

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

А. И. Смикодуб, И. В. Архипенко, В. А. Бушнева, М. П. Демчук,
А. В. Новицкая, Л. В. Радзиевская, Н. В. Снигирь

*Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца,
Блок клеточной терапии городской клинической больницы
скорой медицинской помощи, Киев, Украина*

Резюме

Проведено лечение цитостатической миелодепрессии методом трансплантации гемопоэтических клеток эмбриональной печени человека (ГКЭПЧ) 46 больным с солидными опухолями: раком шейки матки (27), раком тела матки (3), раком головки поджелудочной железы (10) и раком толстой кишки (6 человек). Показано положительное влияние трансплантации ГКЭПЧ на гемопоэтические и иммунологические показатели после проведения лучевой или химиотерапии, причем достоверное увеличение основных показателей наблюдается уже через 7–14 дней после трансплантации. Применение данного метода позволяет проводить в полном объеме запланированные курсы противоопухолевого лечения, что обеспечивает лучшие результаты.

Ключевые слова: цитостатическая миелодепрессия, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, эмбриональная печень человека, гемопоэтические клетки.

Вступление

За последние десятилетия методы химиотерапевтического лечения больных с солидными опухолями показали свою высокую эффективность, что позволило добиваться значительного продления ремиссии и жизни таких пациентов. Вместе с тем, существуют серьезные осложнения химиотерапии (ХТ), которые ограничивают ее применение и препятствуют проведение полных курсов лечения. К числу таких осложнений относится цитостатическая миелодепрессия, которая в ряде случаев может даже угрожать жизни пациента. Миелодепрессивный синдром является также частым осложнением и лучевой терапии (ЛТ).

Эмбриональные клеточные суспензии (ЭКС), содержащие гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) эмбриональной печени человека, оказывают иммуномодулирующее, замещающее и протекторное действие на костномозговое кроветворение. Попадая в организм человека, эти клетки размножаются и дифференцируются, замещая клетки крови, утраченные в процессе ХТ, а также оказывают стимулирующее действие на собственное кроветворение благодаря содержанию в суспензиях биологически активных веществ [1,2]. Клинически эти эффекты проявляются улучшением общего состояния больных, уменьшением частоты инфекционных эпизодов, кровоточивости и анемического синдрома. Трансплантация ЭКС, содержащих стволовые клетки, позволяет проводить в полном объеме запланированные курсы ЛТ или ХТ [3–5].

Целью настоящего исследования явилось обобщение имеющегося у нас опыта использования гемопоэтических клеток эмбриональной печени человека (ГКЭПЧ) в комплексном лечении онкологических больных на разных этапах развития патологического процесса.

Объект и методы исследования

Исследовали эффективность введения ГКЭПЧ больным раком шейки матки (РШМ), раком тела матки (РТМ), раком головки поджелудочной железы (РГПЖ) или раком толстой кишки (РТК) (табл. 1), у которых в процессе проведения ХТ или ЛТ развилась цитостатическая миелодепрессия. Во всех фрагментах исследования в основную группу вошли больные, которым в процессе противоопухолевого лечения трансплантировали ГКЭПЧ, в контрольную — пациенты, которым подобную трансплантацию не проводили.

Согласно классификации FIGO стадия ИБ была установлена у 4, IIIA — у 1 и IIIB — у 22 больных РШМ основной группы; в контрольной группе — соответственно у 4, 0 и 26 пациенток.

Таблица 1

Распределение больных в соответствии с диагнозом онкологического заболевания

Диагноз	Количество больных в группе	
	Основная	Контрольная
РШМ	27	30
РТМ	3	0
РГПЖ	10	12
РТК	6	5

Возраст больных — от 31 до 70 лет (средний возраст $52,6 \pm 2,3$ года в основной группе, $49,5 \pm 3,8$ года — в контрольной). У больных РТМ была установлена II, III и IV стадии заболевания (по I случаю). Все пациентки получали комбинированную ЛТ по радикальной программе в два этапа. 1-й этап включал дистанционное облучение в статическом режиме на участки малого таза в СОД 30 Гр на аппарате «Рокус». Перед каждым сеансом облучения проводилась инфузия флуороурацила как радиомодификатора (суммарная доза 3,5–5,0 г), а в некоторых случаях — дополнительно сеанс гипертермии. После перерыва в 7–10 дней начинался 2-й этап ЛТ, который включал в себя внутривенную гамма-терапию на аппарате «АГАТ-ВУ» в СОД 50–70 Гр. В дни, свободные от этой терапии, продолжали дистанционное облучение в ротационном режиме (СОД 55–60 Гр) на латеральные отделы малого таза. Трансплантация ГКЭПЧ проводилась для лечения лучевых реакций кровяной системы (лейкопении и анемии) после первого этапа облучения. Количество лейкоцитов до трансплантации составляло $2,94 \pm 0,23 \times 10^9 / л$.

В основную и контрольную группы больных РГПЖ вошли пациенты, у которых основное заболевание было осложнено механической желтухой и которым была проведена операция билиодигестивного шунтирования с целью устранения холестаза. Диагноз рака РГПЖ верифицирован гистологически: у всех больных опухоль являлась аденокарциномой. III стадия РГПЖ определялась в 68, IV стадия — в 32 случаев. Средний возраст пациентов составил $65,1 \pm 3,3$ года (70 % больных — 60 лет и старше). После паллиативного хирургического лечения (через 9–17 сут) все пациенты получали базисную ХТ: флуороурацил (внутривенно по 15 мг / кг массы тела до суммарной дозы на курс 4 г) и доксорубин (внутривенно по 50 мг / м² в 1-й день каждого курса ХТ). Больным основной группы через 8–14 сут была проведена трансплантация ГКЭПЧ, показанием к которой было снижение количества лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9 / л$, эритроцитов — менее $3,0 \times 10^{12} / л$, тромбоцитов — менее $180 \times 10^9 / л$.

Больным РТК (средний возраст $48,3 \pm 4,8$ года в основной и $51,3 \pm 5,1$ в контрольной группе) была проведена колэктомия с последующей адьювантной ХТ флуороурацилом (курсами по 5 дней с постепенным уменьшением дозы в режиме 750–600–450–300–150 мг / кг). Курсы повторялись каждые 28 дней. Количество лейкоцитов в периферической крови до начала ХТ — $5,77 \pm 0,69 \times 10^9 / л$ в основной группе и $5,42 \pm 0,54 \times 10^9 / л$ — в контрольной, на момент начала исследования (8–17 сут после 1-го курса ХТ) — $2,41 \pm 0,42 \times 10^9 / л$ и $2,6 \pm 0,57 \times 10^9 / л$ соответственно.

До трансплантации ГКЭПЧ и после нее (в сроках, указанных в протоколе трансплантации) оценивался субъективный и объективный статус

больных (частота и выраженность инфекционных осложнений, геморрагического синдрома, проявлений поражения желудочно-кишечного тракта), изменение лабораторных показателей. Комплекс лабораторных исследований включал общеклинические анализы, определение эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин по методу Клейнгауера и Бетке и исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+) методом лазерной проточной цитофлуориметрии на цитофлуориметре «Facstar Plus» (Becton Dickinson, США), оснащенный компьютером «HP-310», с помощью лазера «Инова-90» 200 мВт. Обработка данных проводилась по программе «Facstar Plus». Статистический анализ проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Как указано выше, ГКЭПЧ были введены 27 больным на РШМ и 3 больным с РТМ в процессе ЛТ с целью лечения гематологических нарушений (лейкопении и /или анемии). Было осуществлено 35 трансплантаций ГКЭПЧ. 5 женщинам они проводились повторно. На момент трансплантации ГКЭПЧ у всех больных наблюдались общие лучевые реакции: снижение аппетита, тошнота, общая слабость, нарушения сна, лейкопения (22 больных), анемия (14 больных). В 1-е сутки после трансплантации у 17 пациенток (56,7 %) наблюдали синдром раннего посттрансплантационного улучшения, который проявлялся улучшением настроения, сна, аппетита, уменьшением слабости и депрессии [3]. На протяжении 1-й нед после введения ГКЭПЧ существенных изменений показателей периферической крови у большинства больных не отмечалось. В дальнейшем, начиная с 7 суток, количество нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов увеличились, причем нейтрофилы и моноциты сохраняли эту тенденцию и в последующие сроки. Количество эритроцитов и концентрация гемоглобина начали увеличиваться через две нед после трансплантации ГКЭПЧ, увеличение числа эритроцитов было достоверным (табл. 2). На протяжении 1 мес после трансплантации в периферической крови определялись эритроциты, содержащие фетальный гемоглобин. Положительный гематологический эффект отмечался у 82 % пациенток с исходной лучевой лейкопенией. В контрольной группе достоверных положительных изменений количества лейкоцитов на протяжении второго этапа облучения не зарегистрировано (табл. 2, 3). У всех исследуемых больных после или в конце первого этапа ЛТ в сравнении с физиологическими показателями (данные полученные при обследовании 20 доноров — женщин) достоверно уменьшились абсолютные количества лимфоцитов, в том числе CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, и CD19+ лимфоцитов (табл. 4). На 10–14-е сут после трансплантации ГКЭПЧ количе-

Таблица 2

Динамика гематологических показателей у онкогинекологических больных после трансплантации ГКЭПЧ

Показатель	До трансплантации ГКЭПЧ	После трансплантации, сут				
		3	7	11	15	30
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,42 \pm 0,12$	$3,46 \pm 0,13$	$3,54 \pm 0,12$	$3,55 \pm 0,13$	$3,89 \pm 0,15^*$	$3,86 \pm 0,18^*$
Гемоглобин, г/л	$107,8 \pm 3,93$	$108,5 \pm 4,05$	$109,5 \pm 3,86$	$109,7 \pm 3,87$	$114,8 \pm 4,11$	$114,9 \pm 3,28$
Лейкоциты, $10^9/л$	$2,49 \pm 0,11$	$2,82 \pm 0,30$	$3,34 \pm 0,32$	$3,26 \pm 0,33^*$	$3,50 \pm 0,24^{***}$	$3,40 \pm 0,20^{***}$
Нейтрофилы, $10^9/л$	$1,46 \pm 0,09$	$1,57 \pm 0,21$	$2,01 \pm 0,25^*$	$2,03 \pm 0,20^{**}$	$2,17 \pm 0,15^{***}$	$2,31 \pm 0,16^{**}$
Моноциты, $10^9/л$	$0,20 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,03^{**}$	$0,32 \pm 0,06$	$0,27 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,03^*$
Лимфоциты, $10^9/л$	$0,49 \pm 0,05$	$0,63 \pm 0,14$	$0,75 \pm 0,12^*$	$0,62 \pm 0,07^*$	$0,68 \pm 0,07^*$	$0,54 \pm 0,06$

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями.

Таблица 3

Содержание лимфоцитов в периферической крови больных РШМ после трансплантации ГКЭПЧ

Показатель	Больные РШМ			
	Доноры	До введения ГКЭПЧ	После введения ГКЭПЧ (2 нед)	после КЛТ
Лимфоциты, $10^9/л$	$2,06 \pm 0,21$	$0,54 \pm 0,06$	$0,65 \pm 0,09$	$0,55 \pm 0,05$
CD19+, $10^9/л$	$0,21 \pm 0,08^*$	$0,05 \pm 0,01^*$	$0,06 \pm 0,01^*$	$0,06 \pm 0,01^*$
CD3+, $10^9/л$	$1,34 \pm 0,02^{**}$	$0,22 \pm 0,04^{**}$	$0,27 \pm 0,05^{**}$	$0,20 \pm 0,03^{**}$
CD4+, $10^9/л$	$0,86 \pm 0,01^{**}$	$0,14 \pm 0,03^{**}$	$0,17 \pm 0,02^{**}$	$0,13 \pm 0,02^{**}$
CD8+, $10^9/л$	$0,52 \pm 0,01^{**}$	$0,08 \pm 0,01^{**}$	$0,10 \pm 0,01^{**}$	$0,07 \pm 0,01^{**}$
CD16+, $10^9/л$	$0,39 \pm 0,01^{**}$	$0,07 \pm 0,02^{**}$	$0,10 \pm 0,02^{**}$	$0,12 \pm 0,02^{**/**}$
CD4+/CD8+ (ед)	$1,63 \pm 0,04$	$1,79 \pm 0,08$	$1,70 \pm 0,01$	$1,91 \pm 0,20$

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$, по сравнению с показателями здоровых людей, *** — $p < 0,1$ по сравнению с уровнем до трансплантации.

ство CD19+-лимфоцитов увеличилось на 22 %, CD3+ — на 20 %, CD4+ — на 18 %, CD8+ — на 23 %, CD16+ — на 45 % ($p > 0,05$). После завершения ЛТ общее количество лимфоцитов, содержание CD3+, CD4+, CD8+, CD19-лимфоцитов соответствовало передтрансплантационному уровню, содержание CD16+- лимфоцитов увеличилось на $71,4 \pm 28,6$ % ($p < 0,1$); в контрольной группе отмечалась тенденция к дальнейшему снижению общего количества лимфоцитов (после окончания ЛТ — $0,45 \pm 0,05 \times 10^9/л$). За два года наблюдения зарегистрировано достоверно меньшее количество рецидивов в группе больных с трансплантацией ГКЭПЧ (10 % против 23 % в контрольной группе), и увеличение длительности безрецидивного периода на 6 мес, что, очевидно, связано с лучшим соблюдением запланированных режимов облучения вследствие улучшения гематологических показателей.

У больных РГПЖ. перед операцией наблюдали достоверное снижение по сравнению с физиологическим уровнем ($p < 0,05$) количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, общего числа лимфоцитов, включая Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD4+) Т-супрессоры (CD8+), НК-клетки (CD16+) (табл. 4). В процессе проведения послеоперационной ХТ и в контрольной, и в основной группах показатели периферической крови снизились в пределах от 10 % до 40 %. Продолжение курсов ХТ стало невозможным ввиду явлений цитостатической миелодепрессии. Пациентам контрольной группы курсы ХТ более не проводились (наблюдения 1993–2001 г.). 10 больным основной группы была проведена трансплантация ГКЭПЧ, после которой стало возможным проведение повторных курсов ХТ от 2 до 4 (наблюдения 1998–2001 г.). Через 2–6 нед после трансплантации у пациентов основ-

ной группы количество лейкоцитов возросло на 63 %, эритроцитов — на 18 %, тромбоцитов — на 13 %; общее количество лимфоцитов — на 77 %, CD3+ — на 69 %, CD4+ — уменьшилось на 5 %, CD8+ возросло на 67 %, CD19+ — на 33 %, CD16+ — в 5,4 раза по сравнению с аналогичными показателями у пациентов контрольной группы. Через 10–14 нед, несмотря на проведение последующего курса ХТ, у больных основной группы исследуемые показатели оказались выше, чем в контрольной группе: лейкоцитов было больше на 29 %, эритроцитов — на 20 %, тромбоцитов — на 5 %, лимфоцитов — на 25 %, CD3+ — на 25 %, CD8+ — на 21 %, CD19+ — на 28 %; CD16+ — в 4 раза; количество CD4+, напротив, снизилось на 40 %. Через 24–28 нед достаточно высокие показатели красной и белой крови, тромбоцитов и популяционного состава лимфоцитов сохранялись, что позволило провести 3-й курс ХТ. Продолжительность жизни пациентов контрольной группы составила $6,9 \pm 0,52$ мес, поэтому в срок 34–40 нед после трансплантации оценивали показатели только у больных основной группы. У них вновь наблюдали лейкопению, анемию средней степени тяжести, тромбоцитопению, лимфопению, снижение содержания CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+ (табл. 4). Продолжительность жизни пациентов основной группы составила $10,1 \pm 0,56$ мес ($p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой).

Проведение ХТ больным РТК сопровождалось достоверным снижением количества лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови и развитием тенденции к снижению числа эритроцитов и тромбоцитов. Больные РТК (основная группа) перенесли трансплантацию ГКЭПЧ удовлетворительно, синдром раннего посттрансплантационного улучшения отмечен у 66,7 %

Динамика показателей периферической крови у больных РГПЖ (основная группа)

Показатель	Срок обследования						
	Перед операцией (n = 10)	Перед ХТ (n = 10)	Перед трансплантацией (n = 10)	После трансплантации, нед			
				2-6 (n = 10)	10-14 (n = 10)	24-28 (n = 9)	34-40 (n = 8)
Эритроциты, $10^{12}/л$	2,42 ± 0,19	2,57 ± 0,28	2,31 ± 0,25	3,12 ± 0,48	2,91 ± 0,26	2,95 ± 0,10 ²	2,85 ± 0,31
Гемоглобин г/л	121,0 ± 10,89	104,0 ± 8,32	96,0 ± 5,76	104,0 ± 9,36	109,0 ± 15,26	118,0 ± 6,70	108,0 ± 12,96
Регулоциты %	0,24 ± 0,02	0,53 ± 0,04	0,91 ± 0,06	3,72 ± 0,26 ^{1, 2}	1,73 ± 0,12 ^{1, 2}	1,04 ± 0,07 ²	0,78 ± 0,06
Тромбоциты, $10^9/л$	151 ± 13,6	148 ± 11,8	118 ± 13,0	129 ± 7,7	155 ± 17,1	162 ± 13,0	124 ± 8,7
Лейкоциты, $10^9/л$	3,82 ± 0,31	3,97 ± 0,36	2,66 ± 0,16	4,27 ± 0,51 ^{1, 2}	3,91 ± 0,24 ^{1, 2}	3,56 ± 0,39	3,09 ± 0,49
Лимфоциты, $10^9/л$ (общее количество)	1,30 ± 0,10	1,27 ± 0,22	0,98 ± 0,08	1,62 ± 0,20 ^{1, 2}	1,45 ± 0,13 ¹	1,35 ± 0,11 ¹	1,08 ± 0,12
CD3+, $10^9/л$	0,75 ± 0,06	0,81 ± 0,07	0,46 ± 0,03	0,99 ± 0,11 ^{1, 2}	0,87 ± 0,10 ^{1, 2}	0,81 ± 0,07 ^{1, 2}	0,65 ± 0,1
CD4+, $10^9/л$	0,49 ± 0,04	0,46 ± 0,04	0,20 ± 0,01	0,56 ± 0,08 ¹	0,38 ± 0,03 ¹	0,36 ± 0,03 ¹	0,35 ± 0,04
CD8+, $10^9/л$	0,16 ± 0,03	0,14 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,24 ± 0,01 ^{1, 2}	0,19 ± 0,01 ^{1, 2}	0,20 ± 0,02 ^{1, 2}	0,12 ± 0,01
CD4+/CD8+, ед	3,01 ± 0,24	2,41 ± 0,22	1,75 ± 0,14	3,39 ± 0,20 ^{1, 2}	1,91 ± 0,12 ²	1,75 ± 0,14	2,76 ± 0,22
CD19+, $10^9/л$	0,16 ± 0,01	0,15 ± 0,03	0,17 ± 0,01	0,20 ± 0,01 ^{1, 2}	0,24 ± 0,01 ^{1, 2}	0,19 ± 0,01	0,15 ± 0,02
CD16+, $10^9/л$	0,11 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,05 ± 0,01 ²	0,11 ± 0,04	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01

Примечание: ¹ — $p < 0,05$ по сравнению с уровнем перед началом трансплантации; ² — $p < 0,05$ по сравнению с показателями у пациентов контрольной группы.

больных. На 4–8 сут после начала исследования в этой группе отмечалось повышение количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов. Показатели в контрольной группе были ниже: лейкоцитов — на 35,7 %, нейтрофилов — на 47,0 %, тромбоцитов — на 12,7 %. Через 9–20 сут положительный эффект клеточной терапии возрос: общее количество лейкоцитов стало выше в сравнении с исходным показателем на 58,1 %, нейтрофилов на 219,3 %, эритроцитов — на 75 %, тромбоцитов — на 68,8 %. В контрольной группе соответствующие показатели были ниже: среднее количество лейкоцитов — на 41,2 %, нейтрофилов — на 46,2 % эритроцитов — на 19,7 %, тромбоцитов — на 14,4 %. Перед началом 2-го курса ХТ, (20–28 дн после трансплантации), показатели периферической крови больных основной группы оставались стабильными. Общее количество лейкоцитов в среднем увеличилось по сравнению с предыдущим сроком исследования в обеих группах, но в контрольной оставалось достоверно ниже, чем в основной. Среднее количество нейтрофилов у больных основной группы почти достигло уровня до начала ХТ, в то время, как в контрольной группе этот показатель составлял $1,28 \pm 0,30$ (меньше уровня до начала ХТ на 41,0 %, $p < 0,05$). Количества эритроцитов и тромбоцитов значительно не изменялись, но в исследуемой группе в среднем оставались достоверно более высокими, чем в контрольной, (на 27,2 % и 24,1 % соответственно). Через 3 мес общее количество лейкоцитов незначительно возросло в обеих группах, но в контрольной оставалось меньше чем в основной на 45,1 % ($p < 0,05$). Количество нейтрофилов и тромбоцитов уменьшились в обеих группах, но оставалось больше в основной группе (табл. 5). Показатели иммунограммы до начала проведения ХТ у пациентов как основной, так и контрольной группы, были

снижены по сравнению с нормативными данными на 10–20 %, однако, достоверно меньшими были только количества лимфоцитов CD4+ и CD19+. К моменту начала исследования (через 5–9 сут после окончания) 1-ого курса ХТ, мы наблюдали достоверное снижение по сравнению с уровнем до начала ХТ всех показателей в обеих группах. Изменения через 1 мес после трансплантации (в контрольной группе — от момента иммунограммы начала исследования) были следующими: снижение общего количества лимфоцитов по сравнению с уровнем до ХТ в основной и контрольной группе составило 23,2 % ($p > 0,05$) против 45,9 % ($p < 0,05$), CD3+ — 21,2 % ($p > 0,05$) против 49,5 % ($p < 0,05$), CD4+ — 29,9 % ($p < 0,05$) против 66,2 % ($p < 0,05$), CD8+ — 48,7 % ($p < 0,05$) против 65,9 % ($p < 0,05$); иммунорегуляторный коэффициент увеличился на 2,5 % и 36,7 %. Количество CD19+ было снижено соответственно на 17,0 % против 64,6 % ($p < 0,05$), CD16+ — на 32,0 % ($p < 0,05$) против 75,9 % ($p < 0,05$). Абсолютные количества CD3+, CD4+, CD19+ и CD16+-лимфоцитов были достоверно более высокими в основной группе по сравнению с контрольной. На протяжении последующих 2 мес перечисленные показатели в основной группе сохранялись на достигнутом уровне или несколько снижались (CD3+- и CD19+-лимфоцитов соответственно на 5,2 % и 14,1 %). В контрольной группе была выражена тенденция к дальнейшему снижению всех показателей иммунограммы.

Выводы

1. Проведение трансплантации ГКЭПЧ больным с солидными опухолями позволяет частично или полностью восстанавливать гемопозитические и иммунологические показатели после проведения ЛТ при ХТ. Достоверное увеличение основных показателей наблюдается уже через 7–14 суток после трансплантации.

Динамика показателів периферическої крові в процесі лічення боліхних РТК

Показатель	Срок обстеження боліхних					
	До начала ХТ	До начала исследования	4–8 сут	9–20 сут	20–28 сут	3 мес
Лейкоциты, $10^9/л$	$5,47 \pm 0,42$	$2,76 \pm 0,31^3$	$2,32 \pm 0,37^3$	$2,12 \pm 0,23^3$	$2,41 \pm 0,18^3$	$2,64 \pm 0,24^3$
	$5,77 \pm 0,62$	$2,67 \pm 0,57^3$	$3,61 \pm 0,44^3$	$4,22 \pm 0,87$	$4,73 \pm 0,61^{4,5}$	$4,81 \pm 0,53^{4,5}$
Нейтрофилы, $10^9/л$	$2,17 \pm 0,12$	$0,41 \pm 0,04^1$	$0,69 \pm 0,09^3$	$0,78 \pm 0,21^3$	$1,28 \pm 0,27^{3,5}$	$1,14 \pm 0,16^{3,5}$
	$2,04 \pm 0,33$	$0,57 \pm 0,08^3$	$1,17 \pm 0,09^{3,4,5}$	$1,82 \pm 0,33^{4,5}$	$2,03 \pm 0,14^{4,5}$	$1,81 \pm 0,12^{4,5}$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,31 \pm 0,42$	$2,66 \pm 0,31$	$2,32 \pm 0,37$	$2,12 \pm 0,23$	$2,41 \pm 0,18$	$2,04 \pm 0,24$
	$3,12 \pm 0,67$	$2,81 \pm 0,38$	$3,17 \pm 0,41$	$3,36 \pm 0,19^4$	$3,31 \pm 0,22^4$	$3,22 \pm 0,32$
Тромбоциты $10^9/л$	$207,1 \pm 47,8$	$117,0 \pm 24,8$	$159,1 \pm 37,2$	$178,7 \pm 31,5$	$161,3 \pm 18,7$	$116,9 \pm 16,4$
	$228,4 \pm 56,2$	$123,4 \pm 33,9$	$182,2 \pm 27,9$	$208,3 \pm 51,7$	$212,6 \pm 30,8$	$194,2 \pm 17,1^4$

Примечание: ¹ – первое значение – показатель контрольной, второе – основной группы. ² – в основной группе – перед трансплантацией ГКЭПЧ. ³ – $p < 0,05$ в сравнении с показателем до начала ХТ. ⁴ – $p < 0,05$ в сравнении с показателем контрольной группы. ⁵ – $p < 0,05$ в сравнении с показателем до начала исследования (до трансплантации ГКЭПЧ).

2. Применение данного метода снижают риск развития угрожающих жизни осложнений, позволяет проводить в полном объеме запланированные курсы ЛТ или ХТ, и обеспечивает таким образом лучшие результаты лечения.

3. Полученные результаты лечения цитостатичной миелодепрессии с помощью транспланта-

ции ГКЭПЧ позволяет рекомендовать этот метод для более широкого использования в клинической практике в случаях недостаточной эффективности традиционного лечения тяжелой цитостатической болезни, высоком риске возникновения опасных для жизни осложнений или стойкого угнетения кроветворения цитостатического генеза.

Литература

1. Peggs K.S. Reconstitution of adaptive and innate immunity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans (Review) // *Cytotherapy*. – 2006. – 8, № 5. – P. 427–436.
2. Stem Cell Therapy for Autoimmune Disease / edited by Burt Richard K., Marmont Alberto M. – Landes Bioscience (U.S. A.), 2004. – 489 p.
3. Smikodoub A.I., Radzievskaya L.V., Snigir N.V. Treatment of cytostatic agranulocytosis by means of transplantation of fetal liver hemopoietic cells // *Cell Transplant.* – 1999. – 8, N 2. – P. 200.
4. Smikodub A.I. Применение гемопоэтических клеток эмбриональной печени человека при лечении больных раком головки поджелудочной железы, осложненным механической желтухой // *Вісник морської медицини*. – 2001. – № 2. – С. 315–324.
5. Радзівєвська Л.В., Снігір Н.В., Смікодуб О.І. Трансплантація гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини до проведення протипухлинного лікування у хворих із солідними пухлинами, ускладненими анемією та схудненням // *Трансплантологія*. – 2004. – 7, № 3. – С. 337–340.

Резюме

Проведено лікування цитостатичної міелодепресії методом трансплантації гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини (ГКЕПЛ) 46 хворим на солідні пухлини: рак шийки матки (27), рак тіла матки (3), рак головки підшлункової залози (10) та рак товстої кишки (6 чоловік). Показано позитивний вплив трансплантації ГКЕПЛ на гемопоетичні та імунологічні показники після проведення променевої чи хіміотерапії, вірогідне збільшення основних показників спостерігалось вже через 7–14 днів після трансплантації. Застосування даного методу дозволяє проводити в повному обсязі заплановані курси протипухлинного лікування, що забезпечує кращі результати.

Summary

Forty six patients with solid tumors (including: 27 with cervical carcinoma, 3 with uterine carcinoma, 10 with carcinoma of the head of the pancreas, and 6 with colon cancer) were treated for cytostatic myelodepression by way of transplantation of hematopoietic cells from human embryonic liver (HCHL). HCHL transplantation was shown to effect favorably the hematopoietic and immunological indices after radiation therapy and chemotherapy; notably, major indices were found to increase significantly as early as days 7 to 14 after transplantation. This method makes it possible to carry out in full size the scheduled courses of anti-tumor treatment and thereby improve the results of the latter.