поражения ЦНС): интратекальные введения цитарабина\*\*: 5 введений перед началом каждого блока терапии и после окончания последнего блока и восстановления гемопоэза ещё 2 введения с интервалом в 1 месяц.

Терапия при инициальном поражении ЦНС: интратекальные введения цитарабина\*\* проводятся 1 раз в неделю до тех пор, пока ликвор не будет санирован, но не менее 3 раз. Затем введения цитарабина\*\* в спинно-мозговой канал продолжаются по такой же схеме, как в профилактическом лечении, то есть перед началом каждого блока химиотерапии и после окончания последнего блока и восстановления гемопоэза ещё 2 введения с интервалом в 1 месяц.

Всем пациентам c рецидивами и рефрактерным течением ОМЛ рекомендуется проведение интенсивной высокодозной полихимиотерапии с последующим выполнением аллоТГСК

Всем пациентам, получающим терапию по поводу ОМЛ рекомендуется проведение сопутствующей и сопроводительной терапии в соответствии с профильными рекомендациями

1. Рекомендуется изоляция детей в ламинарные боксы или палаты с принудительной вентиляцией под повышенным давлением с установкой переносных НЕРА-фильтров.

2. Инфузионная терапия: a. На первой фазе индукции инфузия проводится без калия хлорида. Декстроза 5% 3000 мл/м2/сутки + натрия хлорид 10% 30 мл/м2 сутки + натрия гидрокарборнат 7,5% 40 – 60 мл/м2/сутки. В это время необходимо внимательно следить за балансом диуреза, при задержке мочи более 200 мл/м2 в течение 6 часов показано введение фуросемида в разовой дозе 0,5-1 мг/кг. 36 b. Инфузионная терапия на второй фазе индукции и всех последующих курсах полихимиотерапии: декстроза 5% 2000 мл/м2/сутки + натрия хлорид 10% 1 мл/кг/сутки + калия хлорид 7,5% - 1 – 2 мл/кг/сутки (или по результатам уровня К+ в сыворотке).

3. Колониестимулирующие факторы. Плановое назначение колониестимулирующих факторов не рекомендуется. Применение должно ограничиваться витальными показаниями, то есть при сепсисе у пациентов, находящихся в состоянии аплазии кроветворения, и неконтролируемой адекватной антимикробной терапией бактериальной и/или грибковой инфекции.

4. Антибактериальная терапия. При возникновении признаков инфекции (очаговые поражения или лихорадка неясной этиологии) назначается эмпирическая антибактериальная терапия, то есть до получения результатов бактериологического исследования. Лихорадкой считается один эпизод аксиллярной температуры ≥38,00С или 3 эпизода субфебрильной лихорадки (37,5 - 38,00С) в течение суток или один эпизод температуры 37,5-37,90С в течение часа и более. При субфебрилитете – жаропонижающие не применять!

5. Профилактика пневмоцистной пневмонии. Хотя пневмоцистная пневмония является редким осложнением терапии ОМЛ, рекомендуется прием ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм] 3 дня подряд в неделю в дозе 5 мг/кг/с по триметоприму, только пациентам, получившим флударабин.

Всем пациентам младше 18 лет с ОМЛ при снижении уровня тромбоцитов ниже 10×109/л либо при более высоких показателях тромбоцитов при наличии геморрагического синдрома или инфекции трансфузия тромбоконцентрата

Всем пациентам младше 18 лет с ОМЛ при снижении гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрите менее 0,3 или развитии клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, тахикардия, одышка) трансфузия эритроцитарной массы

**Особые схемы химиотерапии:** дети с синдромом Дауна получают менее интенсивные курсы химиотерапии, чем все остальные. Дети с острым промиелоцитарным лейкозом (это вариант острого миелоидного лейкоза, его сокращённо называют ОПЛ, также принято международное обозначение М3) вообще могут не получать курсы химиотерапии. Вместо цитостатиков они получают другие препараты (более подробную информацию о лечении детей с синдромом Дауна можно прочитать на немецком языке в разделе [Therapie Down-Syndrom](https://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e9035/e9952/e57055/e57250/e57272), о лечении детей с ОПЛ можно прочитать на немецком языке в разделе [Therapie APL](https://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e9035/e9952/e57055/e57250/e185977)).

Иногда кроме химиотерапии детям необходимо облучение [ЦНС](https://www.kinderkrebsinfo.de/poleznaja_informacija/onco_glossary/index_rus.html?selected=c)‎ (специалисты говорят в этом случае о краниальном облучении). Те дети, у которых болезнь с самого начала лечения никак на него не реагировала и не отвечала, или у которых после лечения болезнь вернулась (врачи в этом случае говорят о рецидиве), другим вариантом лечения могут быть курсы высокодозной химиотерапии. И сразу после этого делают трансплантацию костного мозга (трансплантация стволовых клеток).

Цель лечения – по возможности полностью убить лейкозные клетки во всём организме, чтобы [костный мозг](https://www.kinderkrebsinfo.de/poleznaja_informacija/onco_glossary/index_rus.html?selected=k)‎ снова смог заработать как кроветворный орган. Дополнительно, чтобы избежать осложнений во время лечения, дети кроме основной терапии получают вспомогательное лечение (специалисты могут говорить о поддерживающем лечении, также они используют термин сопроводительная терапия). Так называемая [сопроводительная терапия](https://www.kinderkrebsinfo.de/poleznaja_informacija/onco_glossary/index_rus.html?selected=s)‎ занимает важное место в плане лечения детей с ОМЛ.

**Заключение**

Для дальнейшего улучшения терапии требуются более индивидуальный подход, основанный на геномных особенностях и реакции на лечение, введении новых разработанных агентов, таких как молекулярно-ориентированные препараты или иммунотерапия, и социальной поддержке, включая долгосрочное наблюдение.

Внедрение в практику простых и надежных методов оценки остаточной опухолевой популяции позволит на первом этапе терапии достоверно выявлять группу пациентов высокого риска, требующих максимальной интенсификации терапии, включая выполнение ТГСК. Совершенствование режимов трансплантации сделает эту процедуру более безопасной и доступной.

Следует подчеркнуть, что высокие технологии и новые препараты в ближайшем будущем не отменят необходимость развития элементарной инфраструктуры и соблюдения простейших принципов сопроводительной терапии.

**Список литературы**

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого миелоидного лейкоза у детей и подростков, 2015
2. Рыков М.Ю., Менткевич Г.Л. ГЕМОБЛАСТОЗЫ У ДЕТЕЙ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(6):81-86. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-81-86>
3. Клинические рекомендации. Острые миелоидные лейкозы. 2020г.