



УДК 618.19:616-006.6
МРНТИ 76.29.48, 76.29.49

Г.Ю. ЕВСТИФЕЕВА¹, З.А. ВЕТЕРКОВА¹, А.Н. РОЩУПКИН¹, Л.В. МОГИЛЬНИЦКАЯ²,
А.М. КОЧИЕВ², Е. В. КУЗНЕЦОВА²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ЛЕЙКОЗА

¹Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия
²Областная клиническая больница №2, Оренбург, Россия

Евстифеева Г.Ю. – <https://orcid.org/0009-0006-9982-4414>
Ветеркова З.А. – <https://orcid.org/0000-0002-5728-9998>
Рощупкин А.Н. – <https://orcid.org/0009-0008-0929-825X>
Кочиев А.М. – <https://orcid.org/0009-0001-9764-1765>
Кузнецова Е.В. – <https://orcid.org/0009-0006-0365-9734>

библиографиялық сілтеме/
citation/
библиографическая ссылка:

Евстифеева Г.Ю., Ветеркова З.А., Рощупкин А.Н., Могильницкая Л.В., Кочиев А.М., Кузнецова Е.В. Туа біткен лейкоздың клиникалық жағдайы. *Gylym aliansy*. 2024;01(1):35-42.

Yevstifeyeva GU, Veterkova ZA, Roshchupkin AN, Mogilnitskaya LA, Kochiyev AM, Kuznetsova EV. Clinical Case of Congenital Leukemia. *Gylym Aliansy*. 2024;01(1):35-42.

Евстифеева Г.Ю., Ветеркова З.А., Рощупкин А.Н., Могильницкая Л.В., Кочиев А.М., Кузнецова Е.В. Клинический случай врожденного лейкоза. *Gylym aliansy*. 2024;01(1):35-42.

Туа біткен лейкоздың клиникалық жағдайы

Г.Ю. Евстифеева¹, З.А. Ветеркова¹, А.Н.Рощупкин¹, Л.В. Могильницкая²,
А.М. Кочиев², Е. В. Кузнецова²

¹Орынбор мемлекеттік медицина университеті, Орынбор, Ресей
²№2 облыстық клиникалық ауруханасы, Орынбор, Ресей

Бұл мақала туа біткен лейкозы бар науқастың клиникалық мысалы жағдайында қарастырылған қазіргі неонатологияның өзекті мәселесіне арналған.

Туа біткен лейкоз лейкоздың өте сирек кездесетін және ең ауыр, сыны түрі болып табылады, бұл ерте неонатальды кезеңде балалардың жоғары өліміне әкеледі.

Мақалада жаңа туған нәрестелердегі жедел лейкоздар туралы әдеби анықтама және туа біткен лейкоздың патогенезі мен клиникасының ерекшеліктері, туа біткен лейкоздың клиникалық жағдайы, перзентхананың неонатолог дәрігерінің дұрыс емес тактикасы – осы баланы қарау кезіндегі балалар емханасының педиатр дәрігерінің қателіктері келтірілген. Біздің ойымызша, бұл жағдай неонатологтардың тек жатыршілік инфекцияларға ғана емес, сонымен қатар клиникалық көріністері ерте неонаталдық кезеңде мүмкін болатын қан ауруларына, оның ішінде қатерлі ауруларға да назар аударуға лайық. Жаңа туған нәрестедегі қанның клиникалық көріністері мен орташа өзгерістерін ерте анықтау неонатолог дәрігерлерге ұқсас клиникалық және зертханалық деректері бар патологиялық жағдайларды дифференциалды диагностикалау үшін осындай балаларды толық тексеруге мүмкіндік береді деп үміттенеміз.

Негізгі сөздер: туа біткен лейкоз, жаңа туған нәресте

Clinical Case of Congenital Leukemia

G.Yu. Yevstifeyeva¹, Z.A. Veterkova¹, A.N. Roshchupkin¹, D.A.Mogilnitskaya²,
A.M. Kochiyev², E.V. Kuznetsova²

¹Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia
²Regional hospital №2, Orenburg, Russia

This article addresses a pressing issue in modern neonatology, focusing on a clinical case involving a patient with congenital leukemia. Congenital leukemia, being an extremely rare and severe form of leukemia, significantly contributes to high mortality rates among children during the early neonatal period. The article offers a literature review on acute leukemia in children, discusses the pathogenesis and clinical features of congenital leukemia, and presents a clinical case highlighting the incorrect approaches taken by a neonatologist at a maternity hospital and a pediatrician at a children's polyclinic in managing this condition.

In our view, this case underscores the importance of vigilance among neonatologists not only regarding intrauterine infections but also concerning blood diseases, including malignancies, which may present clinical manifestations during the early neonatal period. We believe that early detection of clinical signs and subtle blood abnormalities in newborns will enable neonatologists to conduct comprehensive evaluations of such



Г.Ю. Евстифеева,
e-mail: gal-evst@mail.ru

Received/
Келін түсті/
Поступила:
08.01.2024

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
31.01.2024

© 2024 The Authors
Published by Marat Ospanov West Kazakhstan
Medical University

children, facilitating the differential diagnosis of pathological conditions with similar clinical and laboratory presentations.

Keywords: *congenital leukemia, a newborn*

Клинический случай врожденного лейкоза

Г.Ю. Евстифеева¹, Э.А. Ветеркова¹, А.Н.Рощупкин¹, Л.В. Могильницкая², А.М. Кочиев², Е. В. Кузнецова²

¹Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

²Областная клиническая больница № 2, Оренбург, Россия

Данная статья посвящена актуальной проблеме современной неонатологии, рассмотренной на случае клинического примера пациента с врожденным лейкозом.

Врожденный лейкоз - крайне редкая и наиболее тяжелая, критическая форма лейкозов, приводящих к высокой смертности детей в раннем неонатальном периоде.

В статье приведена литературная справка по острым лейкозам у новорожденных детей и особенности патогенеза и клиники врожденного лейкоза, представлен клинический случай врожденного лейкоза, неправильной тактики врача-неонатолога родильного дома и ошибки врача-педиатра детской поликлиники при ведении данного ребенка.

Данный случай, по нашему мнению, заслуживает внимание с позиции настороженности врачей-неонатологов не только в отношении внутриутробных инфекций, но и болезней крови, в том числе злокачественных, клинические проявления которых возможны в раннем неонатальном периоде. Мы надеемся, что раннее выявление клинических проявлений и умеренных изменений со стороны крови у новорожденного позволит врачам-неонатологам провести полное обследование таких детей для дифференциальной диагностики патологических состояний, имеющих сходные клинические и лабораторные данные.

Ключевые слова: *врожденный лейкоз, новорожденный*

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 [1]. Острые лейкозы (ОЛ) являются наиболее частым вариантом злокачественных новообразований у детей, составляя до 33%. Около 50% случаев приходится на возраст 4–5 лет, тогда как ОЛ у детей до 1-го года составляет менее 5% всех ОЛ.

Ежегодно на 1 млн. новорожденных регистрируют 4,3–8,6 случая ОЛ. У девочек заболевание встречается чаще, чем у мальчиков, что отличает младенческие ОЛ от патологии более старшего возраста, при которой преимущественно болеют дети мужского пола. Отмечена ассоциация ОЛ с генетическими синдромами Дауна, Эллиса–Ван Кревелда, Вискотта–Олдрича, анемией Фанкони [2].

Морфологическим субстратом заболевания служат неопластически трансформированные клетки, обладающие способностью к подавлению нормального гемопоэза и инфильтрирующие костный мозг, постепенно вытесняя и угнетая нормальные ростки кроветворения. В процессе лейкозной трансформации бласты постепенно утрачивают необходимость в стромальной поддержке (становятся строма-независимыми) и засе-

ляют органы, которые принимали участие в гемопоэзе на различных стадиях эмбриогенеза. Дальнейшая опухолевая прогрессия приводит к тому, что бласты могут поражать практически любой орган.

Тот факт, что патогенез острого лейкоза связан с генетическими «поломками», объясняет довольно частое обнаружение различных хромосомных аберраций. В большинстве случаев конкретная причина возникновения острого лейкоза остается неизвестной.

Согласно классификации ВОЗ, принятой и пересмотренной в 2016 году, выделяют ОЛЛ из В-клеток-предшественников (ВП-ОЛЛ), имеющий подгруппы и Т-линейный ОЛЛ (Т-ОЛЛ), при котором описаны наиболее часто встречающиеся мутации, такие как перестройки генов TAL1, TLX1, TLX3, LMO1, LMO2, а также мутации в генах NOTCH1, FBXW7, PTEN, которые могут оказывать влияние на прогноз заболевания [3].

Клиническая картина острого лейкоза складывается из ряда периодов: предлейкозный, острый, ремиссии, рецидив, терминальный [4].

Предлейкозный период характеризуется рядом неспецифических симптомов (повышение температуры тела, вялость, снижение аппетита, бледность кожных покровов), что встречается при различных заболеваниях, как инфекционного, так и неинфекционного характера. Более специфичными признаками являются гематологические изменения в виде анемии, гранулоцитопении, тромбоцитопении. Возможны поражения органов и систем [5].

В остром периоде лейкоза в гемограмме умень-

шается количество эритроцитов, снижается уровень гемоглобина, число лейкоцитов увеличено (гиперлейкоцитоз) или снижено до лейкопении, определяются бластные клетки [6].

Симптоматика острого периода лейкоза представлена рядом синдромов:

- интоксикационный – повышение температуры тела до 37,6-38,5°C и выше, слабость, вялость и др.;
- анемический – головокружение, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, одышка, тахикардия;
- геморрагический – кровоизлияния различной локализации в виде петехий, экхимозов на коже и в подкожно-жировой клетчатке;
- гиперпластический – увеличение различных групп лимфатических узлов, гепатоспленомегалия;
- костно-суставной синдром (встречается только у части больных) – боли в суставах и костях, усиливающиеся в ночное время.

Терминальный период лейкоза характеризуется нарастанием гематологических изменений.

Острый лейкоз является следствием повреждения - мутации в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки. В результате этого на молекулярном уровне происходят события, приводящие к нарушению контроля за клеточным циклом, изменению процесса транскрипции и продукции ряда ключевых белков-регуляторов.

Хотя патогенез острых лейкозов во многом расшифрован, этиология заболевания окончательно не установлена. В качестве основных этиологических факторов в настоящее время рассматриваются несколько факторов: генетическая предрасположенность и хромосомная нестабильность - этот факт основывается на вероятной ассоциации различных конституциональных изменений в хромосомном аппарате больных ОЛЛ, случаях семейного лейкоза, возможности заболевания лейкозами близнецов и обнаружении хромосомных aberrаций (транслокации, делеции, инверсии) в лейкозных клетках при этом заболевании [7, 8, 9]. Установлено, что нестабильность хромосомного аппарата, имеющая место при ряде врожденных заболеваний, сопровождается повышенным риском развития острых лейкозов. К таким заболеваниям можно отнести врожденный агранулоцитоз, целиакию, анемию Фанкони, синдром Дауна (в 150 раз увеличивает риск развития острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) в возрасте 0-4 года), синдром Вискотта-Олдрича, Кляйнфельтера, неврофиброматоз Реклингхаузена и некоторые другие [3].

Изучалась роль вирусов в развитии острого лейкоза, и прямое доказательство вирусного происхождения острого лейкоза доказано лишь для Т-клеточного лейкоза, встречающегося у взрослого населения Японии и жителей Карибского бассейна. В настоящее время установлено, что высокодозная лучевая терапия онкологических больных в 5-10% случаев вызывает вторичные опухолевые заболевания, в том числе острые лейкозы. В качестве серьезного этиологического

фактора лейкозов в настоящее время рассматривается высокодозная химиотерапия, обладающая, как известно, мутагенным эффектом. Кроме того, изучались мутагенные действия некоторых химических веществ (бензина, бензола, органических веществ) и курения. В качестве общего этиологического фактора, по-видимому, следует рассматривать также врожденный или приобретенный иммунодефицит и нарушения в системе противоопухолевого клеточного иммунитета.

Диагностика острого лейкоза у детей включает в себя несколько этапов: исследование клинического анализа крови в динамике, при котором могут определяться: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нормальное содержание лейкоцитов, лейкоцитоз, гиперлейкоцитоз. Практически у всех больных в этот период в периферической крови выявляются бластные клетки. Далее проводится исследование костного мозга для оценки всех ростков гемопоэза, определения количества бластных клеток. Диагноз острого лейкоза устанавливается при наличии в костномозговом пунктате более 20–30 % бластных клеток. Обязательно цитохимическое исследование для установления принадлежности клеток к определенной линии дифференцировки (миело- или лимфобластный), кроме того, необходима верификация иммунофенотипического варианта заболевания, выявление цитогенетических поломок и определение молекулярно-биологического профиля клеток лейкоемического клона. Для определения органной патологии показано проведение рентгенографии органов грудной клетки; УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; диагностическая люмбальная пункция; консультация невролога, окулиста, отоларинголога. Дифференциальную диагностику ОЛ необходимо проводить с инфекционным мононуклеозом, инфекционным лимфоцитозом, лейкомоидными реакциями, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, апластической анемией, ревматоидным артритом, гистиоцитозом Х, внутриутробными инфекциями, остеомиелитом, СПИ-Дом [7].

Врожденный ОЛ (ВОЛ) – вариант младенческого лейкоза, который диагностируется в первые 28 дней жизни, характеризуется крайне агрессивным клиническим течением и является фатальным без проведения терапии в течение 3–4 нед [10].

ВОЛ встречается с частотой 1–5 случаев на 1 млн. новорожденных и составляет менее 1% всех лейкозов у детей, при этом являясь 3-й по частоте неонатальной опухолью после тератомы и нейробластомы [11].

Этиология врожденного лейкоза до конца неизвестна, однако предполагается, что большое влияние на развитие ВОЛ оказывает внутриутробное воздействие различных токсических веществ, некоторых лекарственных средств (например, ингибиторов топоизомеразы II), а также избыточное потребление матерью продуктов питания, содержащих флавоноиды, ингибирующие активность топоизомеразы II (например, кверцетин, генистеин, катехины). Большую роль играет появление различных генетических изменений,

главным образом, наличие реаранжировки гена MLL (KMT2A), встречающейся в среднем в 40–80 % случаев врожденного лейкоза.

Врожденные лейкозы могут быть представлены в виде острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) либо иметь смешанный фенотип, при этом ОМЛ составляет около 75 % всех случаев.

Если мутация произошла на самом раннем этапе созревания клетки, то в названии формы болезни обязательно есть приставка «пре» или «про».

Врожденный ОЛЛ чаще всего представлен в виде про-В-ОЛЛ с экспрессией CD15 и CD19 и характеризуется менее благоприятным прогнозом. Для данного вида ВОЛ также характерны перестройки t(4;11)(q21;q23), t(11;19)(q23;p13). Часто сообщается о его бифенотипическом варианте с коэкспрессией CD33 – антигеном, ассоциированным с клетками миелоидного ряда [10]

В клинической картине отмечаются геморрагический синдром, гепатоспленомегалия, поражение кожи в виде синюшных/красных узлов (лейкемиды), нарастают интоксикационный и инфекционный синдромы. Проявления врожденного лейкоза имеют сходство с рядом других заболеваний неонатального периода – врожденным гепатитом, цитомегалией, сепсисом, эритробластозом, при которых также может быть гепатоспленомегалия, тромбоцитопения и кожно-геморрагический синдром, анемия, лейкоцитоз [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Диагностика врожденного лейкоза включает в себя все этапы, которые проводятся и более старшим детям. При диагностике врожденного лейкоза следует учитывать его раннее проявление (в первые дни или первый месяц после рождения), наличие пролиферации незрелых лейкоцитов и инфильтрации ими негемопозитических тканей, а также отсутствие других состояний, имеющих сходство клинической картины с врожденным лейкозом.

Таким образом, ранний дебют заболевания, выраженные клинические проявления, агрессивное клиническое течение, мультисистемность поражений, нетипичные и/или редкие для детей более старшего возраста хромосомные аберрации (например, t(v;11q23), inv(16)(p13.3q24.3), t(11;12)(p15; p13), t(8;16)(p11); (p13), перестройки гена MLL) – основные особенности ОЛ у детей до 1-го года. С точки зрения этиологии и патогенеза ОЛ у младенцев кардинально отличается от ОЛ детей более старшей возрастной группы и взрослых и его следует рассматривать как заболевание, связанное с нарушением внутриутробного развития. В поддержку данной гипотезы приводятся результаты исследования, в котором при изучении пуповинной крови младенцев методом полимеразной цепной реакции были выявлены повторяющиеся соматические генетические мутации у детей, у которых в дальнейшем диагностирован ОЛ. В другой группе детей данные мутации не были обнаружены в пуповинной крови, и ОЛ у них не развивался. В ра-

боте Gale K.V. и соавторов показано, что потенциально лейкозогенные мутации с вовлечением гена MLL (t(4;11)(q21;q23), t(11;19)(q23; p13.3), t(9;11)(p21;q23), t(10;11)(p12;q23), t(11;19)(q23;p13.1)) произошли внутриутробно [18].

Клинический случай

В качестве подтверждения представляем вам клинический случай врожденного лейкоза у новорожденного мальчика К., 2023 года рождения, от матери 28-ми лет, диагноз которого вызвал затруднения у неонатологов. Описанный клинический случай охватывает судьбу ребенка от рождения до смерти, наступившей в возрасте 32 дней.

Мальчик родился от VII беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерского анамнеза (предшествовали 4 медицинских аборта), угрозы прерывания, однократных герпетических высыпаний на губе. В женской консультации мать наблюдалась регулярно, на ультразвуковых обследованиях патологии не выявлено.

Роды III, срочные, в 38 недель 5 дней, самопроизвольные: I период родов - 5 ч. 00 мин, II период — 20 мин., безводный период — 20 мин. Околоплодные воды светлые.

Масса при рождении - 3220 гр., рост - 52 см., окружность головы - 33 см., окружность груди - 31 см. Оценка по шкале Апгар - 8/9 баллов.

Мероприятия при рождении: «кожа к коже», туалет новорожденного. К груди приложен в родовом зале, переведен на совместное пребывание.

Общее состояние при рождении средней тяжести за счет кожно-геморрагического синдрома. Крик громкий, эмоциональный. Движения и мышечный тонус достаточные. Кожные покровы розовые, чистые, с множественными петехиальными кровоизлияниями по всей поверхности тела и конечностей. Видимые слизистые розовые, чистые, влажные. Пуповинный остаток в зажиме, сочный. Голова округлая, большой родничок: 1,5 x 1,5 см, не напряжен. Форма грудной клетки цилиндрическая. Ключицы: нарушений нет. Дыхание пуэрильное, проводится симметрично с обеих сторон, хрипов нет, частота дыхания (ЧД) – 48 д/мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) - 150 уд/мин. Органы брюшной полости не увеличены, живот мягкий, безболезненный. Отхождение мекония не было. Наружные половые органы: по мужскому типу, мочился. Анус: есть. Тазобедренные суставы разводятся свободно. Физиологические рефлексы живые. Грудь сосет активно.

Диагноз при рождении: Z38.0. Новорожденный. P54.5. Кровоизлияние в кожу.

Ребенок переведен в палату совместного пребывания с мамой. Грудное вскармливание по требованию. С целью терапии геморрагического синдрома введен Sol. Menadioni Natrii bisulfitis 1% - 0,32 мл в/м. Динамическое наблюдение.

За время пребывания в отделении для новорожденных детей состояние ребенка удовлетворительное.

Проводился ежедневный осмотр лечащим врачом, наблюдение и уход медицинской сестрой. Со вторых суток отмечалось появление желтушного синдрома (билирубин на третьи сутки м/м -221 мкмоль/л).

Проведено обследование:

- Анализ крови - Hb - 166 г/л. Ht - 50,6%. Эр - 4,63x10¹²/л. L - 10,49x10⁹/л. Тр - 101x10⁹/л
- Коагулограмма: протромбиновое время, с- 13,8; АЧТВ с- 43; фибриноген 3,1 г/л.
- НСГ - умеренные ишемически-гипоксические изменения головного мозга.
- УЗИ в/о - пиелоэктазия левой почки.

Во время наблюдения кожные проявления исчезли к концу третьих суток, общее состояние не страдало, потеря массы 5%, в повторном анализе крови уровень гемоглобина составил 160 г/л, количество лейкоцитов несколько снизилось и составило 8,3x10⁹/л, при этом число тромбоцитов несколько увеличилось - 112 x10⁹/л. Глюкоза - 3,8 ммоль/л.

Ребенок консультирован врачом-гематологом (по телефону), выписка домой разрешена с контролем тромбоцитов ч/з 1 неделю и консультацией гематолога.

Прививка против гепатита В и БЦЖ не сделана - отказ мамы.

Диагноз на выписку: Z38.0. Новорожденный ребенок. P61.0. Тромбоцитопения неуточненная. Q63.8. Пиелоэктазия левой почки. P59.8. Неонатальная желтуха.

Далее ребенок наблюдался на участке врачом-педиатром. На 8-е сутки жизни мать самостоятельно сдала кровь и по результатам анализа (HGB 125 г/л, WBC 9,4*10⁹/л, RBC 3,6*10¹²/л, PLT 272*10⁹/л) по телефону консультирована заведующей детской поликлиникой, поскольку отмечалась нормализация показателей крови и отсутствие кожных проявлений, рекомендовано продолжить наблюдение участковым педиатром, контроль анализов крови и осмотр в 1 месяц. Однако на 18-ый день жизни у ребенка вновь появились высыпания на коже в виде «синячковой» сыпи, увеличился в размерах живот, по поводу чего осмотрен участковым педиатром, но действий никаких не предпринято и мать через 6 дней - в возрасте 22-х дней самостоятельно обратилась в приемное отделение областной детской клинической больницы, после осмотра ребенок был переведен в городской клинический перинатальный центр.

При поступлении в приемный покой состояние тяжелое за счет анемического, тромбоцитопенического синдромов. Кожные покровы бледные, с иктеричным оттенком, на коже живота и правой подмышечной впадины экхимозы округлой формы диаметром до 1 см. В области венепункции правой локтевой вены наложена гемостатическая губка. Цианоз носогубного треугольника в покое. Слизистые оболочки чистые, субиктеричные. ЧД: 64 уд/мин, сатурация 94-96%. Перкуторно звук легочный. Аускультативно дыхание жесткое, умеренно ослаблено по задним полям. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок в 4-м межреберье,

по среднеключичной линии, разлитой. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 145 уд/мин. Пульс на бедренной артерии определяется. Живот вздут, в акте дыхания участвует, выражена венозная сеть. При пальпации живота отмечается гримаса боли. Печень пальпируется ниже края реберной дуги, плотной консистенции, селезенка выступает ниже края реберной дуги на 5 см. Физиологические рефлексы вызываются.

При обследовании, выполненном в неотложном режиме, выявлены следующие изменения: в общем анализе крови (ОАК): Hb - 80 г/л. Ht - 24,5%. Эр - 2,2x10¹²/л. L - 291 x10⁹/л. Тр - 45x10⁹/л. бластные клетки 16, тени Гумпрехта.

Биохимический анализ крови (БАК) - глюкоза 2,3 ммоль/л, мочевины 1,1 ммоль/л, креатинин 62, мкмоль/л, билирубин общий 160 мкмоль/л, прямой 78, непрямой 82 мкмоль/л, АлАТ 27,9 ед/л, АсАТ 113,9 ед/л., гипопропротеинемия 49 г/л, альбумин 33,6 г/л, СРБ 1,0 в норме.

Показатели кислотно-основного состояния (КОС) - рН - 7,42, рСО₂ - 32 мм.рт.ст., рО₂ - 21 мм.рт.ст., ВЕ - 4 ммоль/л, НСО₃ - 20,7 ммоль/л, Na -126 ммоль/л, К - 4,7 ммоль/л, глюкоза - 2,6 ммоль/л, Hb -75 г/л.

КОС (контроль) - рН - 7,269, рСО₂ - 52 мм.рт.ст., рО₂ - 31 мм.рт.ст., ВЕ - 3 ммоль/л, НСО₃ - 23,9 ммоль/л, Na - 128 ммоль/л, К - 4,1 ммоль/л, глюкоза - 3,4 ммоль/л, Hb - 61 г/л.

Эхокардиоскопия (ЭХО-КС) - межпредсердное сообщение на уровне овального окна 4-5мм, открытый артериальный проток (ОАП) 1,7 мм с лево-правым сбросом без объемной перегрузки правых отделов, сократительная способность миокарда в норме.

Зарегистрирована отрицательная динамика при ультразвуковом исследовании внутренних органов: отмечалось нарастание размеров почек, печени и селезенки, в боковых карманах небольшое количество свободной жидкости.

Учитывая клиническую динамику, лабораторные данные и параклинические исследования, выставлен рабочий диагноз: основной - Р 61.8. Другие уточненные перинатальные гематологические нарушения (Острый лейкоз?); сопутствующий: P70.4. Преходящая неонатальная гипогликемия. P29.8. Другие сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде (открытое овальное окно, ОАП), недостаточность кровообращения (НК) 0ст.

В связи с тяжестью состояния и выявлением бластных клеток ребенок переведен в детское онкологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения - Оренбургский областной клинический онкологический диспансер.

Состояние в динамике на II-ом этапе: тяжелое за счет нарастания анемического, геморрагического синдрома, дыхательной недостаточности (ДН), неврологической симптоматики.

Проведено дообследование:

Коагулограмма -ПТВ 15,3; ПТ 45; МНО 1,48; ТВ 19,6; Фибриноген 0,96. АЧТВ >180 с.

Миелограмма 11.08.22: бласты 76%. Реакция на миелопероксидазу (МПО) отрицательная.

Пунктат костного мозга гиперклеточный мономорфный по составу, тотальная метаплазия бластными клетками. Выделяется 2 популяции бластов разной клеточной направленности. Остальные ростки кроветворения редуцированы. Острый смешанный В клеточный/миелобластный лейкоз

Иммунофенотипирование костного мозга (ИФТ) (г. Екатеринбург): фенотип опухолевых клеток CD19+iCD79a+CD45+CD58+ соответствует В1-ALL

Определение транслокаций методом ПЦР: транслокации не обнаружены.

Исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ*: Перестройка гена MLL обнаружена в 80% клеток.

На основании тяжести течения заболевания и исследования выставлен диагноз: С91.0 Врожденный острый лимфобластный В1 лейкоз. Терминальный период заболевания. Перестройка гена MLL.

Терапия ОЛЛ у детей до 1-го года имеет принципиальные отличия по сравнению с протоколами, разработанными для старшей возрастной группы, что связано с установленным преимуществом гибридных схем на основе комбинации препаратов, применяемых при ОЛЛ и ОМЛ.

Принято решение о проведении циторедуктивной терапии: Этопозид, Митоксантрон. Проводилась профилактика синдрома острого лизиса опухоли (СОЛО), который осложняет лечение высокоагрессивных лейкозов, лимфом у детей и сопровождается летальным исходом в 21,4% тяжелых случаев. В основе СОЛО лежит распад опухолевых клеток, при котором объем продуктов распада превышает экскреторные возможности почек. В группу риска развития СОЛО входят пациенты с острым лимфобластным лейкозом, сопровождающимся гиперлейкоцитозом (более $100 \times 10^9/\text{л}$) и неходжкинскими лимфомами с большой опухолевой массой (III–IV стадии заболевания) [19]. Профилактика СОЛО включала контроль введенной и выделенной жидкости, веса пациента, уровень калия, натрия, фосфора, кальция, креатинина и мочевины, мочевой кислоты и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), клинический анализ мочи, контроль ЭКГ и клинический анализ крови однократно в сутки согласно действующим клиническим рекомендациям. Заместительная терапия включала: Криопреципитат, Альбумин, Эритроцел. Терапия индукции ремиссии Дексаметазоном по протоколу MLL Baby 2006.

Несмотря на проводимое лечение, прогрессирование основного заболевания сопровождалось развитием полиорганной недостаточности и в возрасте 1-го месяца ребенок умер.

От проведения патологоанатомического исследования родители ребенка письменно отказались, что не позволяет со стопроцентной вероятностью судить о причине смерти. С учетом клинико-анамнестических данных непосредственной причиной смерти стала острая сердечно-легочная недостаточность на фоне

метастатического поражения внутренних органов в терминальном периоде ВОЛ, не исключается геморрагический синдром с кровоизлияниями в легкие на фоне коагулопатии.

Посмертный диагноз: С91.0. Врожденный острый лимфобластный В1 лейкоз. Терминальный период заболевания. Перестройка гена MLL. Синдром полиорганной недостаточности (дыхательная, печеночная). Состояние после циторедуктивной ПХТ. Попытка начала индукции ремиссии. ДВС, состоявшееся кровотечение из слизистой носо- и ротоглотки. РДС. Сердечно-легочная недостаточность.

Обсуждение

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало, что у новорожденного ребенка имел место наиболее часто встречающийся врожденный лейкоз с перестройкой гена MLL. Особенностью данного случая является раннее развитие клинических проявлений врожденного лейкоза – геморрагического синдрома при рождении, гематологических изменений в анализах крови, которые были не учтены неонатологами и педиатром из-за волнообразного течения – угасания на вторые сутки жизни и возобновления на 18-ый день жизни с прогрессирующим течением и развертыванием типичной клиники в виде гепатоспленомегалии, лейкоэмических инфильтратов на коже и тотальной метаплазии костного мозга, то есть обращает внимание нетипичность клинических проявлений опухолевого заболевания, для которого более характерно линейное течение.

Первым клиническим проявлением заболевания стали умеренные изменения со стороны общего анализа крови в сочетании с геморрагическим синдромом, что и ввело в заблуждение специалистов, работавших с пациентом, т.к. они могли быть объяснены транзиторными состояниями новорожденного.

При ОЛЛ длительность анамнеза заболевания от момента появления первых клинических признаков до морфологической верификации диагноза составляет от нескольких недель до нескольких месяцев, в данной же ситуации негативным фактором, приведшим в итоге к летальному исходу, стало очень быстрое течение заболевания, к сожалению, свойственное именно врожденным формам ОЛЛ.

Клиническая картина определяется степенью нарушения функций костного мозга (анемия, геморрагический синдром и развитие инфекций различной степени тяжести) и наличием опухолевой массы (органомегалия, большое количество опухолевых клеток в периферической крови, лимфоаденопатия и поражение средостения, ЦНС, кожи, яичек, лейкоэмическая инфильтрация сетчатки). В данном случае на специфическую картину заболевания накладывается переходный период новорожденности со своими транзиторными состояниями, которые как ухудшают в целом прогноз заболевания, так и, наоборот, на начальных стадиях маскируют клинические проявления собственно лейкоза.

При выявлении заболевания дальнейшая тактика ведения пациента была правильной и в целом соответствовала действующим клиническим рекомендациям, утвержденным в 2020 году и размещенным в официальном рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России.

Таким образом, имеет место поздняя диагностика чрезвычайно агрессивной формы острого лейкоза, которая не позволила достичь клинической ремиссии на фоне противоопухолевой терапии, проводимой в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, что и послужило причиной летального исхода.

К сожалению, по имеющимся у нас данным, выживаемость подобных пациентов, несмотря на все успехи в развитии терапии лейкозов, остается низкой, что связано с особенностями пролиферирующих клеток и организма новорожденного с относительно низкими компенсаторными возможностями.

Длительность жизни у таких детей не превышает нескольких месяцев [12, 14, 19, 20].

Заключение

1. Врожденный лейкоз — редчайшая патология, малознакомая неонатологам, педиатрам.

2. Обнаружение внезапно появляющихся экхимозов на коже, выраженной бледности кожных покровов в сочетании с изменениями в периферической крови у ребенка первых месяцев жизни может служить основанием для подозрения лимфопролиферативного заболевания.

3. Неблагоприятный в целом прогноз у подобных пациентов порой усугубляется как в представленном случае относительно поздней диагностикой из-за отсутствия настороженности врачей и неспецифической клиники на начальном этапе, маскируемой транзиторными состояниями периода новорожденности.

Список литературы:

1. Румянцев АГ, Масчан АА, Жуковская ЕВ. Клинические рекомендации. Детская гематология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Коркина ЮС, Валиев ТТ, Варфоломеева СР. Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года. *Онкогематология*. 2022;17(2):23-29. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-23-29.
3. Рукавицын ОА. Гематология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
4. Харченко ГА, Кимирилова ОГ. Ошибки диагностики острого лейкоза у детей грудного возраста (клинические наблюдения). *Лечащий Врач*. 2023;1(26):7-10. doi: 10.51793/OS.2023.26.1.001.
5. Юдицкий АД, Исакова ЛС, Елисеева ЕВ. Ранняя диагностика острого лимфобластного лейкоза у детей. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2015;8:1099-1100.
6. Вильчевская ЕВ, Коломенская С.А., Марченко Е.Н. Острый лейкоз у детей. *Здоровье ребенка*. 2014;6(57):113-117.
7. Нагорная НВ, Вильчевская ЕВ, Дудчак АП, Бордюгова ЕВ, Марченко ЕН. Острый лейкоз у детей. *Здоровье ребенка*. 2013;2(45):11-14.
8. Мухина ВА, Ушакова ИА, Зуева ТВ. Острый лимфобластный лейкоз у детей. *Международный студенческий научный вестник*. 2020;2. Available from: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19904> [Accessed 31.01.2024].
9. Сибириков ПА, Цаур ГА, Попов АМ, и др. Генетическая предрасположенность к развитию острого лимфобластного лейкоза у детей. *Вестник гематологии*. 2021;2:77.
10. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol*. 2018;182(2):170-184. doi: 10.1111/bjh.15246.
11. Иванов ДО, Кондратьев ГВ, Мельников МЕ, и др. Клинический случай длительного персистирования SARS-CoV-2 у младенца с врожденным острым миелоидным лейкозом. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;9(3):99-106. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-99-106.
12. Панина ОВ, Семенова ЕВ, Маркова ИВ, и др. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019;6(2):11-19. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-11-19.
13. Wertheim G. Infant acute leukemia. *Clin Lab Med*. 2021;41(3):541-50. doi: 10.1016/j.cl.2021.04.002.
14. Габитова НХ, Жданова СИ, Черезова ИН, и др. Случай врожденного лимфобластного лейкоза у новорожденного ребенка. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):204-208. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-204-208.
15. Богдельников ИВ, Усова СВ, Дябина ТА, и др. Случай остро-

Spisak literatúry:

1. Rýmiantsev AG, Maschan AA, Jýkovskaia EV. Klinicheskie rekomendatsii. Detskaia gematologija. Moskva: GEOTAR-Media; 2015. [in Russian]
2. Korkina JýS, Valiev TT, Varfolomeeva SR. Klinicheskie i moleklyarnobiologicheskie osobennosti ostryh leukozov ý detei do 1 goda. *Onkogematologija*. 2022;17(2):23-29. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-23-29. [in Russian]
3. Rýkavitsyn OA. Gematologija. Natsionalnoe rýkovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media; 2019. [in Russian]
4. Harchenko GA, Kimirilova OG. Oshibki diagnostiki ostrogo leukoza ý detei grýdnogo vozrasta (klinicheskie nabliýdenija). *Lechai Vrach*. 2023;1(26):7-10. doi: 10.51793/OS.2023.26.1.001. [in Russian]
5. Jýditskii AD, Isakova LS, Eliseeva EV. Ranniaia diagnostika ostrogo limfoblastnogo leukoza ý detei. *Bijlleten meditsinskij Internet-konferentsii*. 2015;8:1099-1100. [in Russian]
6. Vilchevskaia EV, Kolomenskaia S.A., Marchenko E.N. Ostryi leukoz ý detei. *Zdorove rebenka*. 2014;6(57):113-117. [in Russian]
7. Nagornaia NV, Vilchevskaia EV, Dýdchak AP, Bordiýgova EV, Marchenko EN. Ostryi leukoz ý detei. *Zdorove rebenka*. 2013;2(45):11-14. [in Russian]
8. Mýhina VA, Ýshakova IA, Zýeva TV. Ostryi limfoblastnyi leukoz ý detei. *Mejdýnarodnyj stýdencheskij naýchnyj vestnik*. 2020;2. Available from: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19904> [Accessed 31.01.2024]. [in Russian]
9. Sibiriakov PA, Tsaur GA, Popov AM, i dr. Geneticheskaia predraspologennost k razvitiú ostrogo limfoblastnogo leukoza ý detei. *Vestnik gematologii*. 2021;2:77. [in Russian]
10. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol*. 2018;182(2):170-184. doi: 10.1111/bjh.15246.
11. Ivanov DO, Kondratev GV, Melnikov ME, i dr. Klinicheski slýchai dlitel'nogo persistirovanija SARS-CoV-2 ý mladentsa s vrojdennym ostрым mieloidnym leukozom. *Rossiskii jýrnal detskoj gematologii i onkologii*. 2022;9(3):99-106. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-99-106. [in Russian]
12. Panina OV, Semenova EV, Markova IV, i dr. Sovremennye predstavlenija o terapii ostrogo leukoza ý detei do 1 goda. *Rossiskii jýrnal detskoj gematologii i onkologii*. 2019;6(2):11-19. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-11-19. [in Russian]
13. Wertheim G. Infant acute leukemia. *Clin Lab Med*. 2021;41(3):541-50. doi: 10.1016/j.cl.2021.04.002.
14. Gabitova NH, Jdanova SI, Cherezova IN, i dr. Slýchai vrojdennogo limfoblastnogo leukoza ý novorojdennogo rebenka. *Rossiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020;65(5):204-208. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-204-208. [in Russian]
15. Bogadelnikov IV, Ýsova SV, Diabina TA, i dr. Slýchai ostrogo leukoza ý

- го лейкоза у ребенка раннего возраста. *Здоровье ребенка*. 2013;2(45):121–6
16. Emerenciano M, Koifman S, Pombo-deOliveira MS. Acute leukemia in early childhood. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(6):749–60. doi: 10.1590/s0100-879x2007000600002.
 17. Valentine MC, Linabery AM, Chasnoff S, et al. Excess congenital nonsynonymous variation in leukemiaassociated genes in MLL-infant leukemia: a Children's Oncology Group report. *Leukemia*. 2014;28(6):1235–41. doi: 10.1038/leu.2013.367.
 18. Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB, Greaves MF. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(25):13950–4. doi: 10.1073/pnas.94.25.13950.
 19. Yamato G, Tomizawa D, Muramatsu K, Matsui A. Sudden unexpected death caused by infantile acute lymphoblastic leukaemia. *Oxford Medical Case Reports*. 2021;13:8. doi: 10.1093/omcr/omab073.
 20. Wenzinger C, Williams E, Gru AA. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms. The revised Fourth edition of the WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(4):275–288. doi: 10.1007/s11899-018-0456-8.
- rebenka rannego vozrasta. *Zdorove rebenka*. 2013;2(45):121–6. [in Russian]
16. Emerenciano M, Koifman S, Pombo-deOliveira MS. Acute leukemia in early childhood. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(6):749–60. doi: 10.1590/s0100-879x2007000600002.
 17. Valentine MC, Linabery AM, Chasnoff S, et al. Excess congenital nonsynonymous variation in leukemiaassociated genes in MLL-infant leukemia: a Children's Oncology Group report. *Leukemia*. 2014;28(6):1235–41. doi: 10.1038/leu.2013.367.
 18. Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB, Greaves MF. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(25):13950–4. doi: 10.1073/pnas.94.25.13950.
 19. Yamato G, Tomizawa D, Muramatsu K, Matsui A. Sudden unexpected death caused by infantile acute lymphoblastic leukaemia. *Oxford Medical Case Reports*. 2021;13:8. doi: 10.1093/omcr/omab073.
 20. Wenzinger C, Williams E, Gru AA. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms. The revised Fourth edition of the WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(4):275–288. doi: 10.1007/s11899-018-0456-8.