

УДК 612.116+615.324

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РОСТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОКЕ. А. Кузьмич¹, В. А. Змачинский², Н. Ф. Миланович³, Н. А. Новоселова⁴¹Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии, г. Минск²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск³9-я клиническая больница, г. Минск⁴Объединенный Институт проблем информатики НАН Беларуси, г. Минск

Проведено изучение восстановления показателей гемопоэза после высокодозной химиотерапии (ВХТ) с аутологичной и аллогенной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток при применении комбинации гемопоэтических факторов роста — ЭПО и Г-КСФ в раннем посттрансплантационном периоде. В исследование включены 268 пациентов. Получено укорочение сроков восстановления гемоглобина, лейкоцитов и нейтрофилов в группе пациентов, получавших сочетанную терапию гемопоэтическими ростовыми факторами (ГРФ) после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Отмечено уменьшение сроков восстановления лейкоцитов и нейтрофилов, гемоглобина и эритроцитов в группе пациентов, получавших сочетанную терапию ГРФ после аллогенной ТКМ. В целом, применение ЭПО в комбинации с Г-КСФ привело к снижению гематологической токсичности.

Ключевые слова: трансплантация стволовых гемопоэтических клеток, эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гемопоэз.

EFFICACY OF THE COMBINED APPLICATION OF HEMOPOIETIC GROWTH FACTORS AFTER STEM HEMOPOIETIC CELL TRANSPLANTATIONE. A. Kuzmich¹, V. A. Zmachinsky², N. F. Milanovich³, N. A. Novosiolova⁴¹Republican Research Center for Hematology and Transfusiology, Minsk²Belarussian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk³Minsk Municipal Clinical Hospital № 9,⁴United Institute for Information Science Problems NAS of Belarus, Minsk

The restoration of hemopoiesis indices after high dose chemotherapy with autologous and allogeneic transplantation of stem hemopoietic cells with the combined use of hemopoietic growth factors — erythropoietin and granulocytic colony-stimulating factor at the early post-transplantation period has been studied. 268 patients were included into the investigation. The shortening of restoration terms of hemoglobin, leucocytes and neutrophils in the group of patients, undergoing the combined therapy of hemopoietic growth factors after autologous transplantation of stem hemopoietic cells. The shortening of restoration terms of hemoglobin, leucocytes and neutrophils in the group of patients, undergoing the combined therapy of hemopoietic growth factors after allogeneic marrow transplantation. In whole, the application of erythropoietin in the combination of with granulocyte colony-stimulating factor led to the decreased hematologic toxicity.

Key words: transplantation of stem hemopoietic cells, erythropoietin, granulocytic colony-stimulating factor, hemopoiesis.

Введение

В настоящее время ВХТ с последующей ТГСК является стандартом терапии таких заболеваний, как неблагоприятные формы острого миелобластного и лимфобластного лейкоза, хронические миелопролиферативные заболевания, миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы. Большинство химиопрепаратов, действуя циклоспецифически, максимальное повреждающее действие оказывают на быстро делящиеся клетки. В эту категорию, помимо опухолевых, попадают нормальные клетки-предшественники гемопоэза, а также клетки некоторых других тканей с высокой регенеративной активностью, что обусловлено недостаточной избирательностью

действия препаратов в отношении опухолевой ткани. Поэтому одним из неблагоприятных клинических проявлений цитостатической терапии, представляющих угрозу для жизни больного, является миелотоксичность [2].

Перспективным подходом для борьбы с миелотоксичностью высокодозной химиотерапии является применение ГРФ, ускоряющих пролиферацию и дифференцировку предшественников гемопоэза, что позволяет сократить период постцитостатической цитопении. В клинической практике наиболее часто применяются миелоидные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ), а также эритроидный фактор роста (эритропоэтин) [4].

Многочисленные клинические исследования, проведенные с использованием Г-КСФ и ГМ-КСФ, показали достоверное укорочение срока нейтропении и связанных с ней осложнений по сравнению с контрольной группой [5, 7], а применение ЭПО после трансплантации ГСК приводило к более быстрому восстановлению уровня гемоглобина у больных после ВХТ с трансплантацией ГСК [3].

Одним из направлений в поиске повышения эффективности посттрансплантационной терапии пациентов является возможность усиления стимулирующего влияния ГРФ путем применения их различных комбинаций. В настоящее время изучается применение различных комбинаций ГРФ при режимах мобилизации ГСК. В клинических исследованиях было отмечено усиление мобилизационного эффекта при комбинированном назначении фактора стволовых клеток (с-kit лиганд) с Г-КСФ, чем монотерапии Г-КСФ. Применение модифицированных цитокинов, в частности, синтокина (ИЛ-3+Г-КСФ), оказывало большее мобилизующее действие, чем монотерапия Г-КСФ [6,8]. В литературе также имеются данные, что Г-КСФ и ЭПО обладают синергизмом с ГМ-КСФ и ИЛ-3 [1]. Однако достаточные данные об эффективности применения комбинации цитокинов при миелосупрессии после ВХТ в настоящее время отсутствуют. Вопрос об оптимальных режимах использования ГРФ и оценке эффективности снижения гематологической токсичности ВХТ с помощью ГРФ остается открытым.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 268 пациентов, которые в период 1994–2006 гг. были пролечены методом ВХТ с последующей трансплантацией аутологичных или аллогенных ГСК в Республиканском центре трансплантологии и клеточных биотехнологий при УЗ «9-я клиническая больница» г. Минска. Распределение числа больных по диагнозу было следующим: лимфома Ходжкина (ЛХ) — 88, множественная миелома (ММ) — 16, неходжкинская лимфома (НХЛ) — 12, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 9, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — 14, рак молочной железы (РМЖ) — 61, рассеянный склероз (РС) — 7, хронический миелолейкоз (ХМЛ) — 38, апластическая анемия (АА) — 21, миелофиброз с миелоидной метаплазией (МФ) — 1, острый промиелоцитарный лейкоз (ОПМЛ) — 1.

Из них в раннем посттрансплантационном периоде 90 пациентов получали Г-КСФ, 55 — сочетание ЭПО и Г-КСФ, остальные 123 не получали поддержки ГРФ. Оценка данных у пациентов, не получавших ГРФ и получавших только Г-КСФ, проводилась ретроспективно.

Гематологическими критериями восстановления кроветворения после ТГСК считали: аб-

солютное число нейтрофилов — $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов — $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина — $> 90 \text{ г/л}$, эритроцитов — $> 3,0 \times 10^{12}/\text{л}$.

Статистическая обработка данных проводилась с применением статистических программ «Excel» и «Statistika» 6.0 методами однофакторного и многофакторного анализа. При оценке достоверности уровень различий $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Результаты исследования и их обсуждение

Для сравнения эффективности восстановления гемопоэза в исследуемых группах оценивали сроки достижения показателей периферической крови (лейкоциты, нейтрофилы, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты) после трансплантации аутологичных ГСК или аллогенного костного мозга (КМ).

Аутологичная ТГСК

Анализ показал, что время восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов в группе пациентов, получавших ЭПО + Г-КСФ ($9,3 \pm 1,3$ и $9,3 \pm 1,4$ соответственно) достоверно короче, чем в группе пациентов, пролеченных только Г-КСФ ($10,2 \pm 1,4$ и $10,9 \pm 2,3$ соответственно) и не получавших ГРФ ($12,2 \pm 3,1$ и $13 \pm 3,5$ соответственно). Период восстановления гемоглобина в группе ЭПО + Г-КСФ достоверно короче по сравнению с группой, не получавшей терапии ГРФ ($8 \pm 4,6$ против $11,2 \pm 6,8$).

Аллогенная ТКМ

Анализ данных у пациентов после проведения аллогенной ТКМ показал, что время восстановления уровня эритроцитов, лейкоцитов и нейтрофилов в группе пациентов, получавших сочетание ЭПО + Г-КСФ ($12,6 \pm 9,3$; $15,2 \pm 5,4$; $13,3 \pm 4,6$ соответственно) достоверно короче, чем в группе пациентов, пролеченных только Г-КСФ ($20,8 \pm 10,1$; $19,6 \pm 6,3$; $19 \pm 7,3$ соответственно). В группе пациентов, не получавших стимуляции ГРФ, время восстановления уровня гемоглобина, эритроцитов и нейтрофилов было достоверно более продолжительным ($22,2 \pm 9,1$; $20,8 \pm 10$; $19,1 \pm 5,5$ соответственно), чем в группе больных, пролеченных сочетанием ЭПО + Г-КСФ ($13,8 \pm 9,7$; $12,6 \pm 9,3$; $13,3 \pm 4,6$ соответственно).

Таким образом, нами выявлено положительное влияние сочетанной терапии ЭПО + Г-КСФ на восстановление гемопоэза после проведения ВХТ с трансплантацией аутологичных и аллогенных ГСК. Выявленные факты указывают на эффективное стимулирующее действие сочетания ЭПО + Г-КСФ на восстановление гемопоэза после ВХТ, а также синергизм совместного применения ЭПО + Г-КСФ по сравнению с монотерапией Г-КСФ на восстановление показателей лейкопоэза.

Заключение

Сочетанное применение ЭПО и Г-КСФ в раннем посттрансплантационном периоде по-

сле аутологичной ТГСК и аллогенной ТКМ приводит к уменьшению проявлений гематологической токсичности по сравнению с применением монотерапии Г-КСФ или отсутствием в лечении ГРФ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белозурова, М. Б. // Практическая онкология. — Т. 4, № 3. — 2003. — С. 183–190.
2. Птушкин, В. В. // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, № 11. — С. 680–685.

3. Птушкин, В. В., Жуков Н. В., Миненко С. В. // Клиническая онкология. — 2005. — Т. 7, № 3.

4. Финогенова, Н. А. Характеристика гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора: показания к применению / Н. А. Финогенова // Современная онкология. — 2007. — Т. 9, № 4. — С. 18–20.

5. Aapro, M. S. // The Oncologist. — 2001. — Vol. 6. — P. 376–385.

6. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone / N. Flomenberg [et al.] // Blood. — 2005. — Vol. 106. — P. 1867–1874.

7. Kuter, I. // The Oncologist. — 2001. — Vol. 6. — P. 338–346.

8. Pusic, I. The Use of Growth Factors in Hematopoietic Stem Cell Transplantation / I. Pusic, J. F. DiPersio // Current Pharmaceutical Design. — 2008. — Vol. 14. — P. 1950–1961.

УДК 616.155.342:616.155.392-036.11

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

О. Г. Лютаревич¹, С. И. Кривенко¹, М. В. Белевцев²

¹9-я городская клиническая больница, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск

Проведена оценка возможности использования показателя плазменного уровня ИЛ-6 и экспрессии рецептора к данному цитокину для прогнозирования течения и исхода при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ). Установлено более чем десятикратное повышение плазменного уровня ИЛ-6 у больных ОМЛ до начала получения цитостатической терапии по сравнению со здоровыми людьми. Показатели плазменного уровня ИЛ-6 у больных ОМЛ не коррелировали с экспрессией рецептора к данному цитокину ни на иммунокомпетентных клетках, ни на бластах. Число Т-клеток, несущих на своей поверхности CD126 в целом у больных было достоверно ниже, чем у здоровых доноров. Регистрируемое в исследуемой когорте больных ОМЛ статистически достоверное снижение числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD126, формировалось, преимущественно, за счет показателей пациентов прогностически неблагоприятных групп. Была выявлена достоверная умеренная прямая корреляционная зависимость между числом опухолевых клеток, экспрессирующих CD126, и плотностью экспрессии данного рецептора. Число CD126-положительных бластов коррелировало также с уровнем лейкоцитов периферической крови, что подтверждает значительную роль ИЛ-6-опосредованных сигналов в опухолевой прогрессии при ОМЛ.

Ключевые слова: интерлейкин-6, острый миелобластный лейкоз, рецептор к интерлейкину-6, иммунокомпетентные клетки, опухолевая прогрессия.

INTERLEUKIN-6 AS A PROGNOSTIC FACTOR IN ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA IN ADULTS

O. G. Luitarevich¹, S. I. Krivenko¹, M. V. Belevtsev²

¹Municipal Clinical Hospital No.9, Minsk

²Republican Research Centre for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk

To predict the course and outcome in acute myeloblastic leukemia (AML), the possibility of the application of interleukin-6 plasmic index and receptor expression to the given cytokine has been assessed. A more than tenfold increase of plasmic level of interleukin-6 had been determined in the AML patients in comparison with healthy people before they underwent the cytostatic therapy. The indices of interleukin-6 plasmic level in the patients with AML did not correlate with the receptor expression to the given cytokine neither on immunocompetent cells nor on blasts. In the whole there were reliably fewer T-cells, carrying CD126 on their surface in the patients than in the healthy donors. A statistically reliable increase in the number of T-lymphocytes expressing CD126, registered in the cohort of AML patients, was formed at the expense of the patients' indices in the predictively unfavourable groups. The reliably moderate straight correlative dependence was revealed between the number of tumorous cells, expressing CD126, and the expression density of this receptor. The number of CD126-positive blasts correlated also with the peripheral blood leukocyte level, which confirmed the significant role of the interleukin-6-associated signals in the AML tumorous progression.

Key words: interleukin-6, acute myeloblastic leukemia, receptor to interleukin-6, immunocompetent cells, tumorous progression.

Повышение плазменного уровня ИЛ-6 характерно для ряда онкологических заболеваний и ассоциировано с опухолевой прогрессией [1, 2]. Так, установлено, что уровень ИЛ-6 является

важным фактором прогноза тяжести и исхода заболевания при множественной миеломе. В настоящей работе было проведено исследование по оценке возможности использования по-