

ВИВЧЕННЯ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ГОСТРОГО ЛІМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗУ У ДІТЕЙ

Хрипко А. В., Рибак В. А.

*Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
viktoriarybak2@gmail.com*

Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) є найбільш поширеною пухлиною дитячого віку, що реєструється з частотою 3-5/100 000 дітей і становить у них близько 30 % усіх онкологічних захворювань. Найчастіше це захворювання розвивається у дітей 3-5 років (захворюваність на ГЛЛ у цій віковій групі у 10 разів переважає захворюваність у інших вікових групах).

В основі ГЛЛ лежить неконтрольоване розмноження малігнізованих (лейкемічних) клітин – попередників лімфоїдного ряду в кістковому мозку з наступним їх розповсюдженням гематогенним і лімфогенним шляхами.

Найхарактернішою ознакою цієї хвороби є недостатність кістковомозкового кровотворення, яка проявляється розвитком анемії, тромбоцитопенії та нейтропенії з відповідними клінічними симптомами. Крім того, у більшості дітей відмічається проліферативний синдром у вигляді гепато/спленомегалії та генералізованого збільшення лімфатичних вузлів (для Т-клітинних форм захворювання є збільшення у розмірах вилочкової залози). У багатьох хворих у дебюті захворювання відмічається значний остеопороз, який інколи призводить до спонтанних переломів кісток.

На сьогодні досягнуто значного прогресу в лікуванні ГЛЛ у дітей, але актуальним залишається вивчення етіопатогенезу захворювання для розробки найточніших методів діагностики та ефективної терапії.

Для лейкемій, притаманних дитячому віку, характерно переважання гострих лейкемій, серед них лімфобластних, що ймовірно пов'язано з великою напруженістю проліферативних процесів в системі В-лімфоцитів плода, новонароджених і дітей грудного віку.

Належність до тієї або іншої форми гострої лейкемії визначається тим, в якому локусі «гемопоетичного дерева» відбулися описані події, що зробили клітину-попередницю певного виду родоначальницею лейкозного клону. Відбувається неконтрольоване розмноження малігнізованих клітин – попередників з наступним їх розповсюдженням у організмі. Виявлення Ph'-хромосоми при ГЛЛ є однією із найнесприятливіших прогностичних ознак. Це пояснюється гіпотезою, що поява Ph'-хромосоми служить міткою походження лейкозного клону з ранніх гемопоетичних попередників, поліпотентної стовбурової клітини або близьких їй.

Розрахунок часу, необхідного для маніфестації гострої лейкемії непростий. Мінімальний час для створення лейкозного клону, що виявляється діагностичними методами дослідження – 1 рік, максимальна – 10 років, а в середньому – 3,5 року.

Етіопатогенез ГЛЛ пов'язаний з впливом іонізуючої радіації; хімічних речовин (бензол, пестициди, інсектициди, тютюновий дим, фарби, хлорвмісні

розчинники, лікарські засоби (хлорамбуцил, циклофосфамід); вірусної інфекції (вірус Епштейна-Бара; ретровірус HTLV), порушенням імунітету (вроджені і набуті імунодефіцити – хвороби Луї-Барр, Брутона, синдром Віскотта-Олдріча), ендогенних канцерогенів (порушення обміну тирозину), спадковою схильністю, генетичними дефектами та хромосомними аномаліями (хвороби Дауна, Фанконі, Тернера, синдром Клайнфелтера та ін.), значенням онкогенів і мутацій.

В даний час відомо близько 30 онкогенів в геномі людини, що виконують важливі функції, пов'язані з регулюванням проліферації і диференціювання в різних клітинних системах. Механізми активації онкогенів різноманітні і мало вивчені. Один із важливих механізмів такої активації – транслокація, делеції хромосом та точкові мутації. У пухлинних клітинах може виявлятися широкий спектр змін хромосом, але деякі перебудови закономірно супроводжують визначені нозологічні форми пухлинних захворювань, у тому числі й лейкозів, і є специфічними для цих форм.

Перша з таких специфічних хромосомних транслокацій була виявлена в 1960 р. при хронічному мієлоїдному лейкозі – так звана «філадельфійська» хромосома (Ph'-хромосома).

Група ризику виникнення лейкозів – діти з хромосомними аберациями; імунодефіцитними станами; монозиготні близнюки (20 % ризик при розвитку лейкозу у одного з близнюків в перші 5 років життя); діти з пухлинами (лімфогранульоматоз, пухлина Вільмса); діти, що інтенсивно лікувалися; діти з вродженими гіпопластичними станами (анемія Блекфена-Даймонда). Білошкірі діти частіше хворіють на ГЛЛ, а чорношкірі – на гостру мієлоїдну лейкозів (ГМЛ). Хлопчики в 1,3 рази частіше хворіють на ГЛЛ, ніж дівчата.

У лікуванні гострих лейкозів застосовують цитостатичну поліхіміотерапію (комбінації цитостатиків). Це цитостатичні середники циклоспецифічні – діють на визначені фази клітинного циклу (метотрексат, вінкристин), циклонеспецифічні – діють на всі фази клітинного циклу (циклофосфан), препарати, які діють не на рівні клітинного циклу (преднізолон, дакарбазин, L-аспарагіназа та ін.). Променева терапія пов'язана із застосуванням іонізуючого опромінення, яке має пошкоджуючий вплив на клітини та тканини, що призводить до їх загибелі при застосуванні відповідної дози. Трансплантація кісткового мозку (алогенна за наявності HLA – сумісного донора, аутологічна за відсутності такого). Підтримуюча (симптоматична) терапія: трансфузії еритромаси та тромбоцитарної маси, антибіотико- та протигрибкова терапія (лікування ускладнень та профілактичне призначення при нейтропенії). Введення імуноглобуліну: корекція рН крові, електролітів, гіперуремії, гіперкаліємії, гіперфосфатемії, гіпокальціємії; корекція підвищеної в'язкості крові (при гіперлейкоцитозі $> 100 \times 10^9 / \text{л}$) – замінне переливання чи лейкоферез.

Таким чином, сучасна програмна поліхіміотерапія згідно міжнародних стандартів дає змогу досягти довготривалої безрецидивної ремісії у 75 % хворих з ГЛЛ.