

МЕДИЦИНА

УДК 612.111.1:612.112:615.7:611.31+611.32-006.6

СОСТОЯНИЕ КОСТНОМОЗГОВОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

© 2010 г. Л.М. Бирина, В.В. Калий, Н.А. Чертова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
14 линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037,
rnoi@list.ru

Rostov Research Oncological Institute,
14 Line, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnoi@list.ru

Изучено состояние костно-мозгового кроветворения у больных раком слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки и возможности профилактики гематологических осложнений при проведении химиотерапии.

Ключевые слова: рак слизистой оболочки рта и ротоглотки, профилактика гематологических осложнений, химиотерапия.

The paper studies the state of medullar hematopoiesis in patients with cancer of mucous membrane of organs of mouth cavity and stomatopharynx and possibilities to prevent hematologic complications while performing chemotherapy.

Keywords: cancer of mouth mucous membrane and stomatopharynx, prevent hematologic complications, chemotherapy.

Изменения, происходящие в организме при развитии злокачественного процесса, затрагивают систему кроветворения. Изучение картины периферической крови и костномозгового кроветворения у онкологических больных выявило значительные изменения при запущенных стадиях заболевания в связи с развивающимися осложнениями: анемией, кахексией, вторичным воспалением [1, 2]. Изучение миелограмм больных раком шейки матки I–IV стадий выявило качественные изменения состава костного мозга: сужение эритроидного ростка кроветворения с одновременным расширением миелоидного, сопровождающимся процессом ускоренного созревания клеток и замедлением выхода зрелых форм нейтрофилов в периферическую кровь [3]. А.А. Багдасаров с соавторами [2] при раке желудка отмечает в костном мозге торможение дифференцировки эритробластических элементов, о чем свидетельствует снижение индекса созревания эритробластов, ускорение созревания гранулоцитов с замедлением выхода их в периферическую кровь. Появление этих признаков при язвенной болезни или полипах желудка свидетельствует, по мнению автора, о злокачественном перерождении.

Исследование периферической крови у больных II–IV стадиями рака молочной железы обнаружило выраженную анемию, нейтрофильный лейкоцитоз; при более распространенном процессе наблюдалась абсолютная лимфоцитопения с наличием плазматических и ретикуло-эндотелиальных клеток. У больных IV стадией рака легкого выявлены анемия, лейкоцитоз, эозинофилия и плазматическая реакция, выраженная уже на ранних стадиях заболевания [1].

Известно депрессивное влияние химиотерапии (ХТ) на гемопоэз, особенно при дозоинтенсивных

режимах. Для ряда химиопрепаратов гематологическая токсичность является дозолимитирующей и часто ограничивает возможности ХТ.

В нашем исследовании впервые использовано введение в качестве дополнительного лечебного воздействия экстракорпорально обработанной иммуномодулятором миелопидом аутологичной костномозговой взвеси.

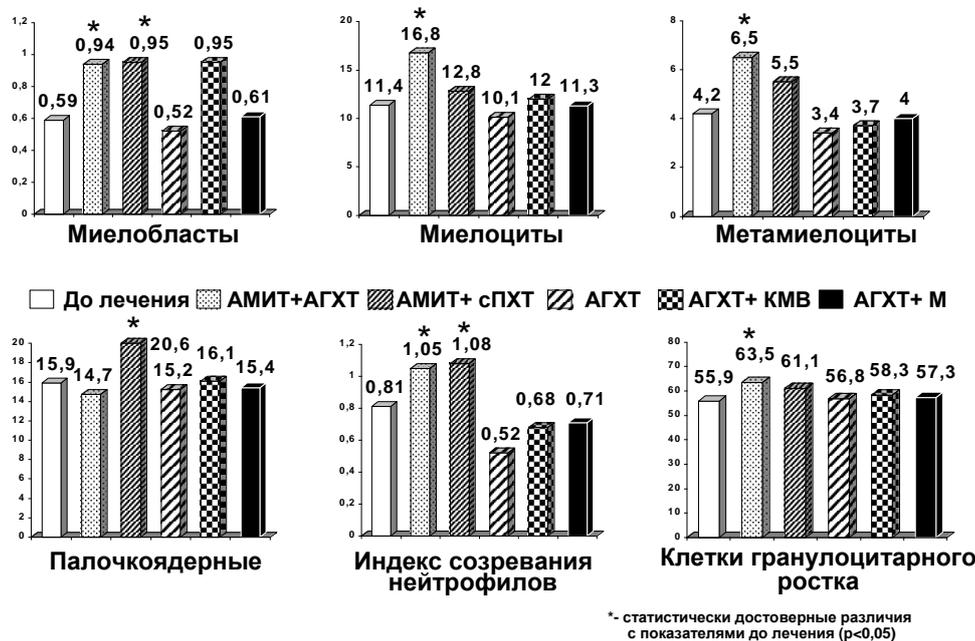
Так как в доступной нам литературе отсутствуют данные об изменениях костномозгового кроветворения у больных местнораспространенным раком слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки, и, учитывая подавляющее влияние химиопрепаратов на гемопоэз, а также то, что метод аутомиелоиммунотерапии (АМИТ) применен впервые, нами прослежена динамика кроветворения в процессе проводимого лечения по данным общего анализа крови и миелограмм.

Изучены особенности костномозгового кроветворения при местнораспространенном раке слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки по результатам анализа миелограмм 27 больных, а также изменения, происходящие под воздействием различных методов ХТ: после АМИТ с ХТ по результатам миелограмм 17 больных; из них 9 – после АМИТ с аутогемохимиотерапией (АГХТ), 8 – после АМИТ с системной полихимиотерапией (сПХТ); после АГХТ – 5 больных; после АГХТ с введением костномозговой взвеси – 5 больных; после АГХТ с традиционным введением миелопида подкожно – 5 больных. Изучение картины периферической крови проведено по данным общего анализа крови 65 больных местнораспространенным раком слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки на этапах лечения.

До лечения показатели костномозгового кроветворения у больных местнораспространенным раком слизи-

стой оболочки органов полости рта и ротоглотки находились в пределах нормы, за исключением общего количества миелокариоцитов, которое было снижено до $21,0 \pm 2,02 \cdot 10^9/\text{л}$, и снижения процентного содержания метамиелоцитов до $4,2 \pm 0,23 \%$ при норме 8,0–15,0 %.

Анализируя состояние костномозгового кроветворения через 3 недели после окончания лечения, необходимо отметить отсутствие миелосупрессивного действия при всех примененных вариантах неоадьювантной ХТ (рисунок).



Динамика костномозгового кроветворения при проведении различных вариантов неоадьювантной химиотерапии

Через 3 недели после проведения АГХТ в миелограмме больных все показатели не отличались от фона, за исключением достоверного снижения лимфоцитов и повышения лейко-эритробластического соотношения. При этом так же, как и до лечения, наблюдалось снижение процентного содержания метамиелоцитов по сравнению с нормой, повышение уровня базофильных и оксифильных нормоцитов и всех клеток эритроидного ростка. Однако эти изменения достоверно не отличались от нормальных и фоновых значений.

Применение АГХТ с введением аутологичной костномозговой взвеси также не приводило к угнетению костномозгового кроветворения, однако влияние этого вида лечения на гемопоэз, особенно на эритроидный его росток, было более выражено. Через 3 недели после АГХТ с введением аутологичной костномозговой взвеси в миелограмме больных достоверно по отношению к фоновым показателям увеличивается процентное содержание эритробластов, количество фигур деления клеток эритроидного ростка и, соответственно, уменьшается лейко-эритробластическое соотношение. Это свидетельствует о том, что введение аутологичной костномозговой взвеси дополнительно к проведению АГХТ оказывает некоторое стимулирующее влияние на эритроидный росток с преобладанием его над миелоидным при сохранении всех показателей гранулоцитарного ряда в пределах нормы.

Использование АГХТ с традиционным введением иммуномодулятора миелопида подкожно не вызывало достоверных изменений в миелограммах больных по сравнению с фоном, за исключением увеличения фигур деления клеток эритроидного ростка. Следова-

тельно, применение миелопида подкожно в дополнение к АГХТ не влияет на показатели гемопоэза через 3 недели после лечения по сравнению только с АГХТ.

Наибольшее число достоверных изменений по отношению к фоновым значениям миелограмм было отмечено после применения АМИТ в сочетании с АГХТ. Эти изменения преимущественно затрагивали гранулоцитарный росток кроветворения. Через 3 недели после АМИТ в сочетании с АГХТ достоверно увеличилось по отношению к фону процентное содержание миелобластов, миелоцитов, метамиелоцитов и всех клеток гранулоцитарного ростка, имелась тенденция к росту промиелоцитов. При этом количество зрелых форм клеток гранулоцитарного ростка не уменьшалось и находилось в пределах нормы. Индекс созревания нейтрофилов достоверно вырос по отношению к фону, что свидетельствует о стимуляции гранулоцитарного роста гемопоэза и преобладании молодых форм клеток. Эти изменения происходили на фоне достоверного повышения общего количества миелокариоцитов по отношению к их значению до лечения. Также достоверно увеличилось число фигур деления клеток эритроидного ростка.

Таким образом, применение АМИТ в сочетании с АГХТ характеризуется выраженным стимулирующим влиянием на гемопоэз в целом, что проявляется достоверным увеличением количества миелокариоцитов, особенно на гранулоцитарный росток, о чем свидетельствует увеличение индекса созревания нейтрофилов и преобладание молодых форм клеток при сохранении нормальных значений зрелых форм клеток.

При проведении АМИТ в сочетании со сПХТ через 3 недели после лечения в миелограммах больных отмечено достоверное увеличение процентного содержания миелобластов, лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, тенденция к увеличению миелоцитов и всех клеток гранулоцитарного ростка. При этом зрелые формы нейтрофилов не уменьшились и находились в пределах нормы. Индекс созревания нейтрофилов достоверно увеличился. Также достоверно увеличились фигуры деления клеток эритроидного ростка. Эти изменения происходили на фоне достоверного увеличения общего количества миелокариоцитов. Подобные изменения можно расценить как стимуляцию гемопоэза с преимущественным влиянием на гранулоцитарный росток. И хотя данные о состоянии костномозгового кроветворения после проведения сПХТ отсутствуют и мы не имели возможности сравнить их с таковыми при АМИТ со сПХТ, вряд ли можно связать стимулирующее влияние на гемопоэз с применением сПХТ. Ориентируясь на картину периферической крови, в частности наибольший процент анемий и лейкопений после сПХТ, можно сделать косвенный вывод о том, что и на костномозговое кроветворение влияние сПХТ будет аналогичным, а стимулирующий эффект АМИТ со сПХТ на гемопоэз обусловлен применением именно АМИТ.

Таким образом, все примененные нами варианты неоадьювантной ХТ: АГХТ, АГХТ с введением аутологичной костномозговой взвеси, АГХТ с подкожным введением миелопида, АГХТ в сочетании с АМИТ и сПХТ с АМИТ не подавляют костномозговое кроветворение через 3 недели после окончания лечения. При этом введение дополнительно к АГХТ аутологичной костномозговой взвеси обладает некоторым стимулирующим влиянием на эритроидный росток кроветворения. Проведение АМИТ, особенно в сочетании с АГХТ, вызывает стимуляцию кроветворения, что проявляется в увеличении количества миелокариоцитов, особенно гранулоцитарного его ростка.

До лечения у больных местнораспространенным раком слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки показатели общего анализа крови находились в пределах нормы, за исключением повышения СОЭ до $17,9 \pm 1,53$ мм/ч (таблица).

Основные изменения в картине периферической крови при проведении ХТ и через 3 недели после нее происходили в системе белой крови. При всех вариантах лечения у больных отмечалось достоверное по отношению к исходному значению снижение количества лейкоцитов. Раньше всего, в середине курса, снижение лейкоцитов происходило при проведении сПХТ с АМИТ, в то время как при всех остальных вариантах ХТ лейкоциты достоверно снижались только в конце курса. Однако, несмотря на раннее снижение количества лейкоцитов, сохраняющееся и в конце лечения при сПХТ с АМИТ, через 3 недели после окончания ХТ количество лейкоцитов повышалось и достоверно не отличалось от исходных значений. Такая же динамика лейкоцитов через 3 недели после окончания ХТ наблюдалась и при проведении АГХТ с АМИТ. Снижение числа лейкоцитов периферической крови в конце курса ХТ и повышение их до уровня, достоверно не отличающегося от исходного, через 3

недели после окончания лечения – эти изменения достоверно отличают обе подгруппы основной группы от контрольной. В контрольной группе при любом из трех вариантов лечения: АГХТ, АГХТ с введением аутологичной костномозговой взвеси и АГХТ с введением миелопида подкожно, лейкоциты достоверно снижались к концу курса ХТ, и это снижение сохранялось и через 3 недели после окончания лечения.

В лейкоцитарной формуле крови при всех вариантах ХТ, кроме АГХТ, через 3 недели после окончания лечения отмечалось достоверное увеличение лимфоцитов, а при АГХТ наблюдалась тенденция к их увеличению. При этом процентное содержание нейтрофилов достоверно снижалось через 3 недели только после АГХТ, а при остальных вариантах лечения, кроме АГХТ с введением миелопида подкожно, наблюдалась тенденция к их снижению.

Во всех группах лечения, кроме АГХТ с введением миелопида подкожно, произошли изменения процентного содержания моноцитов в ходе лечения. В конце курса АГХТ, АГХТ с введением аутологичной костномозговой взвеси и АГХТ с АМИТ достоверно снизилось, а в конце сПХТ с АМИТ имелась тенденция к снижению процентного содержания моноцитов периферической крови. Через 3 недели этот показатель продолжал оставаться достоверно ниже исходного при АГХТ и АГХТ с введением аутологичной костномозговой взвеси. После сПХТ с АМИТ процент моноцитов не отличался от исходного, а после АГХТ с АМИТ имелась тенденция к снижению.

Таким образом, показатели периферической крови у больных местнораспространенным раком слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки до лечения находились в пределах нормальных значений. Все примененные нами варианты неоадьювантной ХТ не оказывали значительного влияния на показатели красной крови, но вызывали достоверные изменения в системе белой крови. При всех вариантах лечения достоверно снижалось количество лейкоцитов к концу курса ХТ, а при сПХТ с АМИТ – уже с середины курса. Через 3 недели после окончания лечения только у больных основной группы, получавших АМИТ как с АГХТ, так и со сПХТ, количество лейкоцитов повышалось и достоверно не отличалось от фона. Этого не наблюдалось при вариантах АГХТ, примененных в контрольной группе через 3 недели после лечения, лейкоциты периферической крови оставались достоверно ниже исходных значений. Подобная динамика показателей периферической крови коррелирует с данными миелограмм – стимуляцией гранулоцитарного ростка кроветворения у больных, получавших АМИТ с АГХТ и АМИТ со сПХТ. Также особенностью периферической крови через 3 недели после лечения является достоверный рост процентного содержания лимфоцитов во всех группах, а после АГХТ – тенденция к росту.

Следовательно, все примененные нами методы ХТ можно считать щадящими по отношению к костномозговому кроветворению и периферической крови. Использование АМИТ в сочетании со сПХТ, особенно с АГХТ, вызывает активацию гемопоэза в целом и системы лейкона в особенности, от клеток – предшественниц в костном мозге до зрелых клеток периферической крови.

**Динамика показателей периферической крови у больных местнораспространенным раком
слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки в ходе лечения**

Показатель	Этап лечения	Основная группа		Контрольная группа		
		1-я подгруппа, n=32	2-я подгруппа, n=22	1-я подгруппа, n=24	2-я подгруппа, n=20	3-я подгруппа, n=21
Эритроциты	До лечения	n=119 (4,07±0,04)×10 ¹²				
	В середине	4,01±0,11	4,14±0,09	4,15±0,06	4,11±0,14	4,02±0,08
	В конце	4,02±0,09	4,21±0,06	4,19±0,07	4,02±0,11	4,06±0,07
	3 нед. после леч.	4,07±0,08	4,20±0,07	4,17±0,06	4,11±0,12	3,92±0,14
Гемоглобин	До лечения	n=119 (122,37±1,54)				
	В середине	116,6±3,47	122,0±2,60	124,9±2,18	121,1±4,77	117,3±2,44
	В конце	116,2±3,21	123,8±1,7	122,9±3,12	119,1±5,33	118,6±2,56
	3 нед. после леч.	120,33±2,4	124,6±2,8	124,1±2,1	122,5±4,0	118,8±2,9
Цветной показате- ль	До лечения	n=119 (0,86±0,07)				
	В середине	0,87±0,005	0,85±0,006	0,86±0,006	0,86±0,006	0,87±0,007
	В конце	0,86±0,004	0,86±0,005	0,87±0,007	0,86±0,006	0,86±0,007
	3 нед. после леч.	0,87±0,005	0,85±0,006	0,86±0,006	0,87±0,007	0,86±0,007
СОЭ	До лечения	n=119 (17,90±1,53)				
	В середине	18,44±2,25	14,64±1,3	19,37±3,1	17,9±3,6	24,1±2,9
	В конце	20,25±3,67	15,55±1,4	21,47±2,9	17,7±2,2	20,0±2,0
	3 нед. после леч.	17,25±3,75	14,55±1,6	19,05±1,3	17,1±1,9	18,3±1,22
Тромбоциты	До лечения	n=119 (277,60±8,58)				
	В середине	275,6±21,5	270,9±12,2	290,0±12,3	307,2±22,7	261,9±13,7
	В конце	282,1±19,0	257,3±15,4	289,4±14,3	306,3±18,9	260,4±14,6
	3 нед. после леч.	308,8±13,3	280,5±14,6	267,4±8,7	297,2±23,4	270,6±10,7
Лейкоциты	До лечения	n=119 (7,15±0,37)				
	В середине	6,77±0,86	5,49±0,60*	7,57±0,38	6,93±0,66	6,01±0,47
	В конце	5,51±0,45*	4,97±0,71*	4,97±0,39*	5,45±0,69*	4,51±0,58*
	3 нед. после леч.	5,86±0,89	6,70±0,59	5,86±0,41*	4,99±0,53*	4,72±0,38*
Палочко-ядерные	До лечения	n=119 (7,05±0,42)				
	В середине	8,27±0,85	6,0±0,1	7,03±0,82	8,2±1,31	9,6±0,56
	В конце	9,33±1,16	5,7±0,7	6,5±0,64	5,2±0,94	5,3±0,78
	3 нед. после леч.	7,53±1,11	5,9±1,03	6,4±0,65	6,1±0,68	5,8±0,8
Сегменто- ядерные	До лечения	n=119 (60,26±0,77)				
	В середине	62,6±2,5	62,2±2,0	61,74±2,1	63,1±2,1	59,1±1,7
	В конце	57,6±2,9	53,0±4,1	56,8±1,88	58,8±3,1	55,8±1,9
	3 нед. после леч.	54,6±3,2	51,5±3,8	53,8±1,93*	52,5±3,3	57,8±1,8
Лимфоциты	До лечения	n=119 (24,57±0,93)				
	В середине	22,8±3,25	24,3±3,2	23,2±1,76	21,5±2,66	23,7±1,67
	В конце	28,7±3,16	35,6±2,6	29,8±1,88	29,6±3,77	31,7±3,44
	3 нед. после леч.	33,56±2,6*	34,2±3,8*	29,7±2,7	36,9±3,6*	31,4±2,88*
Моноциты	До лечения	n=119 (6,28±0,41)				
	В середине	5,88±0,67	5,36±0,87	5,84±0,87	5,6±0,87	6,67±1,11
	В конце	3,25±0,33*	4,64±0,8	4,79±0,52*	3,7±0,56*	5,44±0,88
	3 нед. после леч.	5,27±0,75	7,0±0,76	5,0±0,41*	4,4±0,44	6,22±0,83
Эозинофилы	До лечения	n=119 (1,59±0,21)				
	В середине	1,44±0,43	1,64±0,4	1,76±0,41	2,0±0,81	1,0±0,31
	В конце	1,5±0,42	1,45±0,3	2,16±0,42	1,8±0,9	2,0±0,81
	3 нед. после леч.	1,06±0,34	1,27±0,33	2,05±0,54	2,6±0,77	1,22±0,32

* – статистически достоверные отличия от исходных значений (p<0,05).

Литература

1. Афонина Р.В. Изменения кроветворения у больных раком легкого // Терапевтический архив. 1968. Т. 40, № 11. С. 72–75.
2. Кроветворение при раковой болезни / А.А. Багдасаров [и др.] // Терапевтический архив. 1956. № 3. С. 2–11.
3. Состояние гемопоэза у больных раком шейки матки / А.А. Габелов [и др.] // Вопросы онкологии. 1974. Т. 20, № 8. С. 92–93.

Поступила в редакцию

14 января 2010 г.