

К вопросу о ранней диагностике процессов интратекального синтеза при острой лимфобластной лейкемии и нейролейкемии у детей

И. А. Джаныбекова, к.м.н., преподаватель

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан

On early diagnostics of intrathecal synthesis of acute lymphoblastic leukemia and neuroleukemia in children

I. A. Djanybekova

Kyrgyz State Medical Academy n.a. I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

Резюме

Интратекальный синтез (ИТС) — важное звено патогенеза острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ), нейролейкемии (НЛ) у детей. Поэтому нами была предпринята попытка уловить и оценить степень ИТС у детей с ОЛЛ и НЛ при изучении состояния ГЭБ. Наша методика исследования ГЭБ и СМЖ оказалась равноценной изотопам и нейронспецифическим белкам. Исследованные показатели — ИП (концентрации общего белка-ОБ, альбумина-А и глобулинов-Г, суммарного α-аминоазота-Ам и отдельных нейроактивных аминокислот [глутаминовой кислоты — ГлуК и глутамин — Глу] в СМЖ и сыворотке [S] крови) при ОЛЛ (статус СТ-ЦНС-1): острый период — ОП, ремиссия — Рм, КМ-рецидив и развившейся НЛ: доклинический и клинический варианты (СТ-ЦНС-3), инициальной НЛ у детей (СТ-ЦНС-6), а также концентрационные коэффициенты (К) СМЖ/S для А, Ам, ГлуК и Глу в различные периоды ОЛЛ (СТ-ЦНС-1) и при осложнении НЛ (СТ-ЦНС-3,—6) у детей. ИТС имел место уже в ОП, т.е. в начале заболевания, указывая на оккультную НЛ (ОНЛ), даже на фоне глубокой иммунодепрессии в ЦНС во все периоды заболевания во время проведения высокодозовой терапии по немецкому протоколу BFM-90 нарастал по мере удлинения Рм из года в год (что характеризует, видимо, химический менингизм).

Ключевые слова: интратекальный синтез, гематоэнцефалический барьер, цереброспинальная жидкость, острая лимфобластная лейкемия, нейролейкемия, дети.

Summary

Intrathecal synthesis (ITS) during acute lymphoblastic leukemia (ALL) and neuroleukemia (NL) in children is very important. Therefore, we try catch and assess degree of ITS in children with ALL and NL at time of investigation, condition of blood-brain barrier (BBB). Our method's investigation of BBB and cerebrospinal fluid (CSF) are as radioactive nuclide and neurospecific proteins researches. Research's parameters — RP (protein, albumin, globulines, aminonitrogen, neuroactive aminoacids — glutamic acid, glutamine in CSF and serum [S] of blood). During ALL (status CNS-1): acute period — AP, remission — Rm, recurrence and NL: preclinical and clinical variants NL (CNS-3), initial NL in children (CNS-6). Concentration's gradients CSF/S for albumin, aminonitrogen, glutamic acid, glutamine in ALL, NL were determine. ITS have place in all periods ALL from AP indicated occult NL (ONL) and in deep immunodepression periods in CNS during high dose BFM-90 Protocol (Germany) therapy, increasing accordingly remission from year to years (due chemical meningitis).

Key words: intrathecal synthesis, blood-brain barrier, cerebrospinal fluid, acute lymphoblastic leukemia, neuroleukemia, children.

Введение

Острые лейкемии (ОЛ) на сегодня составляют более 30% всех опухолей у детей до 15 лет. Причем более 80% всех лейкозов у детей имеют лимфоидное происхождение (ОЛЛ). Распространенность острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) — 3,2–4,7 на 100 тысяч детей: дети раннего дошкольного возраста составляют 70–75% всех заболевших (1–2% до одного года, 20–25% старше 10 лет). Современное протокольное (Рт) лечение позволяет добиваться хороших исходов по выживаемости, сопоставимых с данными зарубежных исследований.

Современные подходы к терапии НЛ — резервуар Оммаи и др. не позволили улучшить результаты лечения НЛ.

Германская Рт-терапия BFM, в том числе BFM-90, позволила получить хорошие результаты при вос-

произведении в других странах, в том числе России. В настоящее время существуют уже модифицированные программы лечения, которые, несмотря на снижение токсичности, также имеют высокие параметры излечения, что говорит о качестве его составления российскими учеными-исследователями. [1, 2]

Цель исследования: изучение и оценка интратекального синтеза (ИТС) при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и нейролейкемии (НЛ) у детей в динамике наблюдения заболевания и лечения и определение его предикторной диагностической и прогностической значимости.

Материалы и методы исследования

В представленной работе нами пролечены, обследованы, проанали-

зированы 103 пациента с ОЛЛ и НЛ (в возрасте от 3 до 18 лет), которым проведены германская Рт-терапия BFM-90 и стандартные курсы полихимиотерапии (СПХТ) в Национальном центре здоровья детей (НЦЗД) РАН. Согласие родителей (опекунов) пациента на лечение в клинике и на настоящее исследование получено.

В качестве групп сравнения были выбраны пациенты с ремиссией ОЛЛ (53 ребенка) и НЛ (19 детей). В процессе наблюдения дети переходили из одной группы в другие по мере протекания заболевания. ОЛЛ, НЛ, наблюдалась нами с разделением по вариантам: инициальный — ИНЛ, доклинический — ДНЛ, клинический — КНЛ. Пациенты на Рт-BFM-лечении распределялись на три группы риска — 1) стандартного риска (SRG),

2) промежуточного риска (ImRG) и 3) высокого риска (HRG) и по статусу ЦНС: ЦНС-1: острый период — ОП, ремиссия — Рм, костномозговой рецидив — КМР, Рц, при НЛ — ЦНС-3: ДНЛ, КНЛ, ЦНС-6: ИНЛ у детей согласно критериям немецкого оригинального Рт.

Биохимические (БХ) методы исследования. Были изучены концентрации (Кц) общего белка (ОБ), альбумина (А), глобулинов (Г), α -аминоазота (α -Ам), глутаминовой кислоты (ГлуК) и глутамина (Глу) в СМЖ и сыворотке (S) крови,

N-ацетилнейраминаовой кислоты (НАНК) в СМЖ. Проницаемость ГЭБ оценивалась нами на основании вычисления концентрационных градиентов (К, КцГр) СМЖ/S для А (КА), К α -Ам, КГлуК и КГлу. Использовались реактивы фирм Berhinger (ФРГ), Sigma (США). Определения проведены на спектрофотометре Atom (Швеция), СФ-15а (Россия).

СМЖ брали у больных во время проведения контрольных люмбальных пункций (LP), одновременно интратекально вводили препараты (1 — метотрексат — МТХ или в сочетании 2 — МТХ и цитозин-арабинозид — ага-С или 3 — МТХ, ага-С плюс преднизолон-ПРЕД/дексаметазон-ДЕХА) с профилактической и лечебной целями. Венозную кровь брали натощак в день проведения LP из крупных магистральных сосудов или из катетера в подключичной вене перед введением препаратов.

Все определения проводились как минимум в трех параллельных пробах, а средние значения были использованы для статистической обработки результатов. Определение каждого БХ показателя проведено в динамике заболевания: в разные периоды ОЛЛ от 1 до 5 раз, при осложнении ОЛЛ НЛ — от 1 до 12 раз (1 621 образец СМЖ, 834 образца S; всего 2455 образцов).

Оценка всех полученных результатов проведена в сравнении с группой детей с ОЛЛ, находящихся в ремиссии, а также с нормативами, принятыми в литературе для здоровых детей. При проведении каждой серии исследований ис-

пользованы контрольные сыворотки (Precinorm S, Precinorm G, Precinorm U — Berhinger, ФРГ). Все результаты обработаны статистически на компьютере пакетом программ Statistica.

Результаты

Так, в остром периоде (ОП) ДНЛ ОБ СМЖ достоверно составлял $0,51 \pm 0,04$ (0,15) ($p < 0,05$), в Рм $0,56 \pm 0,11$ (0,31) ($p < 0,01$), А СМЖ — $0,26 \pm 0,03$ (0,09), в Рм $0,27 \pm 0,02$ (0,05), Г СМЖ — $0,25 \pm 0,04$ (0,14), в Рм $0,29 \pm 0,07$ (0,02) ($p < 0,01$), Ам $2,23 \pm 0,34$ (0,8), в Рм $1,9 \pm 0,19$ (0,5), подостром периоде (ПОП) $2,7 \pm 0,05$ (1,0) ($p < 0,01$) — характеризуя нейротоксичность (НТ) на уровне ЦНС, ГлуК СМЖ $78,7 \pm 8,42$ (24,7) ($p < 0,05$), в Рм $32,1 \pm 13,4$ (23,3), Глу СМЖ $656,2 \pm 9,3$ (92,3), в Рм $563,5 \pm 42,0$ (72,7), НАНК СМЖ $66,2 \pm 5,2$ (11,7) ($p < 0,01$), в Рм $40,3 \pm 3,5$ (6,1), в отдельных случаях оказываясь повышенным до 82,0 мг/л, не констатируя Рм, хотя общепринятый анализ СМЖ соответствовал Рм по данным цитоза (Ц), Г $0,26 \pm 0,03$ (0,15) ($p < 0,05$), в Рм $0,11 \pm 0,02$ (0,05), т.е. при двухкомпонентной интратекальной терапии (2К-ИТТ) не всегда и не у всех пациентов происходит снижение и нормализация ИП-ОБ СМЖ. Наоборот, даже повышается почти в два раза при нормализации цитоза (Ц). Получается, что Ц не всегда отражает Рм. Однако в ПОП, который выделен нами впервые по ИП, ОБ-А СМЖ повышается в отдельных случаях, видимо, как эквивалент нейротоксичности на БХ уровне без клиники и, возможно, при разрушении бластов. Получается, что если этого эффекта нет, значит санировался только ликвор, а до опухолевого очага (НЛ очага) терапия, скорее всего, не достигла. Видимо, этим объясняются такие случаи, когда кажется все хорошо, на фоне видимого благополучия СМЖ санировалась быстро, ИТТ поэтому короткая (1–2 LP), но НЛ возвращается вновь и быстро. Конечно, бывают случаи, когда СМЖ saniруется быстро, и Рм продолжается долго до общего рецидива (КМРц). Это, видимо, случаи

транзиторного бластного Ц. Как правило, Рц комбинированный — костномозговой и нейролейкемический (Рц = КМР + НЛРц). НЛ-очаг «сидит» долго и, хоть и микро-, все равно проявляется и дает о себе знать. Поэтому, на наш взгляд, лечение наночастицами и нанотехнологиями представляется нам перспективным, так как они проникают через ГЭБ и могут помочь минимизировать число люмбальных пункций (LP) и, возможно, могут санировать СМЖ без LP, так как при частых LP происходит склерозирование места LP, оболочек спинного мозга. Резервуар Оммаи — очень сложный и травматичный метод лечения для пациентов. Может быть, нанопрофилактика-НЛ и нанолечение-НЛ станут новыми перспективными и высокоэффективными подходами в эволюции терапии НЛ. Только ГлуК ОП была выше нормы на фоне проводимого лечения.

При КНЛ ОП имел ОБ-СМЖ $0,73 \pm 0,05$ (0,17) ($p < 0,001$), в Рм $0,27 \pm 0,02$ (0,15), А-СМЖ $0,31 \pm 0,02$ (0,08) ($p < 0,05$), в Рм $0,26 \pm 0,02$ (0,06), Г СМЖ $0,42 \pm 0,05$ (0,17) ($p < 0,01$), в Рм $0,17 \pm 0,02$ (0,05), Ам $4,4 \pm 0,5$ (1,7) ($p < 0,001$), в Рм $2,3 \pm 0,2$ (0,8), ПОП у отдельных пациентов до 6,03, характеризуя НТ на уровне ЦНС, ГлуК СМЖ $95,2 \pm 12,6$ (30,4) ($p < 0,001$), в Рм $152,32$, Глу СМЖ $717,0 \pm 50,9$ (160,8) ($p < 0,01$), в Рм $291,5$, НАНК СМЖ $111,5 \pm 13,1$ (22,7) ($p < 0,001$), в Рм $52,5 \pm 1,2$ (2,0), в отдельных случаях до 121,8 мг/л, не констатируя Рм, хотя общепринятый анализ СМЖ соответствовал Рм по данным Ц, Г $0,26 \pm 0,03$ (0,15) ($p < 0,05$), в Рм $0,11 \pm 0,02$ (0,05), т.е. 3К-ИТТ всегда и у всех пациентов снижает ИП СМЖ. Также преобладают процессы возбуждения над торможением на фоне проводимого лечения.

При ИНЛ ОП имел ОБ СМЖ $1,0 \pm 0,05$ (0,16) ($p < 0,01$), в Рм $0,41 \pm 0,05$ (0,1), А $0,36 \pm 0,02$ (0,05), в Рм $0,3 \pm 0,04$ (0,1), Г $0,26 \pm 0,03$ (0,15) ($p < 0,05$), в Рм $0,11 \pm 0,02$ (0,05), Ам $1,83 \pm 0,2$ (0,5), в Рм $3,7 \pm 0,5$ (1,1) ($p < 0,001$) (несмотря на Ц-Рм, высокодозовый ВД I-Pt отражается на БХ СМЖ как НТ), ПОП

$3,1 \pm 0,2$ (0,5) ($p < 0,001$) — характеризуя НТ на уровне ЦНС, что, возможно, указывает на необходимость и адекватность в сопроводительной терапии (СТ) подключения дезинтоксикационной опции перорально или инфузионно), НАНК СМЖ $173,6 \pm 6,4$ (9,0) ($p < 0,001$), в Рм $67,0 \pm 31,0$ (43,8), в отдельных случаях до 98,0 мг/л, не констатируя Рм, хотя общепринятый анализ СМЖ соответствовал Рм по данным Ц, Γ $0,26 \pm 0,03$ (0,15) ($p < 0,05$), в Рм $0,11 \pm 0,02$ (0,05), т.е. ЗК-ИТТ практически у большинства пациентов снижает ИП-СМЖ.

Концентрации ИП характеризовали только НЛ, однако в динамике наблюдения ИП нарастают. Возможно, это происходит в результате изменения показателей проницаемости ПП ГЭБ и (или) ИТС. КцГд все время находились на верхней границе нормы, напоминая состояние «незрелости» ГЭБ как в период новорожденности. НАНК СМЖ характеризовал статистически достоверно ИТС ($r = 0,99$; $p < 0,001$).

Ц не всегда соответствует тяжести болезни. При невысоком Ц возможны большие величины НАНК, которые изначально оказываются повышенными в ОП, не всегда возвращаясь к норме и первоначальным показателям в Рм. (рис. 1)

Сравнение величин ОБ-А-Г СМЖ выявило следующие тенденции (рис. 2). Так, в ОП-ОЛЛ ОБ-А-Г СМЖ были в пределах нормальных (Н) величин. В ОП-ИНЛ макс. повышение ($\uparrow$) ОБ, А — на верхней границе нормы (Н), Γ $\uparrow$ как в Р-ОЛЛ, ДНЛ-ОП-Р. В ПОП-ИНЛ ОБ значительно снижался ($\downarrow$), но не до Н, а до ДНЛ-ОП, А максимально (макс.) $\uparrow$, Γ макс. $\downarrow$. ПОП-ИНЛ приходится на макс. высокодозовое (ВД) лечение (Л), этим, видимо, и объясняются макс. изменения в ИП: А (КА) косвенно свидетельствует о макс. повышенной проницаемости (П) ГЭБ на протяжении всех периодов заболевания и Л. Минимальные (мин.) величины Г-ПОП-Р-ИНЛ также предполагают макс. состояние иммуносупрессии (ИС). Напряженность обмена веществ, П ГЭБ, иммуносупрессия

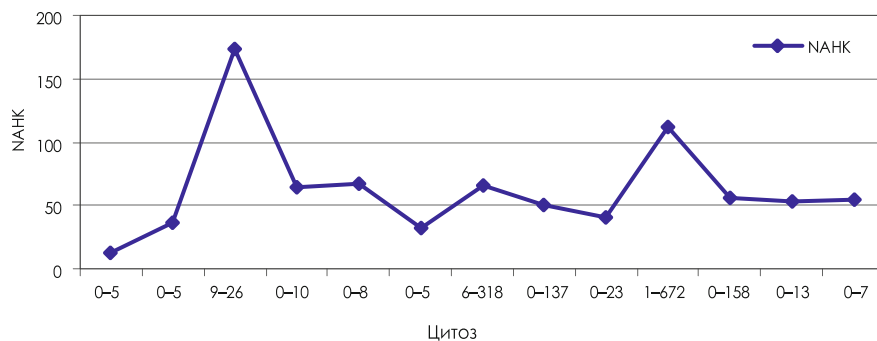


Рисунок 1. Концентрация N-ацетилнейраминавой кислоты (НАНК) и цитоз СМЖ при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и нейрорлейкемии (НЛ) у детей (спинномозговая жидкость СМЖ = цереброспинальная жидкость ЦСЖ).

ЦНС идет параллельно и ИС на системном уровне. Этот период Л, как известно, считается критическим в Рт-BFM, даже в модифицированных вариантах, сопровождается высоким риском инфекций, ранней летальности. Р-ИНЛ — дальнейшее $\downarrow$ ОБ-А-Г СМЖ до Н. Это ранняя легкодостижимая Р в 98 % случаев, но, как правило, нестойкая. Наши ИП также указывают на состояние Р. В случаях Рт-BFM — это стойкая Р, так как встречаемость НЛ составила только 2,4 % в катамнезе на нашем Рт-BFM и согласуется с литературными данными согласно оригинальных немецких Рт.

Р-ОЛЛ — $\uparrow$ ОБ-Г, $\downarrow$ А СМЖ. $\uparrow$ ОБ-Г можно расценивать, скорее всего, как активность ИП, возможно, химически индуцированное воспаление, так как 2К-ИТТ продолжается и в Р-ОЛЛ. Н П ГЭБ — Н состояние (С) ГЭБ.

ОП-ДНЛ — $\uparrow$ ОБ-А-Г СМЖ, более выраженное ОБ-Г СМЖ, что говорит об общей тенденции ОБ-Г СМЖ и о значимости ОБ СМЖ, на основании чего можно предполагать о протекании иммунных процессов (ИммПр).

ПОП-ДНЛ — $\uparrow$ А СМЖ, более выраженное, чем в ОП-ДНЛ и равноценное ОП-КНЛ, Р-ИНЛ, на основании вышеизложенного можно думать об активности процесса как в ОП-КНЛ, Р-ИНЛ, что предполагает и активную тактику Л (учащение, усиление ИТТ).Т.е., несмотря на отсутствие клиники, ЗК-ИТТ оправдана. $\uparrow$ А СМЖ в ПОП-ДНЛ — $\uparrow$ П ГЭБ на фоне 2К-ИТТ, включающей применение цитостатиков (ЦС).

Р-ДНЛ — $\uparrow$ ОБ выше, чем в ОП-ПОП-ДНЛ, ПОП-ИНЛ, аналогично ПОП-КНЛ, КМР, т.е. Р-ДНЛ не всегда полная, несмотря на Н Ц, хотя это может быть и реакция мозговых оболочек на проведенное Л (химические раздражители — ЦС). А СМЖ — в пределах Н границ, без отчетливой тенденции к снижению. Г СМЖ $\uparrow$ по сравнению с ПОП-ДНЛ и даже выше, чем в ОП-ДНЛ, что также можно расценивать как неполную Р. Таким образом, ИП могут дифференцировать патологический (НЛ) Ц от реактивного. Отмечалась нарастающая динамика ИП с каждым последующим Рц-ДНЛ.

ОП-КНЛ — $\uparrow$ ОБ-Г-А-СМЖ, более выраженное $\uparrow$ ОБ-Г СМЖ, $\uparrow$ ОБ (второй пик после ИНЛ) — Г (также второй пик после ИНЛ) — А (как Р-ИНЛ) — СМЖ. Так как случаи КНЛ мы наблюдали только после ПХТ, то это еще раз подтверждает эффективность Рт-BFM, ВД I Рт, высокой частоты ИТТ, особенно при ИНЛ, МТХ-Рт.

ПОП-КНЛ — ОБ-Г-СМЖ $\downarrow$: ОБ до уровня Р-ДНЛ, Г — до Р-ОЛЛ, а А $\uparrow$ постепенно от Р-ДНЛ к ОП-КНЛ и ПОП-КНЛ. Таким образом, ЗК-ИТТ $\downarrow$ ОБ-Г-СМЖ, но не до Н, не до Р-ОЛЛ, а до ОБ-Р-ДНЛ (неполная Р с ХР), Г-ОП-ИНЛ (идет ИТС). ПОП-ДНЛ-КНЛ выделен нами впервые и это «подвыделение» оправданно, что подтверждают ИП. Кроме того, внутри стандартных Рт групп возможно проведение министрификации для выявления пациентов с $\uparrow$ ИП. Даже $\uparrow$ ОБ-СМЖ в любой из периодов заболевания, особенно в Р-ОЛЛ-НЛ, может быть индикатором НЛ.

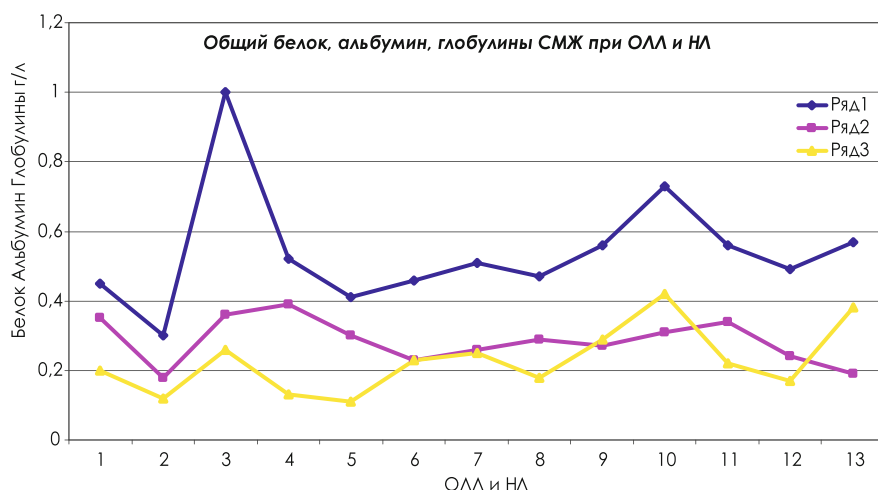


Рисунок 2. Концентрации общего белка, альбумина и глобулинов СМЖ при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и нейролейкемии (НЛ) у детей (спинномозговая жидкость СМЖ = цереброспинальная жидкость ЦСЖ).

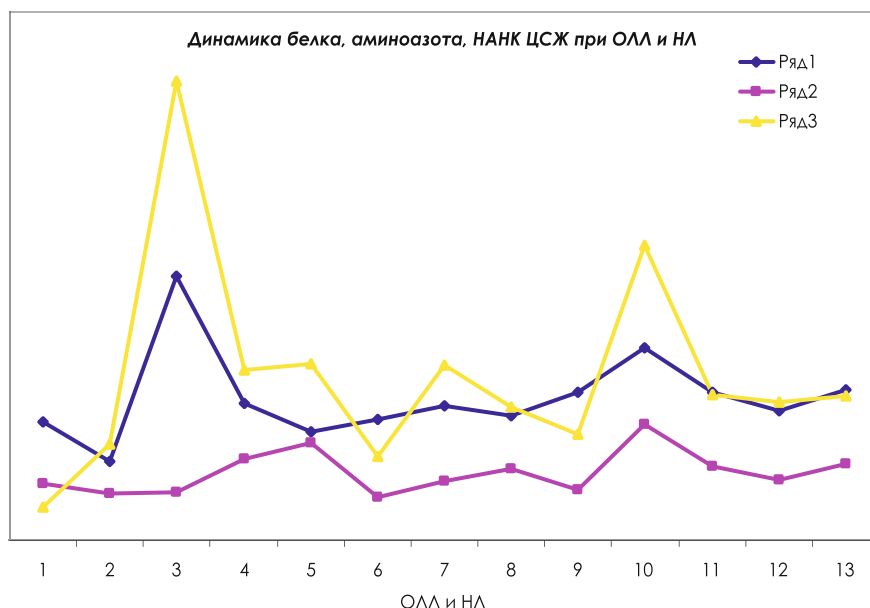


Рисунок 3. Концентрации общего белка, суммарного α-аминоазота, N-ацетилнейраминамовой кислоты (НАНК) СМЖ при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и нейролейкемии (НЛ) у детей (спинномозговая жидкость СМЖ = цереброспинальная жидкость — ЦСЖ): 1 — норма, 2 — острый период ОЛЛ, 3 — инициальная НЛ — острый период, 4 — инициальная НЛ — подострый период, 5 — инициальная НЛ — ремиссия, 6 — ремиссия ОЛЛ, 7 — доклиническая НЛ — острый период, 8 — доклиническая НЛ — подострый период, 9 — доклиническая НЛ — ремиссия, 10 — клиническая НЛ — острый период, 11 — клиническая НЛ — подострый период, 12 — клиническая НЛ — ремиссия, 13 — костномозговой рецидив ОЛЛ.

Р-КНЛ — ↓ ОБ-Г-А-СМЖ: ОБ (ОП ДНЛ) — Г (ПОП ДНЛ) — А (ОП ДНЛ) — СМЖ, что также свидетельствует о наступлении состояния неполной Р. На БХ формате это значит, что наступает вновь состояние ДНЛ — НЛ без клиники, но с возможным продолжением опять в КНЛ. Нами было отмечено, что каждый последующий КНЛ-Рц сопровождается усилением, дополнением неврологической клиники (НеврК) и нарастанием ИП-СМЖ.

КМР — ↑ ОБ-Г-СМЖ: ↑ ОБ (до уровня ПОП КНЛ) — Г (почти до уровня ОП КНЛ) — СМЖ. КМР — можно расценивать по ИП как достаточно активный процесс даже в пределах ЦНС, хотя и без НеврК.

ПОП-НЛ, возможно, является ключевым звеном в определении Л-НЛ. ЗК-ИТТ, и учащение числа ЛП купирует процесс. НЛ, 2К-ИТТ и 2LP не всегда позволяют добиться продолжительной Р.

Сравнение величин ОБ и НАНК СМЖ выявило одинаковую тенденцию к увеличению при ИНЛ-ОП, ДНЛ-ОП, КНЛ-ОП. Однако более выраженная тенденция к увеличению НАНК отмечалась при них. Несмотря на значительное снижение ОБ СМЖ к ИНЛ-Р, НАНК после значительного уменьшения в ПОП имела тенденцию к повышению в Р-ИНЛ.

В Р-ОЛЛ ОБ-СМЖ постепенно увеличивался, а НАНК-СМЖ значительно снижался до уровня ОП-ОЛЛ (начало заболевания). Это можно расценивать как полную Р-ОЛЛ по НАНК, но повышенные значения ОБ-СМЖ свидетельствуют о реакции мозговых оболочек на проводимую терапию (химическое раздражение).

При КМР более выражена тенденция к повышению ОБ, а не НАНК, т.е. при КМР преобладают процессы общего рецидива, а не НЛ, что еще раз подтверждает возможность получения стойкой Р-НЛ на Рт-BFM-лечении (рис. 3).

Сравнение величин Г и НАНК СМЖ показало снижение Г в ОП-ОЛЛ, ОП-ИНЛ (рис. 4). Р-ОЛЛ характеризовалась нормальными значениями Г-СМЖ. Во все остальные периоды происходило повышение Г-СМЖ.

В ПОП-ИНЛ происходило значительное увеличение Г-СМЖ более чем в два раза и в Р-ИНЛ далее более чем в три раза. Однако после МТХ Рт Р-ОЛЛ наступала полная, по данным Г-НАНК-СМЖ. Причем тенденция увеличению происходила одновременно и по параметрам НАНК, и по Г-СМЖ. НАНК-СМЖ давала очень резкие подъемы более чем в 10 раз, тогда как Г-СМЖ резко снижались на фоне проводимого ВД лечения, характеризуя глубокую иммунодепрессию не только на системном уровне, но и на уровне ЦНС, СМЖ.

ОП-ДНЛ характеризовался пиком НАНК-СМЖ, увеличением Г-СМЖ. ПОП-ДНЛ — снижение НАНК, увеличение Г (НЛ купируется, а иммунные процессы имеют место).

ОП-КНЛ — увеличение НАНК-Г-СМЖ более чем при ДНЛ, в ПОП происходит снижение до величин бо-

лее высоких, чем при ДНЛ, но менее чем при ИНЛ, имея более торпидное течение к Р-КНЛ и увеличиваясь к КМР. На основании этого можно предполагать, что НАНК и IgG будут иметь одинаковую динамику развития, что требует, однако, дальнейших исследований. Но НАНК более доступна для широкой практики (рис. 4).

ИНЛ показала, что, несмотря на очень активный процесс, она купируется Рт-BFM. ДНЛ как предиктор КНЛ имеет иммунные механизмы патогенеза, которые постепенно нивелируются проводимым ВД лечением, лейкоэмический индикатор НЛ (НАНК) не возвращается к норме и величинам ОП-ОЛЛ. Лечение КНЛ (имеет менее высокие величины НАНК-Г-СМЖ по сравнению с ИНЛ) дает снижение только до уровня ИНЛ-ПОП, ДНЛ-ОП. К КМР идет дальнейшее постепенное увеличение НАНК-Г-СМЖ, более Ам-СМЖ, который характеризует нарастание интоксикации (И = Т — токсичности) организма. Такая Т наблюдается в ОП-КНЛ и КМР. То есть ОП-КНЛ, несмотря на отсутствие КМР и наличие только локального НЛ, равноценен КМР по величинам Ам. Немного ниже значения Ам в ОП-ИНЛ, но следует учитывать, что эти значения получены на фоне проводимого лечения Рт-BFM с элементами сопроводительной терапии.

Интересна динамика ОБ и Г-СМЖ: в общем она совпадала. ПОП-Р-ИНЛ — имели более значительное снижение ОБ, чем Г, и более значительное повышение Г к КМР, чем ОБ, что, скорее всего, характеризует иммунные процессы, происходящие в ЦНС.

А индекс характеризует прочность ГЭБ на протяжении всего заболевания, несмотря на периодическое повышение проницаемости ГЭБ для более мелких молекул как аминокислоты.

Заключение

Таким образом, первоначальные исследования (Исс) ОЛЛ, НЛ, согласно литературным данным, касались клеток, в основном их абсолютного

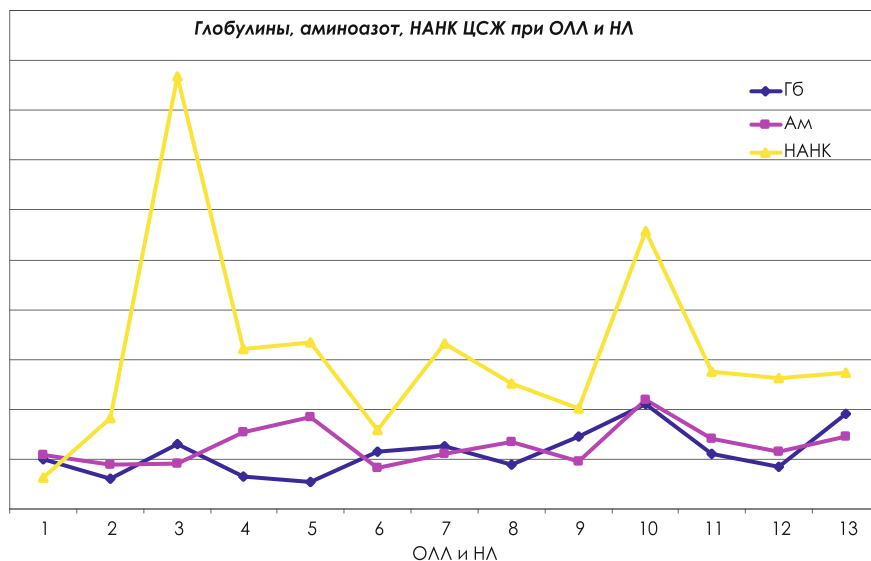


Рисунок 4. Концентрации глобулинов, суммарного α-аминоазота, N-ацетилнейраминовой кислоты (НАНК) СМЖ при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и нейрорлейкемии (НЛ) у детей (спинномозговая жидкость СМЖ = цереброспинальная жидкость — ЦСЖ); 1 — норма, 2 — острый период ОЛЛ, 3 — инициальная НЛ — острый период, 4 — инициальная НЛ — подострый период, 5 — инициальная НЛ — ремиссия, 6 — ремиссия ОЛЛ, 7 — доклиническая НЛ — острый период, 8 — доклиническая НЛ — подострый период, 9 — доклиническая НЛ — ремиссия, 10 — клиническая НЛ — острый период, 11 — клиническая НЛ — подострый период, 12 — клиническая НЛ — ремиссия, 13 — костномозговой рецидив ОЛЛ.

количества. Когда стало ясно, что не всегда и не столько количество клеток определяет клинику и течение, прогноз заболевания, то пристальное внимание исследователей в течение десятилетия прошлого века (80–90-е года прошлого века) было обращено на иммунные процессы в пределах ЦНС. Исследовались разные звенья иммунитета ЦНС разными исследователями [1, 2, 3], но специфических изменений найдено не было. В конце концов, они снова остановились на клетках, но уже специфических — бластах на фоне низкого Ц. Был сделан вывод, что даже наличие единичных бластов в СМЖ может свидетельствовать о НЛ. но возможны случаи, когда НЛ процесс настолько глубоко, тогда бласты невозможно определить на протяжении заболевания, они могут появиться только на терминальном этапе ОЛЛ [4, 5]. Международные Рт учитывают Ц, значит, на него можно ориентироваться в большинстве случаев, тем более исходы у них хорошие, так как они всегда с самого начала учитывают оккультную НЛ (ОНЛ), и все стратегии и тактики построены с учетом ОНЛ у всех больных.

Сама по себе методика определения бластов трудоемка и не всегда доступна в широкой практике. Поэтому мы обратили внимание на работу с сиаловой кислотой СМЖ [7]. К сожалению, это единичное исследование.

Обобщая приведенные выше результаты поиска диагностических критериев НЛ многими авторами, следует отметить, что до настоящего времени наиболее распространенным методом диагностики НЛ является исследование Ц СМЖ. В то же время использование БХ-методов в диагностике различных форм НЛ представляется нам более целесообразным, так как не требует дорогостоящего оборудования, специальных условий и сиюминутности определения. Все авторы, исследовавшие различные БХ показатели СМЖ, приходят к выводу, что определяемые ими вещества (IgG, ферритин, фибронектин, β-2-микроглобулин, лизоцим и лактоферрин, фосфолипиды мембран и вещества, подобные тромбопластину и др.) не являются строго специфичными в отношении лейкоэмического поражения ЦНС, так как обнаруженные изменения отражают лишь определенные патогенетические звенья происходящих метаболических процессов [8–18].

Список литературы

1. Румянцев А. Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии / онкологии и иммунологии в педиатрии. — 2015. — № 2. — С. 5–15.
2. Карачунский А. И., Румянцева Ю. В., Румянцев А. Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России // Вопросы гемат/онкол. и иммун. в педиатр. — 2011. — № 2. — С. 15–32.
3. Озеров С. С., Мельников А. В., Самодик А. Е., Терещенко Г. В., Кумирова Э. В., Мякова Н. В., Грачев Н. С., Желудкова О. Г. Резервуар Оммаи для проведения интравентрикулярной химиотерапии у детей с нейроонкологическими и онкогематологическими заболеваниями: история издания, техника постановки и опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии им. Дм. Рогачева Минздрава России. Вопросы гематологии / онкологии и иммунологии в педиатрии. — 2015. — № 4. — С. 5–9.
4. Magennis H., Markey G., Alexander HD, Morris T. Leukemic / lymphoma cells in cerebrospinal fluid // J Clin Pathol. — 1983. — Vol. 36 (5). — P. 606.
5. Mahmoud H., Rivera G., Hancock M. et al. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 314–319.
6. Rautonen J. Elevated cerebrospinal fluid leukocyte count and protein concentration at diagnosis: independent risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia // Blut. — 1988. — Vol. (1ss) 56 (6). — P. 265–268.
7. Asami T., Tanaka A., Asami K., Sakai K. Use of cerebrospinal fluid sialic acid to diagnose and monitor CNS leukemia // Acta med. et biol. — 1986. — Vol. 34 (3). — P. 85–92.
8. Crivii S. M., Neamty S., Bocsan G. Neuroimmunitary profile estimation in cerebrospinal fluid and its importance in childhood acute lymphoblastic leukemia // Arch. Geschwulstforsch. — 1989. — Vol. 59 (3). — P. 199–204.
9. Marra R., Pagano L., Storti S. et al. Cerebrospinal fluid protein findings during prophylaxis and treatment of neuromeningitis in leukemic patients // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1987. — Vol. 47. — P. 765–769.
10. Lastowska M. Adenosine deaminase activity in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia // Acta Haematol. Pol. — 1989. — Vol. 20 (2). — P. 152–157.
11. Law K. L. et al. Cerebrospinal fluid eosinophilia preceding central nervous system leukemia // Chung. Hua. I. Hsueh. Tsa. Chin. — 1989. — Vol. 43 (4). — P. 273–276.
12. Mahoney D. H. Jr. et al. Elevated myelin basic protein levels in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia // J. Clin. Oncol. — 1984. — Vol. 2 (1). — P. 58–61.
13. Komada Y. et al. Shedding of CD9 antigen into cerebrospinal fluid by acute lymphoblastic leukemia cells // Blood. — 1990. — Vol. 76 (1). — P. 112–116.
14. Koskiniemi M., Rajantie J., Rautonen J. et al. Fibronectin concentration in cerebrospinal fluid reflects early central lymphoblastic leukemia // Leuk Res. — 1990. — Vol. 1ss (14/5). — P. 449–452.
15. O. Hare A. E., Eden O. B., Simpson R. M. et al. Cranial computerized tomography and cerebrospinal fluid procoagulant activity in childhood acute lymphoblastic leukemia // Pediatr. Gematol. oncol. — 1988. — Vol. 5 (2). — P. 103–113.
16. Saggese G., Bertelloni S., Cesaretti G. et al. Variation of immunoreactive parathyroid hormone and calcitonin levels in cerebrospinal fluid of children in various leukaemia stages // Neuroendocrinol. Lett. — 1985. — Vol. 7 (4). — P. 229–234.
17. Vainionpaa L., Ristell L., Zanning M., Risteli J. Carboxyterminal Prepeptide of Type I Procollagen in Cerebrospinal fluid in childhood and in children with Leukemia Undergoing Intrathecal Treatment // Clinical Chemistry. — 1991. — Vol. 37 (8). — P. 1365–1369.
18. Zhang H. Z. et al. Clinical significance of cerebrospinal fluid beta-2-microglobulin determination in Central nervous system leukemia // Chung. Hua. Nei. Ko. Tsa. Chin. — 1989. — Vol. 28 (5). — P. 262–313.



Программа фонда инфраструктурных и образовательных программ по наномолекулярным методам диагностики меланомы

В Ульяновском государственном педагогическом университете имени И. Н. Ульянова при поддержке Фонда инфраструктурных и образовательных программ запущен проект по обучению наномолекулярным методам диагностики меланомы. Программа повышения квалификации в этой области для врачей и лаборантов разработана в научно-исследовательском центре фундаментальных и прикладных проблем биологии и биотехнологии УЛГПУ под руководством доктора биологических наук, профессора Елены Антоновой.

Меланома — одна из наиболее опасных и агрессивных злокачественных опухолей, она развивается практически бессимптомно, а прогрессирует стремительно с высокой предрасположенностью к метастазированию. По данным ВОЗ, в мире диагностируются 132 тысячи новых случаев меланомы в год. По некоторым данным, каждый час от меланомы погибают шесть человек. В России, по данным 2014 года, один человек из двух тысяч имеет диагноз «меланома», около 12% случаев меланомы заканчивается смертью.

Перспективы лечения рака зависят в первую очередь от того, на какой стадии удалось поставить диагноз. Чем раньше будет обнаружена болезнь, тем больше шансов на успешный исход лечения. Поскольку рак — это генетическая болезнь вследствие возникновения нарушений в структуре генов и не только, то лучший способ диагностики — ранняя и сверхточная диагностика на молекулярно-генетическом уровне. В свою очередь, такой подход к диагностике требует внедрения высоких технологий в практическую медицину.

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биологии и биотехнологии УЛГПУ разработал программу для обучения использованию технологий ДНК-зондов и системы xMAP для диагностики онкологических заболеваний на примере меланомы.

ДНК-зонды — химические структуры длиной до 10 нм, способные связываться с маркерами — специфическими фрагментами

нуклеиновых кислот, присутствующими в раковых клетках. При этом высвобождаются флуорофоры — фрагменты молекулы, способные флуоресцировать. По их свечению и обнаруживают присутствие раковых клеток. Другая технология — xMAP — основана на использовании флуоресцирующих микросфер, несущих на поверхности наноразмерные ДНК-зонды, специфичные к исследуемым маркерам (мультиплексность до 500 маркеров в образце).

Использование ДНК-зондов и технологии xMAP дает возможность поднять диагностику в области онкологии на более высокий уровень достоверности и чувствительности. При этом сама процедура не требует значимых затрат времени и доступна для населения.

Пилотная группа начала двухмесячный курс обучения в рамках этой образовательной программы в УЛГПУ 25 сентября. После завершения учебы ее слушатели приобрели теоретические и практические знания, умения и навыки в области молекулярно-генетической диагностики с использованием методов нанодетекции маркеров в онкологии.

