

Г.В.Бондарь, К.Н.Олейников, В.М.Смирнов, А.Г.Попандопуло, Л.А.Лисюткин*

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ С МИЕЛОДЕПРЕССИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Донецкий областной противоопухолевый центр

** Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака АМНУ, Украина*

Реферат. В работе приведены результаты 26 трансплантаций гемопоэтических клеток фетальной печени человека, выполненных 19 больным со злокачественными новообразованиями. Установлено, что трансплантация стволовых клеток является эффективным методом интенсивной терапии критических цитопений. Предварительная трансплантация гемопоэтических клеток является эффективным методом подготовки к химиотерапевтическому лечению у больных с миелодепрессией и значительно снижает риск цитопенических осложнений.

Ключевые слова: гемопоэтические клетки фетальной печени человека, костномозговая недостаточность.

Наиболее эффективными методами восстановления гемопоэза считаются ауто- или аллотрансплантация костного мозга (КМ) и аутоотрансплантация стволовых клеток периферической крови (СКПК), применяемые, в основном, при миелоаблативных режимах химиотерапии (ХТ).

Аутоотрансплантация КМ и СКПК предполагает забор материала до начала лечения, его криоконсервацию и хранение с целью дальнейшего применения после миелоаблативного курса ХТ. Обе методики приводят к полному, за редким исключением, восстановлению всех ростков кроветворения, но требуют дорогостоящего оборудования, надлежащей квалификации персонала и больших финансовых затрат. При этом не всегда удается заготовить адекватную дозу клеточного материала, необходимого для трансплантации. Методика не применима у пожилых (старше 60 лет) и ослабленных больных. Аллотрансплантация КМ требует колоссальных финансовых затрат, часто возникает невозможность подбора пары донор-реципиент и сопровождается более высокой летальностью в посттрансплантационном периоде, нежели аутоотрансплантация [1].

Перечисленные методики, как правило, не применяются в негематологической онкологии, поскольку лекарственная терапия солидных опухолей не требует миелоаблативных режимов. Тем не менее, среди осложнений ХТ миелотоксические осложнения являются самыми частыми и опасными, а существующие на сегодняшний день способы лечения костномозговой недостаточности, возникшей на фоне проведения химиолучевой терапии и опухолевого эндотоксикоза, в том числе, и использование миелоцитокинов, не всегда приводят к желаемому результату.

Альтернативным методом является трансплантация стволовых гемопоэтических клеток фетальной печени человека и плацентарной крови [2]. В настоящее время в мире, несмотря на дискуссионные аспекты (в основном этического и религиозного характера), накапливается клинический опыт применения фетальных тканей в комплексном лечении онкологических больных.

В настоящей работе данной статьи представлены результаты клинического применения гемопоэтических клеток фетальной печени человека (ГК ФПЧ), при некоторых нарушениях гемопоэза у больных с солидными новообразованиями.

Материал и методы

Трансплантация ГК ФПЧ как метод эффективного восстановления аутологичного ге-

мопозеза используется в ДОПЦ с 2004 г. Мы используем данную методику только по абсолютным показаниям, к которым относятся жизнеугрожающие постхимиотерапевтические цитопении (фебрильная нейтропения, критическая тромбоцитопения) и невозможность провести специальное лечение из-за наличия миелодепрессии, резистентной к другим видам терапии.

Таким образом, общим показанием к трансплантации гемопоэтических клеток являлась коррекция и профилактика костно-мозговой недостаточности. На момент трансплантации у всех больных, за исключением одного, были диагностированы местно-распространенные или метастатические формы злокачественных новообразований. Все они получали комбинированное либо комплексное лечение. Было выделено три группы больных со следующими показаниями к трансплантации:

1. Экстренная коррекция критических цитопенических (парциальных и тотальных) осложнений, обусловленных химиотерапией гематотоксичными препаратами либо метастазами в костный мозг.

2. Коррекция выраженной или умеренной миелодепрессии, не позволяющей своевременно провести очередной курс химиотерапевтического лечения и сохранить его дозовую интенсивность. В данной группе больных трансплантация гемопоэтических клеток проводилась при значительном или умеренном снижении показателей периферической крови за 5-7 дней до начала предполагаемого курса ХТ. Целью трансплантации являлось обеспечение своевременности проведения очередного курса ХТ, который начинался при достижении безопасных уровней показателей гемограммы.

3. Профилактическая трансплантация, осуществляемая за 5 дней до очередного курса химиотерапии у больных с нормальными или субнормальными показателями периферической крови. Целью трансплантации в данном случае являлось предотвращение токсической миелодепрессии и цитопенических осложнений у больных с высоким риском их развития (осложнения предшествующих курсов ХТ, большое число предшествующих курсов, тяжелое общее состояние, пожилой и старческий возраст).

Трансплантат гемопоэтических клеток в виде криоконсервированной суспензии ФПЧ 8-10 недель гестации получали из лаборатории клеточного и тканевого культивирования ИНВХ им. В.К.Гусака АМНУ. Содержание ядросодержащих клеток (ЯСК) в суспензиях составляло, как правило, 67-100 млн./мл, в том числе CD 34+ клеток – 2,1-4,1%. После транспортирования в контейнере с жидким азотом криоконсервант размораживали на водяной бане при температуре 38-40°C и вводили внутривенно (капельно или болюсно) в течение 10 минут после предварительного введения 8 мг дексаметазона. Однократная доза препарата составляла от 40 до 200 млн., ЯСК (чаще всего 200 млн.), в зависимости от цели трансплантации и степени угнетения гемопоэза. Осложнений и побочных эффектов не отмечено ни в одном случае. Критериями эффективности проводимого лечения служили показатели периферической крови, переносимость ХТ, отсутствие либо развитие осложнений во время и после ХТ.

Результаты и их обсуждение

В данной работе анализируются результаты применения ГК ФПЧ у больных 2 и 3 групп (2 – у пациентов с выраженной и умеренной миелодепрессией, 3 – результаты профилактических трансплантаций, осуществляемых за 5 дней до очередного курса ХТ у пациентов с нормальными или субнормальными показателями периферической крови). Результаты экстренной коррекции жизнеопасных цитопений будут обсуждены в отдельной работе.

Результаты трансплантации ГК ФПЧ в группе больных с выраженной и умеренной миелодепрессией (2 группа).

В данную группу вошли 5 больных, которым было проведено 6 трансплантаций ГК ФПЧ. Одна больная исключена из исследования, поскольку на следующий день введения гемопоэтических клеток с целью коррекции анемии у нее развилось маточное кровотечение, потребовавшее оперативного вмешательства и отказа от проведения ХТ. До трансплантации, невзирая на введение миелоцитокинов (нейпоген, рекормон), глюкокортикостероидов и заместительной терапии, у всех больных отмечалась значительная токсическая миелодепрессия, не позволяющая провести очередной курс ХТ. У всех больных этой группы отмечалась

панцитопения. Показатели эритроцитов до трансплантации находились в пределах 2,0-3,0 т/л, лейкоцитов – 1,2-2,5 г/л.

Как свидетельствовали результаты клинического анализа периферической крови, у 3 (75%) больных после однократной трансплантации 200 млн. ГК ФПЧ был достигнут четкий положительный эффект. Через 7-10 дней показатели красной и белой крови восстановились до безопасных уровней, необходимых для проведения химиотерапевтического лечения. Всем больным были проведены очередные курсы ХТ без цитопенических осложнений. У одного больного с тяжелой лейкопенией две последовательные трансплантации с интервалом в 8 дней оказались малоэффективными (незначительное и нестойкое повышение уровня лейкоцитов), что потребовало дополнительного назначения трех инъекций грастима, после чего был проведен курс ХТ.

Таким образом (3 положительных результата из 4 возможных), вероятность достижения положительного эффекта в этой группе больных составляет 75%. Понятно, что настоящее исследование носит пилотный характер, и его результаты пока не претендуют на статистическую достоверность.

Результаты профилактической трансплантации ГК ФПЧ у пациентов с нормальными и субнормальными показателями периферической крови (3 группа).

Данная группа больных включила 14 пациентов с нормальными и субнормальными показателями гемограммы, однако с высоким риском развития токсической миелодепрессии вследствие очередного курса химиотерапии (тяжелое общее состояние, большое число перенесенных курсов ХТ, цитопенические осложнения в анамнезе, использование химиопрепаратов с высокой гематотоксичностью). Таким образом, введение ГК в данной группе больных преследовало цель подготовки больного к очередному курсу химиотерапевтического лечения и повышения переносимости последнего, т.е. носило профилактический характер. Патогенетическим обоснованием данной тактики лечения служили не только априорные соображения о необходимости увеличения костномозгового резерва. Мы также принимали во внимание сведения о том, что в гемопоэтической стволовой клетке отмечается гиперэкспрессия гена MDR1 – множественной лекарственной устойчивости. Р-гликопротеин (р170), кодируемый данным геном, выполняет функцию насоса, осуществляющего эффлюкс токсических веществ из клетки [4] и, таким образом, защищает клетки от повреждающих агентов.

Трансплантации проводились за 4-6 дней до начала курса химиотерапии с целью обеспечения сроков, необходимых для приживания трансплантата. В общей сложности в этой группе было проведено 20 трансплантаций ГК ФПЧ. Одному больному проведено три трансплантации (перед каждым курсом ХТ), 4 больным – по 2 трансплантации, 9 больным – по одной трансплантации ГК ФПЧ в дозе 200 млн. ЯСК. Четыре трансплантации исключены из исследования в силу невозможности последующего проведения ХТ (отказ больных, возникновение осложнений, не связанных с гемопоэзом и т. д.). После 16 проведенных трансплантаций с последующими курсами ХТ лишь в двух случаях отмечалось снижение показателей гемограммы, не достигающее критических значений. В 14 случаях цитопенических осложнений зафиксировано не было. Таким образом, эффективность профилактики в данной группе составила 87,5%. Следует отметить, что у многих пациентов отмечалось улучшение общего состояния и ряда биохимических показателей крови (например, снижение уровня аминотрансфераз). Это можно объяснить наличием в трансплантатах клеток-предшественников гепатоцитов, которые обладают высокой функциональной и пролиферативной активностью и, взаимодействуя со стромой печени, продолжают пролиферировать. Данное предположение подтверждено экспериментальными исследованиями [5]: при введении фетальных гепатоцитов в воротную вену крыс с декомпенсированным циррозом печени, наблюдалось восстановление функциональных свойств печени реципиента. Радиоизотопный метод подтвердил приживание пересаженного материала, показав рост клеток из просве-

тов капілярів в паренхіму печини. Положительные терапевтические эффекты, достигнутые при орто- и эктопической пересадке гепатоцитов, косвенно подтверждали также активирующее влияние донорских гепатоцитов на собственные клетки печени реципиента.

Помимо перечисленного, нами отмечено, что предшествующие трансплантации ГК ФПЧ многократные гемотрансфузии снижают эффективность клеточной терапии. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что трансплантаты фетальных клеток обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами, их введение не приводит к сенсибилизации организма, не провоцирует индукцию аутоантител и развитие аутоиммунных реакций [3]. Вероятно, факт снижения эффективности клеточной терапии после множественных гемотрансфузий связан с сенсибилизацией организма к препаратам биологического происхождения.

Выводы

Однократная трансплантация ГК ФПЧ в дозе 100-200 млн. ЯСК (в зависимости от массы тела больного) является эффективным методом профилактики цитопенических осложнений в группе высокого риска по их развитию.

Однократная трансплантация ГК ФПЧ в дозе 200 млн. ЯСК в группе больных с выраженными и умеренными цитопениями является эффективным методом их коррекции и методом обеспечения своевременности проведения очередного курса противоопухолевого лечения.

Трансплантация ГК ФПЧ способствует восстановлению функциональных свойств печени реципиентов и усилению естественных механизмов детоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glave P.B. et al. Therapy for chronic myelogenous leukemia with unrelated donor bone marrow transplantation: Results in 102 cases // Blood. 1997. – Vol. 75. – p. 1728
2. Wagner C.E. and Wagner J.E. Placental and /or umbilical cord blood: an alternative source of hematopoietic stem cell for transplantation // Blood. – 1997. – Vol.90. - №12. – p.4665-4678
3. Особливості імунної реакції реципієнта на кріоконсервованій трансплантат фетальних клітин / Дьомін Ю.А. та ін. // Клінічна фармація, 2001. – Т.5, №4. - С.29-32
4. Барышников А.Ю. Иммунологический фенотип ранних гемопоэтических клеток предшественников человека // Экспериментальная онкология. – 1993. – Т.15, №6. – С.3-6.
5. Техника пересадки гепатоцитов эмбрионов в эксперименте: Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной зоны / Рахматуллин С.И. и др. // Сб. тр. респ. конф. – Уфа, 2000. – С.44-46

Г.В.Бондар, К.Н.Олейников, А.Г.Попандопуло, Л.А.Лисюткин*

АЛЬТЕРНАТИВНІ МОЖЛИВОСТІ ВІДНОВЛЕННЯ ГЕМОПОЕЗУ У ХВОРИХ З МІЕЛОДЕПРЕСІЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ХІМІОПРОМЕНЕВОЮ ТЕРАПІЄЮ

Донецький обласний протипухлинний центр

** Інститут невідкладної та відновної хірургії ім. В.К. Гусака АМНУ, Україна*

Реферат. У роботі наведені результати 26 трансплантацій гемопоетичних клітин фетальної печінки людини, виконаних 19 хворим зі злоякісними новоутвореннями. Установлено, що трансплантація стовбурових клітин є ефективним методом інтенсивної терапії критичних цитопеній. Попередня трансплантація гемопоетичних клітин є ефективним методом підготовки до хіміотерапевтичного лікування у хворих з мієлодепресією і значно знижує ризик цитопенічних ускладнень.

Ключові слова: гемопоетичні клітини фетальної печінки людини, кістковомозкова недостатність.