

Галина Николаевна Зубрихина¹, Валентина Николаевна Блиндарь²,
Ирина Ивановна Матвеева³, Татьяна Захаровна Чернявская⁴,
Капитолина Николаевна Мелкова⁵

ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕМОПОЭЗА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

¹ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, клинко-диагностическая лаборатория централизованного клинко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24).

² Д. б. н. ведущий научный сотрудник, клинко-диагностическая лаборатория централизованного клинко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24).

³ Д. м. н., заведующая, клинко-диагностическая лаборатория централизованного клинко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24).

⁴ Врач, отделение реанимации и интенсивной терапии № 3 (отделение трансплантации костного мозга и интенсивной химиотерапии) РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁵ К. м. н., заведующая, отделение реанимации и интенсивной терапии № 3 (отделение трансплантации костного мозга, интенсивной химиотерапии) РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе д. 24,
клинко-диагностическая лаборатория централизованного клинко-лабораторного отдела
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,
Зубрихина Галина Николаевна; e-mail: zubrikhina@yandex.ru

Изучены показатели периферической крови у 34 больных (276 исследований) на разных этапах после высокодозной полихимиотерапии и аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток. У большинства больных было резистентное течение заболевания. Изучали анализы крови по 26 параметрам, включая число ретикулоцитов, ретикулоцитарные и тромбоцитарные индексы. Определяли содержание ферритина, растворимых рецепторов трансферрина, уровень эндогенного эритропоэтина иммуноферментным методом. У большинства больных до высокодозной полихимиотерапии выявлена анемия, которая характеризовалась как анемия хронических заболеваний с высоким или нормальным уровнем ферритина и неадекватной степени анемии продукцией эритропоэтина. Показана высокая информативность определения молодых форм тромбоцитов, ретикулоцитов и их индексов для оценки начала восстановления гемопоэза.

Ключевые слова: гемобластозы, высокодозная полихимиотерапия, показатели крови.

Список сокращений

ЕРО	эндогенный эритропоэтин
Ferr	ферритин
HCT	гематокрит
HGB	гемоглобин
IFR	число незрелых ретикулоцитов (MFR + HFR)
IPF	число незрелых (молодых) тромбоцитов (immature platelet fraction)
MCN	среднее содержание HGB в эритроците
MCV	средний объем эритроцита
MPV	средний объем тромбоцита
PLT	тромбоциты

RBC	эритроциты
RET-He	концентрация HGB в ретикулоците
Rtl	ретикулоциты
Rtlaбс	абсолютное число ретикулоцитов
sRTF	растворимые рецепторы трансферрина
WBC	лейкоциты

Ретикулоцитарные индексы:

LFR	мелкие формы (зрелые Rtl; low fraction of reticulocytes)
MFR	средние формы (medium fraction of reticulocytes)

HFR	крупные (молодые Rtl; high fraction of reticulocytes)
IFR	число незрелых Rtl (HFR + MFR; immature fraction of reticulocytes)
ВХТ	высокодозная полихимиотерапия
ИФА	иммуноферментный анализ
ЛХ	лимфома Ходжкина
ММ	множественная миелома
НХЛ	неходжкинская лимфома
ТКМ	трансплантация костного мозга

Лечение онкологического больного остается сложной проблемой. В последние годы при прогностически неблагоприятном течении болезни в целях преодоления резистентности злокачественных клеток к стандартным дозам применяется ВХТ с трансплантацией аутологичного гемопоэтического материала из костного мозга и периферической крови [1; 2]. В связи с этим актуальным в клинической практике является внедрение в лабораторную диагностику показателей, отражающих функциональное состояние гемопоэза, что может способствовать пониманию процессов, происходящих в организме не только при опухолевом росте, но и при противоопухолевых воздействиях.

Целью настоящего исследования было изучение лабораторных показателей периферической крови на разных этапах ВХТ после аутотрансплантации стволовых гемопоэтических клеток для выявления прогностических критериев восстановления гемопоэза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ лабораторных показателей 34 больных (табл. 1), лечившихся в ОТКМ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Всего было 14 мужчин и 20 женщин, средний возраст $33,6 \pm 1,1$ года (17—70 лет). У большинства пациентов констатированы резистентное течение заболевания или прогностически неблагоприятные рецидивы. До поступления в ОТКМ эти больные получали многочисленные курсы химиотерапии.

Степень угнетения кроветворения и его восстановление анализировали и во всей группе больных в целом, и в зависимости от нозологической формы заболевания.

После ВХТ 34 больным выполняли аутоТКМ криоконсервированными с диметилсульфоксидом (ДМСО) клетками костного мозга, или сочетанную трансплантацию аутологичного криоконсервированного с ДМСО костного мозга с клетками — предшественниками гемопоэза (ГСК) из периферической крови, или только ГСК в день 0 (день трансплантации костного мозга и периферических ГСК). Сбор клеток для аутологичной трансплантации осуществляли в сроки от 1 до 9 мес до аутоТКМ. Режим кондиционирования у больных ЛХ и НХЛ осуществляли с помощью курса химиотерапии по схеме ВЕАМ (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), у 2 больных НХЛ этот курс дополняли ритуксимабом. Больным ММ кондиционирование проводили мелфаланом (200 мг/м²).

Кровь больных исследовали по 26 показателям на гематологическом анализаторе «Sysmex XE-2100-1» (РОШ, Москва). Определяли число RBC и содержание в них HGB, HCT, а также расчетные показатели: MCV, MCH, среднюю концентрацию HGB в эритроците, кривую распределения RBC по объему, число Rtl в процентах и Rtlabc, ретикулоцитарные индексы, характеризующие степень зрелости Rtl: LFR, MFR, HFR и IFR, RET-He. Определяли число PLT и тромбоцитарные индексы: MPV и IPF. Исследовали содержание Ferr с помощью наборов фирмы «Orgentec Diagnostika GmbH» (Германия), sRTF фирмы «BioVendor» (Греция) и EPO фирмы «Biomerica» (США) методом иммуноферментного анализа. Всем больным ставили прямую пробу Кумбса на основе гелевых технологий (прямой антиглобулиновый тест), исследовали показатели свободного гемоглобина в плазме крови гемиглобинцианидным методом на спектрофотометре «Multiskan Spectrum» («Thermo Labsystem», Финляндия), подсчитывали лейкоцитарную формулу и оценивали морфологию эритроцитов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала ВХТ с ТКМ у всех больных ЛХ и НХЛ выявлена анемия в основном легкой степени: уровень HGB $96,3 \pm 4,5$ г/л с диапазоном показателей 95—104 г/л, медиана (Me) 96,5 г/л. У 3 больных анемия была умеренной (80—91 г/л). У больных ММ анемия отмечена только у одного больного (96 г/л), у остальных 9 содержание HGB было в пределах нормы (139—149 г/л).

Анемия у большинства больных носила нормоцитарный нормохромный характер: MCV и MCH были в пределах нормы (MCV 80—100 фл, MCH 27—31 пг). Уровень Ferr у больных с анемией был высоким ($240,0 \pm 110,1$ нг/мл, Me 225 нг/мл), показатели варьировали в пределах 40,0—1300 нг/мл. У больных без анемии уровень Ferr также оказался высоким ($312,0 \pm 119,0$ нг/мл) с колебаниями 78,0—1900,0 нг/мл. В норме содержание Ferr составляет у мужчин 34—310 нг/мл, у женщин — 22—112 нг/мл. Содержание sRTF было в норме (0,9—2,8 мкг/мл) или несколько сниженным (0,5—0,7 мкг/мл). В среднем в группе содержание sRTF составило $0,85 \pm 0,24$ мкг/мл. Анемия в данной группе больных по лабораторным показателям была расценена как АХЗ [3]. У 2 больных ЛХ анемию можно было охарактеризовать как железодефицитный эритропоэз. Анемия была микроцитарная гипохромная

Таблица 1
Характеристика больных

Нозологическая форма	Число больных	Число исследований	Возраст, годы	
			X ± m	диапазон
ЛХ	15	112	$27,4 \pm 1,2$	17—49
НХЛ	9	59	$36,0 \pm 5,3$	18—70
ММ	10	105	$45,0 \pm 1,0$	32—51
Всего	34	276	$33,6 \pm 1,1$	17—70

(MCV 73,5 и 76,4 фл; MCH 24,4 и 25,4 пг) с высоким содержанием sRTF (3,88 и 5,20 мкг/мл) и относительно сохранной концентрацией Ferr (54 и 74 нг/мл). Показатель RET-He был также низким и составил соответственно 23,2 и 24,0 пг при норме 28,9—35,0 пг.

У больных с ММ без анемии содержание Ferr в среднем составило $261,4 \pm 76,9$ нг/мл. У 3 больных он не превышал 50 нг/мл (30—45 нг/мл), у остальных 6 уровень Ferr оказался выше 200 нг/мл (210—500 нг/мл). В среднем во всей группе больных до ТКМ уровень Ferr был равен $138,0 \pm 36,5$ нг/мл. Уровень ЕРО у большинства больных с анемией не соответствовал степени гипоксии (табл. 2). Лишь у 2 из них уровень ЕРО был выше 150 мЕ/мл (460 и 820 мЕ/мл). В среднем во всей группе больных до ТКМ уровень ЕРО составил $117,0 \pm 33,8$ мЕ/мл (3,6—820 мЕ/мл), Me 27 мЕ/мл. У больных ММ без анемии уровень ЕРО был до начала ТКМ в пределах нормы и составил $41,7 \pm 9,2$ мЕ/мл (8—156 мЕ/мл), Me 23 мЕ/мл.

Число WBC у большинства обследованных больных до начала ТКМ было в пределах нормы $[(4,0—9,3) \times 10^9 \text{ л}^{-1}]$. У 3 больных оно было несколько сниженным $[(3,4—3,9) \pm 10^9 \text{ л}^{-1}]$. В среднем в группе число WBC составило $(5,75 \pm 1,2) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, Me $5,58 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. Число PLT также было в пределах нормы и составило $(242,0 \pm 19,3) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, средний объем MPV — $8,6 \pm 0,3$ фл, IPF — $3,02 \pm 1,89\%$ с колебаниями от 0,7 до 7,3%. Число Rtl было нормальным: Rtl% $1,8 \pm 0,01\%$, Rtlabc $83,3 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. Основную массу Rtl, как и в норме, составляли зрелые формы (LFR 90,5%). RET-He была равна $31,9 \pm 0,2$ пг.

Прямая проба Кумбса была отрицательной, а уровень свободного гемоглобина в плазме крови не превышал нормы как до, так и в процессе терапии.

Таким образом, на момент проведения ТКМ у 25 (73,5%) больных отмечалась легкая и умеренная анемия с высокой, реже нормальной, концентрацией Ferr, нормальным или низким содержанием sRTF (у 23 больных). По лабораторным показателям анемию можно было расценить как АХЗ. У большинства больных отмечен низкий уровень ЕРО, не соответствующий степени анемии.

Характерной особенностью миелосупрессивного воздействия ВХТ во всех исследуемых группах больных была цитопения, которая чаще выявлялась на 4—6-е сутки после трансплантации аутологичного костного мозга или ГСК (день 0) и продолжалась от 10 до 27 дней, в среднем 11 дней, Me 9,5 дня. У 6 больных агранулоцитоз выявился с 1—2-го дня после ТКМ. Число WBC у больных ЛХ и НХЛ с 4-го по 10-й день после ТКМ колебалось от $0,01$ до $3,05 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, в среднем $(0,44 \pm 0,18) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, Me $0,12 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. В последующем (начиная с 11-х суток) отмечалось постепенное восстановление числа WBC. К 15—17-м суткам в группе больных ЛХ и НХЛ число WBC составило $(2,0 \pm 0,20) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ $[(0,07—6,75) \times 10^9 \text{ л}^{-1}]$, Me $1,58 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. У больных ММ число WBC восстанавливалось быстрее: с 4-го по 10-й день оно составило $(1,22 \pm 0,31) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ $[(0,01—4,55) \times 10^9 \text{ л}^{-1}]$, Me $0,37 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, а к 15—17-м суткам — $(3,77 \pm 0,20) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ $[(0,16—7,87) \times 10^9 \text{ л}^{-1}]$, Me $4,21 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. На рис. 1 представлено среднее число WBC в динамике в исследуемых группах больных.

Снижение числа WBC сопровождалось агранулоцитозом. В мазках крови выявлялись только единичные лимфоциты. При подсчете формулы крови на автоматическом

Таблица 2

Уровень эритропоэтина при анемии, считающийся адекватным степени гипоксии [4]

Степень анемии (по данным ВОЗ)	HGB, г/л	ЕРО, мЕ/мл (по данным F. Hoffman-La Roche)
Легкая (I)	≥ 95 , но < 120	70—100
Умеренная (II)	$< 95—80$	> 180
Выраженная (III)	$< 80—65$	> 200
Тяжелая (IV)	< 65	250—300

анализаторе число нейтрофилов колебалось от 0 до 24%, в абсолютных числах это было близким к нулю (в среднем число нейтрофилов составило $0,09 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$).

У всех больных в период лейкопении и агранулоцитоза отмечено дальнейшее снижение содержания HGB (рис. 2). У больных ММ, у которых до ТКМ анемии не было, к 4—6-му дню уровень HGB снизился и в среднем составил $96,2 \pm 3,0$ г/л (79,0—110,0 г/л), Me 98,0 г/л. Анемия в среднем в группе сохранялась до 20-го дня ($92,0 \pm 0,2$ г/л). У отдельных больных она прослеживалась до 30-го дня после ТКМ. Стойкое восстановление до 118—120 г/л начиналось с 20-го дня после ТКМ. У 2 больных ММ восстановление HGB выявлено на 6—8-й день (124 и 127 г/л).

Содержание Ferr в крови у больных после ТКМ сохранялось, как и до лечения, на высоком уровне (рис. 3). Особенно высокие уровни Ferr отмечены у больных ММ: к 10-м суткам Ferr составил 1096 ± 172 нг/мл (25—2300 нг/мл), Me 900 нг/мл и к 15—25-м суткам — 970 ± 205 нг/мл (119—6400 нг/мл), Me 550 нг/мл. У больных ЛХ уровень Ferr был значительным к 15-му дню после ТКМ: $1012 \pm 105,5$ нг/мл (14—2800 нг/мл), Me 825 нг/мл, что оказалось достоверно выше, чем в первые 10 дней после ТКМ: $577,0 \pm 77,7$ нг/мл (87—2000 нг/мл), Me 550 нг/мл.

Содержание sRTF на протяжении всего периода исследования оставалось в пределах нормальных колебаний, у отдельных больных эпизодически повышалось до 2,9—3,1 мкг/мл, в среднем в группе оно составило $1,4 \pm 0,3$ мЕ/мл (0,17—3,1), Me 1,3 мкг/мл. У 2 больных ЛХ с явным дефицитом железа анемия была микроцитарной гипохромной. Содержание sRTF у них оказалось выше, чем в остальной группе больных ($1,83 \pm 0,21$ мкг/мл), и сохранялось таковым в течение всего периода наблюдения (1,3—6,75 мкг/мл), Me 1,65 мкг/мл.

Уровень ЕРО у больных ЛХ, НХЛ за время наблюдения колебался в довольно широких пределах (3—1800 мЕ/мл), однако в среднем в группе оказался невысоким: 182 ± 25 мЕ/мл, а медиана была равна 60 мЕ/мл. У больных ММ содержание ЕРО $56,0 \pm 8,39$ мЕ/мл (2—312 мЕ/мл), Me 43 мЕ/мл ($p < 0,001$) было достоверно ниже, чем у остальных больных. Средние уровни ЕРО во всей группе больных в динамике представлены на рис. 4.

Число PLT, также как и число WBC, у больных ЛХ и НХЛ начинало снижаться с 4-го дня после ТКМ.

Минимальным оно было с 4-го по 10-й день и составило $(19,6 \pm 1,21) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ $[(4,0—90,0) \times 10^9 \text{ л}^{-1}]$, Ме $14,0 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. В последующие сутки число PLT начало постепенно восстанавливаться и к 25-му дню составило $(68,2 \pm 9,22) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ $[(14,0—444,0) \times 10^9 \text{ л}^{-1}]$, Ме $20,0 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. У больных ММ тромбопения была менее выраженной, число PLT начинало снижаться с 5-го дня и к 10-му дню составило $(81,6 \pm 15,3) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ $[(5,0—265,0) \times 10^9 \text{ л}^{-1}]$, Ме $54,0 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, а к 15-му дню у всех больных ММ оно восстановилось и было более $100,0 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ $[(123,0—353,0) \times 10^9 \text{ л}^{-1}]$, Ме $150,0 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. Среднее число PLT по всей группе в динамике отражено на рис. 5.

MPV в начале восстановления кроветворения оказался достоверно выше ($p < 0,001$), чем при числе PLT более $100,0 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, и составил $10,6 \pm 0,1$ фл по сравнению с $8,6 \pm 0,3$ фл при числе PLT $100 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ и более, т. е. в начале восстановления из костного мозга поступают более крупные (более молодые) тромбоциты.

Особенно четко за восстановлением числа тромбоцитов можно проследить по IPF. При глубокой тромбоцитопении (менее $20,0 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$) этот показатель тоже был низким ($4,8—6,1\%$) и начинал повышаться еще до появления первых признаков восстановления числа PLT (от 13 до 33% при числе PLT $12,0 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$). В случае восстановления числа PLT показатель IPF постепенно возвращался к норме (рис. 5), т. е. IPF повышается раньше, чем число PLT, и поэтому может служить критерием восстановления кроветворения.

Число Rtl точно отражало степень угнетения эритропоэза. С 4-го по 10-й день после ТКМ число Rtl практически было нулевым — $0,08 \pm 0,002\%$, Ме 0,08%. Первые признаки восстановления числа Rtl появлялись раньше, чем восстановления числа WBC и PLT. Восстановление числа Rtl начиналось с появления незрелых форм, тогда как в период глубокой цитопении число их было практически нулевым, и Rtl были представлены на 98—100% только LFR. Начиная с 8—10-х суток после ТКМ появлялись незрелые формы Rtl (IFR 16,7%). С восстановлением эритропоэза число их постепенно возрастало, превышая норму. Однако даже к 30-м суткам полного восстановления ретикулоцитарных индексов не было (табл. 3), число LFR ($78,8 \pm 1,6\%$) не достигло нормы ($91,8 \pm 0,3\%$), а число молодых форм (HFR) превышало норму в 10 раз ($8,6$ и $0,8\%$ соответственно).

Показательным также было изменение числа Rtl в абсолютных цифрах: так, среднее Rtlabc в первые 10 дней составило $(5,4 \pm 1,8) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, медиана была значительно ниже (Ме $0,39 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$). Начиная с 11-х суток Rtlabc постепенно увеличивалось и к 15-му дню составляло $(25,4 \pm 3,6) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, к 30-му дню Rtlabc приблизилось к норме — $(43,2 \pm 14,9) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ (табл. 3).

Таким образом, число Rtl в крови и ретикулоцитарные индексы, определяемые на автоматическом анализаторе, точно отражают степень угнетения эритропоэза. Восстановление числа Rtl начиналось с выхода в периферическую кровь значительного числа незрелых форм (IRF), и такой напряженный эритропоэз сохранялся до конца наблюдения.

Концентрация HGB в ретикулоците (RET-He) после ТКМ ни у одного больного не была ниже нормы и даже несколько превышала ее: в среднем по группе составила $34,5 \pm 3,6$ пг с колебаниями от 28,7 до 36,5 пг.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия использование ВХТ с последующей аутооттрансплантацией клеток — предшественников гемопоэза стало стандартом при лимфопролиферативных заболеваниях, особенно в случае рефрактерного течения болезни [5].

Ретроспективно проанализированы показатели кроветворения больных, получивших лечение по программам ВХТ с последующей аутооттрансплантацией ГСК. Основная задача данной работы состояла в исследовании наиболее информативных показателей, с помощью которых можно оценить как степень угнетения кроветворения, так и наиболее важные прогностические критерии восстановления.

ВХТ сопровождается лейкопенией и агранулоцитозом. Цитопения с агранулоцитозом отмечалась с 4-х суток после ТКМ и сохранялась от 7 до 11 сут, в среднем 9,5 сут, после чего появлялись первые признаки восстановления кроветворения.

О первых признаках восстановления кроветворения можно было судить по появлению незрелых PLT. Они крупнее, чем зрелые, и содержат значительное количество РНК [8]. Это различие способствовало разработке метода определения данной фракции с помощью автоматического гематологического анализатора. В нашем исследовании IPF повышалось раньше, чем число PLT, что отражалось и на показателе MPV, который был при тромбоцитопении достоверно выше, чем при нормальном числе PLT.

Особенно интересной с точки зрения восстановления кроветворения была оценка числа Rtl и ретикулоцитарных индексов.

Оснащение лабораторий современными гематологическими анализаторами, которые позволяют дополнительно ко всем параметрам определять число Rtl [9; 10], увеличивает диагностические возможности выявления начала восстановления гемопоэза, что важно в условиях проведения ВХТ. В период аплазии кроветворения число Rtl равно нулю. Появление первых молодых (IFR) форм свидетельствует о начале восстановления кроветворения [11; 12], когда еще и число лейкоцитов и тромбоцитов остается на прежних низких уровнях. Изменение Rtlabc достаточно точно отражает степень угнетения кроветворения: так, среднее Rtlabc в первые 10 дней составило $(5,4 \pm 1,8) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ при медиане $0,39 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. Начиная с 11-х суток Rtlabc начинало постепенно расти, к 15-му дню составляло $(25,4 \pm 3,6) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ и только к 30-му дню приблизилось к норме — $(43,2 \pm 14,9) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. Поскольку содержание Rtl отражает скорость образования RBC, мониторинг этого показателя позволяет четко определять степень восстановления эритропоэза и гемопоэза в целом.

Изучение показателя RET-He не выявило каких-либо существенных отклонений от нормы у обследуемых больных, за исключением единичных случаев ЖДА, при которой он был значительно ниже нормы. Показатель RET-He используется, как правило, при лечении ЖДА [13—15], так как уже в первые дни после начала лечения препаратами железа идет увеличение RET-He, четко демонстрируя эффективность проводимой терапии. У больных на фоне ВХТ при частой трансфузии донорских

Таблица 3

Число ретикулоцитов и ретикулоцитарные индексы в норме, в период аплазии после ВХТ с последующей ТКМ и на разных этапах восстановления гемопоэза

Показатель	Число Rtl, %	Число Rtl, × 10 ⁹ л ⁻¹	Ретикулоцитарные индексы, %			
			LFR	MFR	HFR	IFR (MFR + HFR)
Норма						
X ± m	1,0 ± 0,03	51,7 ± 1,6	91,8 ± 0,3	7,4 ± 0,31	0,8 ± 0,1	8,2
Диапазон	0,5—1,7	21,3—94,0	83,4—98,2	1,8—14,2	0—2,4	1,8—16,6
Медиана	1,2	57,0	92,0	8,0	0,7	–
4—10-й день						
X ± m	0,08 ± 0,02	5,4 ± 1,8	83,3 ± 0,5	12,4 ± 0,6	4,3 ± 0,2	16,7
Диапазон	0—0,5	0—32,4	75,9—91,8	2,0—16,2	0—9,2	–
Медиана	0,08	0,39	85,0	11,6	3,7	–
20-й день						
X ± m	0,9 ± 0,1	24,5 ± 3,6	75,9 ± 0,6	15,7 ± 0,7	8,4 ± 0,33	24,1
Диапазон	0,5—5,0	0—140,8	72,0—92,1	1,8-17,2	0—9,5	–
Медиана	0,5	10,8	77,0	16,5	8,1	–
30—35-й день						
X ± m	1,36 ± 0,4	43,2 ± 14,9	78,8 ± 1,6	12,6 ± 1,1	8,6 ± 1,5	21,2
Диапазон	0,1—4,5	0,42—156,4	76,0—97,0	1,5—19,2	0—11,2	–
Медиана	1,15	29,1	83,0	13,1	8,8	–

эритроцитов этот показатель не отличался от нормы, вследствие чего он не всегда отражает при данной ситуации состояние гемопоэза.

Одним из наиболее интересных прогностических критериев, обсуждаемых в многочисленных, особенно в зарубежных работах, является уровень Ferr в сыворотке крови. В клинической практике определение уровня Ferr в сыворотке крови широко используется для оценки запасов железа в организме. Общеизвестно, что уровень Ferr — наиболее ранний и достоверный признак тканевого дефицита железа, предшествующий развитию собственно ЖДА [16; 17].

В последние годы обнаружены другие функции Ferr, не связанные непосредственно с обменом железа. В настоящее время много работ посвящено исследованию уровня Ferr при разнообразных опухолях: раке яичников, молочной железы, предстательной железы, гепато-

целлюлярном раке, раке яичка и раке поджелудочной железы, ЛХ и НХЛ. Имеются единичные публикации, отмечающие увеличение уровня Ferr в сыворотке крови при ММ [16]. Значительное увеличение уровня Ferr коррелирует со стадией процесса и в некоторой степени с прогнозом [18]. Отмечают, что при достижении полной ремиссии уровень Ferr возвращается к норме. Таким образом, уровень Ferr может использоваться как опухолевый маркер.

В настоящее время накапливаются сведения о биологической и клинической значимости уровня Ferr, который займет свое место среди ценных опухолевых маркеров из класса «тумор-ассоциированных продуктов синтеза», которые принято использовать для мониторинга при лечении онкологических заболеваний.

По данным литературы [19], уровни Ferr до лечения выше 1000 и 1500 нг/мл являются важными прогности-

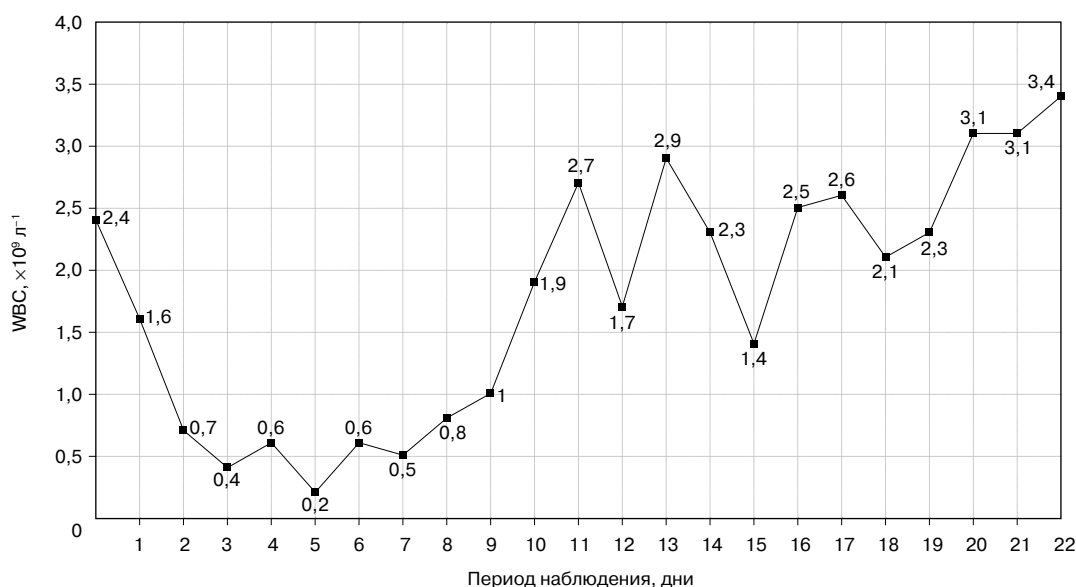


Рисунок 1. Число WBC в динамике у больных после ВХТ и ТКМ.

ческими критериями. У большинства больных до начала аутоТКМ отмечался высокий уровень Ferrt, который, однако, не превышал 1100 нг/мл. Мониторинг уровня Ferrt в сыворотке крови в динамике на разных этапах ВХТ позволил выявить тенденцию к его увеличению. Так, у отдельных больных НХЛ, ММ после ТКМ на протяжении всего периода наблюдения после ВХТ отмечались очень высокие (1000—6400 нг/мл) значения этого параметра. По мнению некоторых авторов [20; 21], повышение уровня Ferrt в 1,5—2 раза на фоне лечения можно расценить как увеличение неэффективного эритропоэза. По данным других авторов [22], высокие уровни Ferrt при инфекционной патологии свидетельствуют об эффективности функционирования противовоспалительной и антиоксидантной системы. Однозначно оценить эти

данные поможет только дальнейшее накопление материала.

Уровень продукции ЕРО при АХЗ влияет на качество жизни больных [23; 24]. По данным некоторых авторов, содержание эндогенного ЕРО прямо коррелирует со стадией [25] злокачественной опухоли и с выживаемостью больных [26; 27].

Выработка ЕРО зависит от содержания кислорода в тканях. При анемии в условиях гипоксии должно следовать повышение уровня ЕРО. Имеются данные, в которых представлены исследования по определению уровня ЕРО, адекватного степени анемии [28].

В нашем исследовании уровень ЕРО у больных ЛХ, НХЛ колебался в довольно широких пределах (3—1800 мЕ/мл), однако в среднем по группе оказался невы-

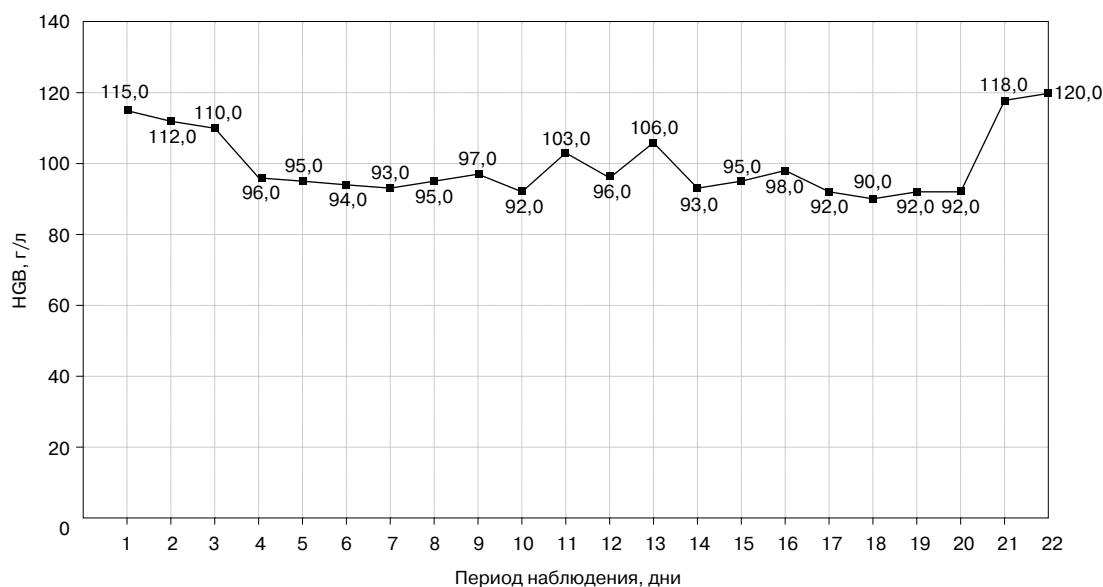


Рисунок 2. Содержание HGB в динамике у больных после ВХТ и ТКМ.

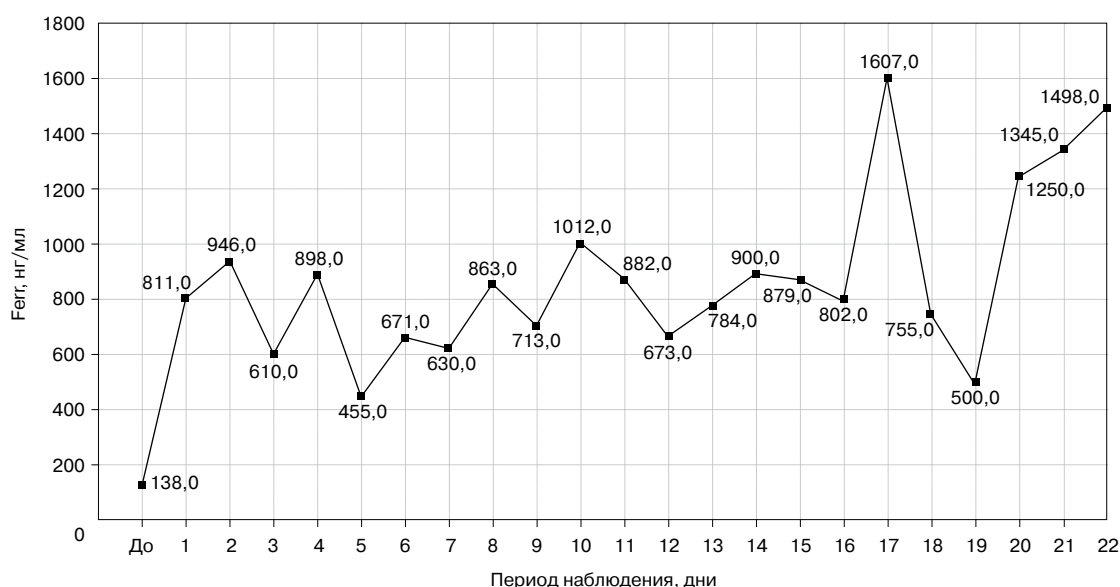


Рисунок 3. Уровень Ferr в динамике у больных после ВХТ и ТКМ.

соким: 182 ± 25 мЕ/мл. В то же время у больных ММ уровень ЕРО был достоверно ниже, чем в других группах, и составил $56,0 \pm 8,39$ мЕ/мл ($p < 0,001$).

При ММ поражение почек является наиболее закономерным и серьезным осложнением болезни. Обычно используется термин «миеломная нефропатия». При ММ патологические изменения могут затрагивать практически все отделы нефрона. Моноклональные белки, секретируемые миеломными клетками, могут привести к повреждению всех структур почки: клубочков, канальцев, интерстициальной ткани и сосудов [29]. В этих условиях естественно снижается выработка ЕРО как гормона, продуцируемого в основном почками [30]. Согласно результатам мониторинга ЕРО по дням мы

наблюдали значительное повышение уровня ЕРО в отдельные дни, несмотря на то что у большинства больных исходно, до начала ТКМ, уровни ЕРО были довольно низкими. Это вызывает много вопросов, например, являются ли исходно низкие уровни ЕРО результатом функционального угнетения или, возможно, при поражении паренхимы почки включаются другие, резервные, механизмы его выработки [31]. Определение эндогенного ЕРО необходимо проводить у онкологических больных, так как это дополнительный показатель состояния миелопоэза: при наличии АХЗ нормальные и высокие показатели ЕРО больше свидетельствуют о прямом угнетении (сокращении плацдарма) кроветворения [20].

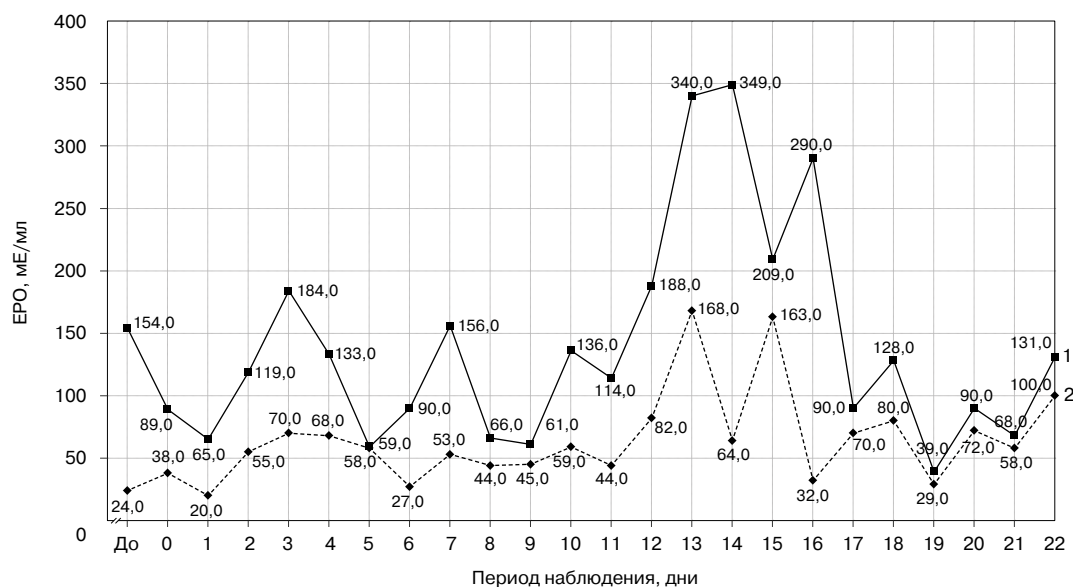


Рисунок 4. Содержание эндогенного ЭПО в динамике у больных после ВХТ и ТКМ. 1 — среднее; 2 — медиана.

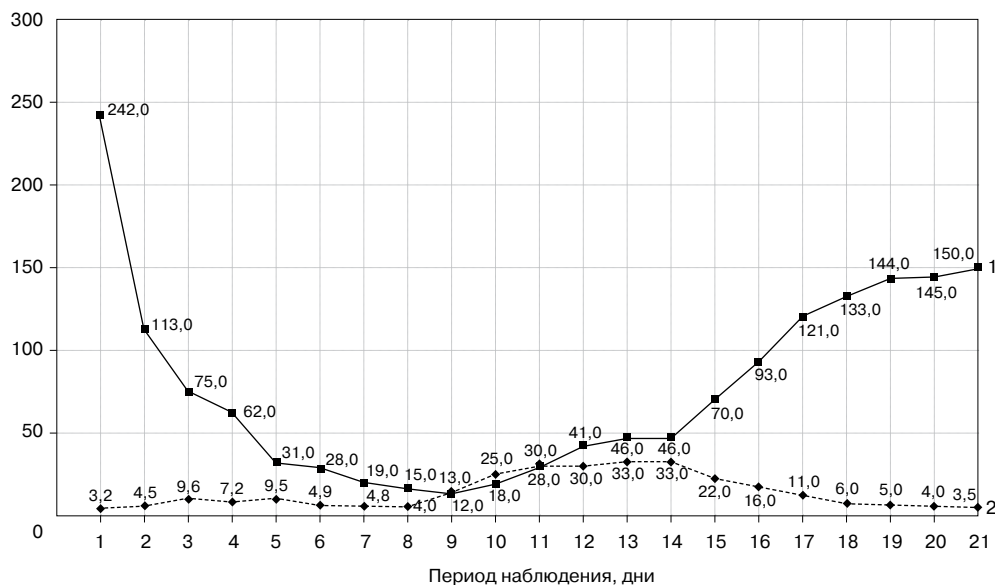


Рисунок 5. Общее число PLT и IPF в динамике у больных после ВХТ и ТКМ. 1 — PLT ($\times 10^9 \text{ л}^{-1}$); 2 — IPF (%).

Таким образом, проведя мониторинг основных гематологических параметров у больных после ВХТ, можно сделать вывод, что исследуемые показатели крови могут быть использованы для адекватной оценки морфологического и функционального состояния кроветворения у больных в условиях ВХТ; могут быть рекомендованы для раннего выявления как восстановления гемопоэза, так и его отсутствия; незрелые формы тромбоцитов, ретикулоцитов и их индексы являются прогностическими критериями начала восстановления гемопоэза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роль высокодозной химиотерапии с трансплантацией клеток — предшественников гемопоэза в лечении множественной миеломы / Миненко С. В., Попов А. Ю., Жуков Н. В., Вотякова О. М., Птушкин В. В. // Онкогематология. — 2008. — № 4. — С. 119—125.
2. Градация интенсивности и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга / Абдусламов С. Н., Мелкова К. Н., Чернявская Т. З., Афанасенков А. А. // Клин. онкогематол. — 2009. — Том 2, № 4. — С. 334—342.
3. Бредер В. В., Горбунова В. А., Бесова Н. С. Анемия в онкологической практике // Этюды химиотерапии / Под ред. В. А. Горбуновой. — М.: Литтерра, 2006. — С. 308—328.
4. Рекормон. Инструкция по медицинскому применению препарата. Регистрационный номер 14262/02. Одобрено ФК МЗ РФ 14.03.2002, приказ № 5.
5. High dose therapy and autologous stem cell transplantation does not increase the risk of second neoplasms for patients with Hodgkin's lymphoma: A comparison of conventional therapy alone versus conventional therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation / Forrest D. L., Hogge D. E., Nevill T. J., Nantel S. H., Barnett M. J., Shepherd J. D., Sutherland H. J., Toze C. L., Smith C. A., Lavoie J. C., Song K. W., Voss N. J., Gascoyne R. D., Connors J. M. // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 7994—8002.
6. Late effects in survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma treated with autologous hematopoietic cell transplantation: A report from the bone marrow transplant survivor study / Majhail N. S., Ness K. K., Burns L. J., Sun C. L., Carter A., Francisco L., Forman S. J., Bhatia S., Baker K. S. // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2007. — Vol. 13. — P. 1153—1159.
7. Домникова Н. П., Петрусенко Е. Е., Мальцева Н. А. Клинико-морфологическая характеристика эритронов при лимфопролифе-

ративных заболеваниях // Бюл. Сиб. отд. РАМН. — 2008. — Т. 134, № 6. — С. 35—37.

8. A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF) / Abe Y., Wada H., Tamatsu H., Sakaguchi A., Nishioka J., Yabu Y., Onishi K., Nakatani K., Morishita Y., Oguni S., Nobori T. // Thrombosis Res. — 2006. — Vol. 118. — P. 463—469.

9. Коленкин С. М. Референтные величины параметров автоматизированного анализа ретикулоцитов // Клин. лаб. диагн. — 2003. — № 1. — С. 40—42.

10. Reticulocyte maturity as an indicator for estimating quantitative abnormality of erythropoiesis / Watanabe K., Kawai Y., Takeuchi K., Shimizu N., Iri H., Houwen B. // J. Clin. Pathol. — 1994. — Vol. 47. — P. 736—739.

11. RET-Y a measure of reticulocyte size: a sensitive indicator of iron deficiency anemia / Kickler T. S., Borowitz M. J., Thompson R. E., Charintranont N., Law R. // Clin. Lab. Haemat. — 2004. — Vol. 26, N 6. — P. 423—427.

12. Urreschaga E., Borgue L., Escanero J. F. Analysis of reticulocyte parameters on the Sysmex XE 5000 and LH 750 analyzers in the diagnosis of inefficient erythropoiesis // Int. J. Lab. Hemat. — 2011. — Vol. 33, N 1. — P. 37—44.

13. Clinical utility of the new Sysmex XE 2100 parameter — reticulocyte hemoglobin equivalent — in the diagnosis of anemia / Canals C., Remacha A. F., Sarda M. P., Piazuelo J. M., Royo M. T., Romero M. A. // Haematologica. — 2005. — Vol. 90, N 8. — P. 1133—1134.

14. Brugnara C., Schiller B., Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states // Clin. Lab. Haematol. — 2006. — Vol. 83, N 4. — P. 307—310.

15. Mast A. E., Blinder M. A., Dietzen D. J. Reticulocyte hemoglobin content // Am. J. Hematol. — 2008. — Vol. 83, N 4. — P. 307—310.

16. Смирнова Л. А., Марцев С. П. Ферритин и его клиническое значение // Мед. новости. — 1996. — № 7. — С. 11—15.

17. Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н. Дифференциальная диагностика анемий у онкологических больных // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — № 2. — С. 19—21.

18. The transplant iron score as a predictor of stem cell transplant survival / Storey J. A., Connor R. F., Lewis Z. T., Hurd D., Pomper G., Keung Y. K., Grover M., Lovato J., Torti S. V., Torti F. M., Molnar I. // J. Hematol. Oncol. — 2009. — Vol. 2. — P. 44.

19. Elevated ferritin is associated with relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma / Mahindra F., Bolwell B., Sobecks R., Rybicki L., Pohlman B., Dean R., Andresen S., Sweetenham J., Kalaycio M., Copelan E. // Biol. Blood Marrow Transpl. — 2008. — Vol. 14. — P. 1239—1244.

20. Сараева Н. О. Механизмы развития анемии при гемобласто-зах // Гематол. трансфузиол. — 2007. — Т. 52, № 1. — С. 31—37.

21. Регуляторные механизмы обмена железа у больных острым лейкозом / Макешова А. Б., Левина А. А., Мамукова Ю. И., Савченко В. Г. // Тер. арх. — 2009. — № 7. — С. 16—20.

22. Сумная Д. Б. Ферритин в остром периоде черепно-мозговой травмы // Известия Челябинского науч. центра. — 2003. — № 20, вып. 3. — С. 121—124.

23. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review / Caro J. J., Salas M., Ward A., Goss G. // Cancer. — 2001. — Vol. 91. — P. 2214—2221.

24. Milano Morgan, Schneider Maurice EPO in cancer anemia: Benefits and potential risk // Critical Rev. Oncol. Hematol. — 2007. — Vol. 62. — P. 119—125.

25. Expression of erythropoietin and its receptor in human renal cell carcinoma / Papworth K., Bergh A., Grankvist K., Ljungberg B., Rasmussen T. // Tumor Biol. — 2009. — Vol. 30, N 2. — P. 86—92.

26. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure / Van der Meer P., Voors A. A., Lipsic E., Smilde T. D., van Gilst W. H., van Veldhuisen D. J. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 44, N 1. — P. 63—67.

27. Prognostic significance of erythropoietin in pancreatic adenocarcinoma / Welsch T., Zschitz S., Becker V., Giese T., Bergmann F., Hinz U., Keleg S., Sipos B., Klingmüller U., Büchler M. W. // PloS. One. — 2011. — Vol. 6, N 8. — P. 23 151.

28. Roque M. E., Sandoval M. J., Aggio M. C. Serum erythropoietin and its relation with soluble transferrin receptor in patients with different types of anaemia in a locally defined reference population // Clin. Lab. Haematol. — 2001. — Vol. 23, N 5. — P. 291—295.

29. Почечная недостаточность при множественной миеломе. Обзор литературы и собственные данные / Рыжко В. В., Бирюкова А. С., Чавынчак Р. Б., Клодзинский А. А. // Клин. онкогематол. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 316—325.

30. Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н. Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в клинической практике // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2007. — Т. 18, № 1. — С. 10—15.

31. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer / Acs G., Acs P., Beckwith S. M., Pitts R. L., Clements E., Wong K., Verma A. // Cancer Res. — 2001. — Vol. 61, N 9. — P. 3561—3565.

Поступила 26.09.2011

*Galina Nikolayevna Zubrikhina¹, Valentina Nikolayevna Blindar²,
Irina Ivanovna Matveyeva³, Tatiana Zakharovna Chernyavskaya⁴,
Kapitolina Nikolayevna Melkova⁵*

EVALUATION OF LABORATORY FINDINGS CHARACTERIZING HEMOPOIESIS FUNCTIONING IN PATIENTS WITH HEMATOLOGY MALIGNANCY ON HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY AND AUTOLOGOUS HEMOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

¹ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Diagnosis Laboratory, Centralized Clinical Laboratory Division, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

² MSc, PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Diagnosis Laboratory, Centralized Clinical Laboratory Division, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, DSc, Head, Clinical Diagnosis Laboratory, Centralized Clinical Laboratory Division, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ Physician, Resuscitation and Intensive Care Unit No.3 (Bone Marrow Transplantation and Intensive Care), N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

⁵ MD, PhD, Head, Resuscitation and Intensive Care Unit No.3 (Bone Marrow Transplantation and Intensive Care), N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Zubrikhina Galina Nikolayevna, Clinical Diagnosis Laboratory, Centralized Clinical Laboratory Division, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: zubrikhina@yandex.ru

The paper analyzes peripheral blood findings from 34 patients (276 tests) at different time points following high-dose polychemotherapy and autologous hemopoietic stem cell transplantation. Most patients had resistant disease. Blood samples were tested for 26 parameters including reticulocytes, reticulocyte and platelet indices. Ferritin, soluble transferring receptor contents, endogenous erythropoietin were measured. Most patients had anemia before high-dose chemotherapy identified as chronic anemia with high or normal ferritin levels and erythropoietin production not adequate to anemia degree. Testing for young platelet, reticulocyte forms and their indices was shown highly informative for prediction of hemopoiesis recovery start.

Key words: hematology malignancy, high-dose polychemotherapy, hematology parameters.