

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КЛІТИН ЕМБРІОНАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ ДО ПРОВЕДЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ ІЗ СОЛІДНИМИ ПУХЛИНАМИ, УСКЛАДНЕНИМИ АНЕМІЄЮ ТА СХУДНЕННЯМ

Л.В. Радзієвська, Н.В. Снігир, О.І. Смикодуб

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Резюме

У статті підкреслюється важливість своєчасного проведення оптимального протирадикального лікування в онкологічних хворих та значущість лікування при ускладненнях ракового процесу, які можуть цьому перешкоджати. Показано позитивний ефект трансплантації гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини (ГКЕПЛ) під час лікування таких ускладнень солідних пухлин, як анемія та схуднення, що врешті забезпечує кращі можливості проведення у таких хворих протирадикального лікування.

Ключові слова: трансплантація, ембріональна печінка, анемія, схуднення, солідні пухлини.

Вступ

Як відомо, ефективність лікування онкологічних хворих значною мірою залежить від його оптимальності та своєчасності. Згідно з науковими прогнозами своєчасне адекватне комбіноване лікування злоякісних пухлин із застосуванням сучасних методів може забезпечити щорічне зниження смертності на 1–2 % та збільшення 5-річного виживання на 60%. Проте дотримання цих вимог дуже часто перешкоджає розвитку ряду ускладнень ракових захворювань та побічні ефекти протирадикальних засобів. Зокрема, такі ускладнення ракового процесу, як анемія та прогресуюче схуднення, стають частою перешкодою для ініціації адекватного протирадикального лікування, що сприяє прогресуванню захворювання і врешті — скороченню строків виживання хворих.

Нормохромна анемія як досить часте явище при злоякісних пухлинах не лише погіршує якість життя хворих, але й призводить до дистрофії міокарда та інших органів, що робить певний внесок у розвиток серцевої недостатності в післяопераційний період та неспроможність пацієнта перенести інфекційні ускладнення на фоні мієлосупресії. У разі ж важкого перебігу анемії, особливо за наявності інших ускладнень, вона може значно обмежити можливості хіміотерапії та хірургічних методів лікування пухлин [4].

Найбільш поширеним методом лікування анемії в онкологічних хворих є гемотрансфузія. Проте останніми роками в усьому світі намітилася тенденція до скорочення їх проведення у зв'язку зі зростаючою небезпекою інфікування вірусами гепатиту та імунодефіциту. Крім того, виявлено, що гемотрансфузіям властива також імунодепресивна дія, яка полягає в зменшенні

утворення ІЛ-2, що в свою чергу сприяє прогресуванню ракового процесу [4]. І тому пошук альтернативних методів лікування анемії в онкологічних хворих залишається важливим та актуальним питанням.

Ще одним серйозним ускладненням злоякісних пухлин, яке дуже часто супроводжує розвиток ракового процесу, є прогресуюче схуднення. Відомо, що більшість видів раку спричинюють важкі порушення обміну речовин, які характеризуються ліполізом, зменшенням кількості білка в скелетних м'язах, анорексією, зменшенням засвоєності їжі, що призводить до прогресуючого зменшення маси тіла хворих [2]. Значне зменшення маси тіла, а особливо наявність кахексії, не лише погіршують загальний стан хворих та якість їхнього життя, а можуть бути безпосередньою причиною неможливості проведення їм протирадикального лікування і в першу чергу оперативного. У разі ж його проведення значно підвищується летальність, особливо післяопераційна. Традиційними препаратами при схудненні у хворих з онкопатологією є метоклопрамід, кортикостероїди та мегестрол-ацетат. Проте поглиблення знань про механізми та причини кахексії, роль цитокінів у її патогенезі сьогодні стало серйозним поштовхом до нових підходів у лікуванні таких хворих.

Перспективним методом лікування як анемії, так і схуднення у хворих із солідними пухлинами є трансплантація гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини (ГКЕПЛ). Відомо, що ЕПЛ — орган активного кровотворення, місце синтезу еритропоєтину та ряду важливих біологічно-активних речовин [3]. Існують публікації про ефективність застосування ГКЕПЛ при цілому

ряді нозологій, в основі яких лежать порушення гемопоєзу та метаболічні розлади [1,5]. Тому в нашому дослідженні як лікувальний засіб при анемії та схудненні у хворих із солідними пухлинами ми також використали ГКЕПЛ.

Мета дослідження — вивчення впливу трансплантації ГКЕПЛ на перебіг анемії та схуднення у хворих з різними солідними пухлинами, а також аналіз можливостей проведення цим хворим спеціального протипухлинного лікування.

Матеріали і методи

Клінічні дослідження проведено у 32 хворих з різними солідними пухлинами, які у зв'язку з анемією та схудненням не могли розпочати протипухлинне лікування. Методом трансплантації ГКЕПЛ проліковано 17 хворих — основна група. Солідні пухлини були таких типів: 1) рак ободової та прямої кишки T3N2M0, T3N1M0, T2N2M0; 2) рак підшлункової залози T3N1M0, T4N2M0, T3N1M1, T4N1M1; 3) рак шлунка T4N2M1, T2N1M1; 4) рак нирки T1NxM1; 5) рак яєчників T2N0M0, T3N1M1; 6) рак шийки матки T3pNxM0.

За віком, статтю, нозологічними формами пухлин і їх гістологічними типами, а також вихідним рівнем анемії та схуднення основна та контрольна групи хворих між собою вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Для оцінки анемії та її перебігу використовували лабораторні методи дослідження, зокрема

загальний аналіз крові з визначенням кількості ретикулоцитів, а для оцінки схуднення хворих — антропометричні методи з визначенням індекса Брока (ІБ), рівня сироваткових альбумінів та абсолютної кількості лімфоцитів периферичної крові. Період спостереження за хворими тривав 2 міс.

Для трансплантації використовували кріоконсервовані клітинні суспензії, кожна з яких було отримано з печінки одного ембріона людини терміном гестації від 6 до 10 тиж. Безпека матеріалу забезпечувалась проведенням бактеріологічного контролю та фетальної діагностики на наявність ВІЛ-інфекції, вірусного гепатиту В і С, цитомегаловірусу, вірусу краснухи, герпесу та токсоплазмозу. Суспензії вводили внутрішньовенно крапельно в об'ємі 1–4 мл з кількістю ядровмісних клітин від $0,5$ до $2,5 \times 10^8$ в 1 мл. Життєздатність трансплантата оцінювали за кількістю ядровмісних та мононуклеарних клітин, за вмістом у суспензії прогеніторних клітин CD34 та за здатністю клітин до колонієутворення — вміст колонієутворювальних одиниць гранулоцит-макрофаг (CFU-GM) і колонієутворювальних одиниць гранулоцит, еритроцит, моноцит-макрофаг (CFU-GEMM).

Результати та їх обговорення

Після трансплантації ГКЕПЛ у досліджуваних хворих на 7-му–9-ту добу відбувалося вірогідне зростання кількості еритроцитів

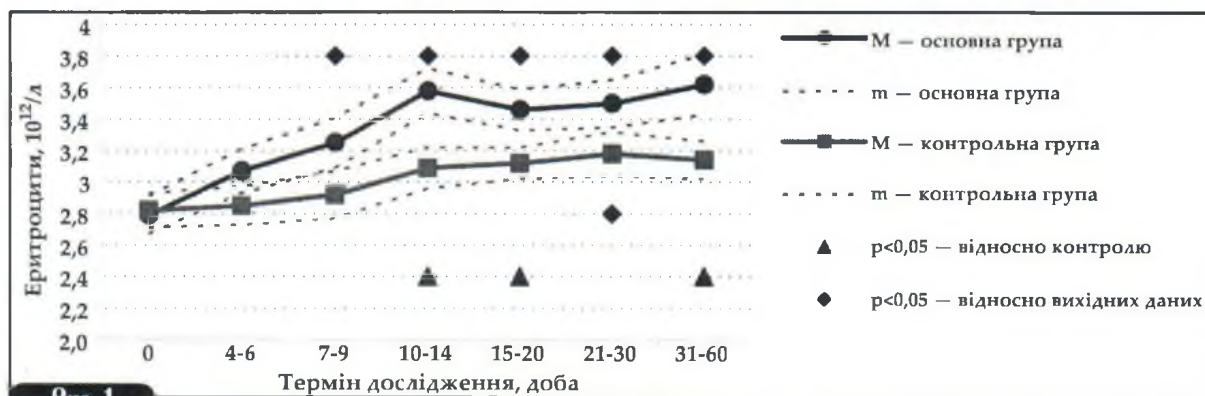


Рис. 1

Динаміка кількості еритроцитів крові після трансплантації ГКЕПЛ у хворих з різними солідними пухлинами, ускладненими анемією, порівняно з контролем

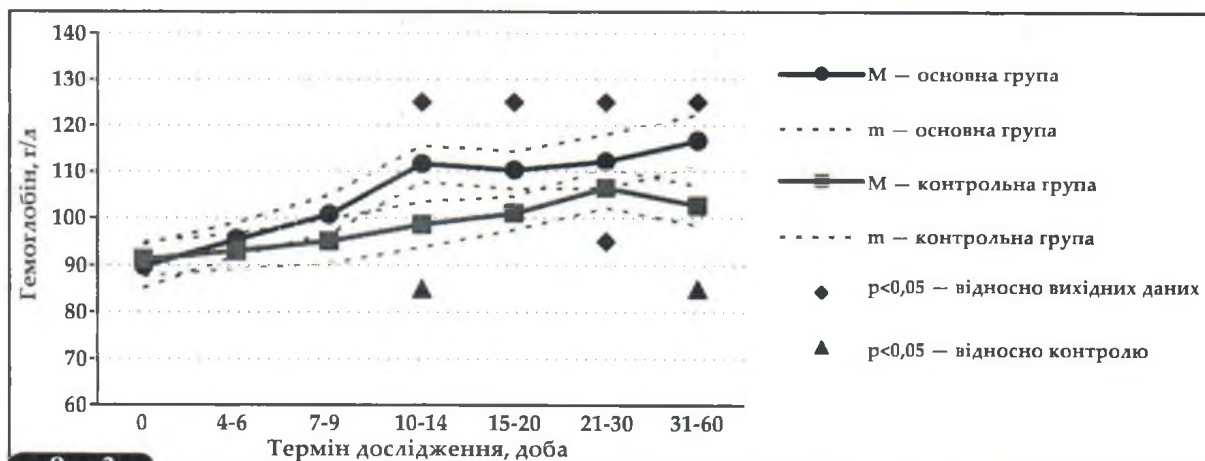


Рис. 2

Динаміка вмісту гемоглобіну після трансплантації ГКЕПЛ у хворих з різними солідними пухлинами, ускладненими анемією, порівняно з контролем

$((3,25 \pm 0,16) \times 10^{12} / \text{л}$ проти $(2,79 \pm 0,12) \times 10^{12} / \text{л}$ до трансплантації, $p < 0,05$) та на 10–14-ту добу — вірогідне підвищення вмісту гемоглобіну ($111,62 \pm 3,92$ г/л проти $89,74 \pm 4,62$ г/л, $p < 0,01$) (рис. 1, 2).

Вірогідно вищі значення кількості еритроцитів та гемоглобіну відносно вихідних даних спостерігалися і в подальші терміни дослідження.

У хворих контрольної групи також відзначалася тенденція до зростання кількості еритроцитів та гемоглобіну з досягненням тимчасового вірогідного їх підвищення порівняно з вихідними даними в період з 21-ї по 30-ту добу дослідження (див. рис. 1, 2).

Порівняльний аналіз динаміки кількості еритроцитів у хворих основної та контрольної груп (див. рис. 1) виявив вірогідно вищі значення даного показника у хворих основної групи в такі терміни: з 10-ї по 14-ту добу, з 15-ї по 20-ту добу та з 31-ї по 60-ту добу ($p < 0,05$). Подібні результати були отримані й під час порівняльного аналізу динаміки рівня гемоглобіну (див. рис. 2), за винятком періоду з 15-ї до 20-ї доби, коли у хворих досліджуваної групи відзначалася лише тенденція до підвищення рівня гемоглобіну відносно контролю ($p < 0,1$).

Аналіз динаміки кількості ретикулоцитів також виявив вірогідне їх зростання із 7–9-ї доби після трансплантації ГКЕПЛ з подальшою стабілізацією отриманого результату.

Загалом позитивний результат при лікуванні анемії трансплантацією ГКЕПЛ було отримано в 93,75% досліджуваних хворих проти 53,80% — у контролі ($p < 0,05$).

У хворих зі схудненням, які становили 64% усіх досліджуваних хворих, при участі їх у дослідженні простежувалися ознаки дефіциту в калоріях (ІБ < 90%) та негативний білковий баланс (зниження рівня сироваткових альбумінів менше 36 г/л та зменшення абсолютної кількості лімфоцитів $< 1,2 \times 10^9 / \text{л}$).

Враховуючи те, що в дану підгрупу увійшли також пацієнти з кахексією (29% усіх досліджуваних хворих), ми вирішили провести окремий аналіз впливу трансплантації ГКЕПЛ на процеси схуднення у хворих без ознак кахексії та у хворих із кахексією.

У хворих зі схудненням без ознак кахексії вже через 1 міс після трансплантації відбувалося вірогідне зростання ІБ як відносно вихідних даних, так і контролю: $83,54 \pm 1,22\%$ проти $78,96 \pm 0,85\%$ — до трансплантації ($p < 0,02$) та $76,78 \pm 0,92\%$ — у контролі ($p < 0,01$) (рис. 3).

Вірогідне підвищення ІБ зберігалось і в подальший термін дослідження, який становив 2 міс після трансплантації.

Аналіз динаміки вмісту сироваткових альбумінів та абсолютної кількості лімфоцитів у даних хворих також виявив тенденцію до їх підвищення через 1 міс після трансплантації з досягненням вірогідно вищих значень порівняно з контролем через 2 міс дослідження.

Водночас у хворих із кахексією після трансплантації ГКЕПЛ вірогідних змін у динаміці досліджуваних показників не відбувалось; відзначалася лише тенденція до підвищення ІБ відносно контролю через 1 та 2 міс дослідження: $70,78 \pm 1,35\%$ та $70,57 \pm 1,33\%$ — відповідно через 1 та 2 міс дослідження проти $67,36 \pm 1,06\%$ та $66,82 \pm 1,04\%$ — у контролі ($p < 0,1$).

У цілому ефект трансплантації ЕКС у загальній групі хворих зі схудненням було отримано в 72,7% випадків проти 22,2% — в контролі ($p < 0,05$).

Оскільки кінцевою метою проведення трансплантації ГКЕПЛ у досліджуваних хворих було забезпечення можливості ініціації їм протипухлинного лікування, ми також провели аналіз і цього результату. Було виявлено, що протягом 2 міс дослідження проведення протипухлинного лікування стало можливим у 88% хворих проти 33% — у контролі ($p < 0,05$).

Висновки

Проведене нами дослідження підтверджує ефективність трансплантації ГКЕПЛ під час лікування анемії та схуднення у хворих із солідними пухлинами, які у зв'язку з даними порушеннями неспроможні були розпочати протипухлинне лікування. Позитивні результати лікування анемії та схуднення шляхом трансплантації ГКЕПЛ забезпечує можливість ініціації цим хворим протипухлинного лікування у 88% випадків проти 33% — у контролі.

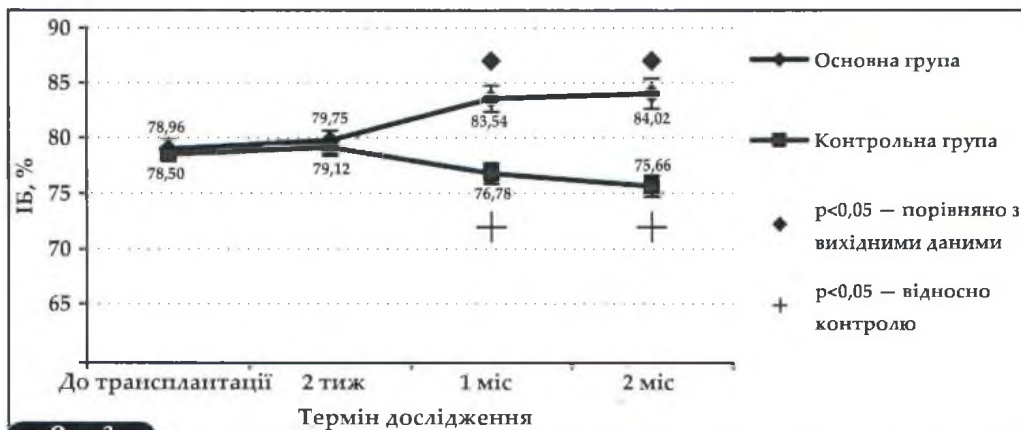


Рис. 3

Динаміка ІБ після трансплантації ГКЕПЛ у хворих зі схудненням

Література

1. Смикодуб О.І., Бушнева В.О., Демчук М.П. та ін. Ведення пацієнтів-реципієнтів ембріональних клітинних суспензій в амбулаторній практиці сімейного лікаря // Матеріали наук.-практ. конф. "Актуальні питання сімейної медицини". – Одеса, 2000. – С. 102–103.
2. Смикодуб О.І., Радзівська Л.В. Проблеми якості життя хворих онкологічного профілю та сучасні можливості їх вирішення // Онкологія, 2001. – Т. 3, №2–3. – С. 220–226.
3. Торубарова Н.А., Дубровина И.В. Гемопозитические клетки фетальной печени // Гематол. и трансфузиол., 1995. – №11. – С. 36–41.
4. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment // J Natl Cancer Inst. – 1999. – Vol. 91. – P. 1616–1634.
5. Smikodoub A.I., Radzievskaya L.V., Snigir N.V. Treatment of Cytostatic Agranulocytosis by Means of Transplantation of Fetal Liver Hemopoietic Cells // Cell Transplantation, 1999. – Vol. 8, №2. – P. 200.

Трансплантация гемопозитических клеток эмбриональной печени человека до проведения противоопухолевого лечения у больных с солидными опухолями, осложненными анемией и похудением

А.В. Радзиевская, Н.В. Снигир, О.И. Смикодуб

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Резюме

В статье подчеркивается важность своевременного проведения оптимальной противоопухолевой терапии у онкологических больных, а также значимость лечения при осложнениях опухолевого процесса, которые могут этому препятствовать. Показан положительный эффект от трансплантаций гемопозитических клеток эмбриональной печени человека (ГК ЭПЧ) при лечении таких осложнений солидных опухолей, как анемия и похудение, что в конечном счете обеспечивает лучшие возможности проведения у таких больных противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: трансплантация, эмбриональная печень, анемия, похудение, солидные опухоли.

Transplantation of hematopoietic cells of the human embryonic liver before performing anti-tumor therapy at patients with solid tumors as anemia and weight loss

A.V. Radzievskaja, N.V. Snigir, O.I. Smikodub

A.A. Bogomolets National medical University, Kyiv

Summary

The article emphasizes the importance of performing optimal anti-tumor therapy at cancer patients, and the need to handle complications appearing as a result of the tumor processes that may present some obstacles. The positive effect of HC HEL transplantation (hematopoietic cells of the human embryonic liver) is shown in treatment of such complications of the solid tumors as anemia and weight loss finally providing for better possibilities of performing anti-tumor treatment at such patients.

Key words: transplantation, embryonic liver, anemia, weight loss, solid tumors.