УДК 616.1–053.2 : 616.41

DOI 10.31640/JVD.1-2.2018(11)

Надійшла 30.08.2016

В. Г. БЕБЕШКО, К. М. БРУСЛОВА, Т. І. ПУШКАРЬОВА, Н. М. ЦВЕТКОВА,
Л. О. ЛЯШЕНКО, Ж. С. ЯРОШЕНКО, О. Є. КУЗНЕЦОВА, Л. О. ГОНЧАР, В. М. ІВАНКІН,
О. І. МАКОВЕЙ (Київ)

ПРОГНОЗ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ГЕМОПОЕЗУ ТА ЕТАПІВ ХІМІОТЕРАПІЇ

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»
<katerina142@ukr.net>

Хворих на гостру лейкемію обстежували до початку хіміотерапії (ХТ), після I та II її етапів. За даними мієлограми, після фази мієлосупресії у пацієнтів відновлення кістковомозкового гемопоєзу відбувалося за одним із зазначених типів кровотворення: еритроїдним, гранулоцитарним, гранулоцитарно-моноцитарним, моноцитарним та рівномірно змішаним. Показано, що на II етапі обстеження зменшувалась кількість хворих, у яких відновлення кровотворення відбулося за еритроїдним типом, збільшувалась кількість дітей з активацією гранулоцитарної ланки гемопоєзу порівняно з I етапом ХТ. Показники мегакаріоцитарної ланки на обох етапах ХТ практично не різнились. Встановлено кореляційний зв'язок між відсотком еритроїдних клітин у мієлограмі та виживаністю дітей: якщо еритроїдних клітин на I етапі лікування було більше 30 %, то виживаність хворих на гостру лейкемію зменшувалась (U-test – 39) і це може бути додатковим критерієм відбору пацієнтів до групи високого ризику та корекції подальшої ХТ.

Ключові слова: діти, гостра лімфобластна та мієлобластна лейкемія, хіміотерапія, мієлосупресія, типи відновлення ланок гемопоєзу, прогноз.

Відомо, що лікування гострої лейкемії (ГЛ) у дітей ґрунтується на застосуванні стандартизованих програм хіміотерапії (ХТ), спрямованих на ерадикацію пухлинного клону. Досягнення клініко-гематологічної ремісії у хворих не може бути без періоду мієлосупресії. Механізми відновлення кровотворення після ХТ складні і недостатньо вивчені. Останніми роками велике значення надають функціонуванню кістковомозкових елементів та їх взаємодії з мікрооточенням, осо-

бливо у дітей з ГЛ [9], зв'язку між стромальними та гемопоетичними стовбуровими клітинами [4, 6]. Є дані, що відновлення гемопоетичних стовбурових клітин у разі потреби відбувається завдяки мезенхімальному мікрооточенню [7]. Крім того, доведено, що пухлинне мікрооточення має свої функціональні особливості [3, 8]. Однак дотепер недостатньо інформації про зв'язок між станом гемопоезу та результатом лікування хворих на онкогематологічну патологію. Тому визначення прогнозу перебігу ГЛ у дітей за складом елементів ланок гемопоезу на етапах ХТ залишається актуальним.

Мета дослідження – оцінити прогноз перебігу гострої лейкемії у дітей за складом елементів еритроїдної, гранулоцитарної, моноцитарної та тромбоцитарної ланок гемопоезу на етапах ХТ.

Матеріали і методи. Нами обстежено 64 хворих на ГЛ: гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) – 46 дітей (5 – про-В, 38 – «загальний тип», 3 – пре-В); гостру мієлобластну лейкемію (ГМЛ) – 18; вік дітей – 3–18 років. Діагноз ГЛ встановлювали на основі морфологічних та імунофенотипових ознак субстратних клітин кісткового мозку пацієнтів у відділі клінічної імунології ННЦРМ.

Діти, хворі на ГЛ, отримували лікування за стандартними в Україні протоколами. Хворих на ГЛЛ обстежували до початку ХТ, на 33-й день ХТ (після закінчення першої фази індукції ремісії; I етап ХТ) та після закінчення інтенсивної фази лікування перед початком підтримуючої ХТ (II етап ХТ). Обстеження пацієнтів з ГМЛ проводили до початку ХТ, на 21–28-й день ХТ (між першою і другою фазами терапії індукції ремісії) та після закінчення інтенсивної фази лікування перед початком підтримуючої ХТ (II етап ХТ). В період цитостатичної мієлосупресії у жодного хворого не застосовували колонієстимулюючих факторів.

У дітей вивчали клініко-гематологічні характеристики. Показники мієлограм підраховували в мазках кісткового мозку, забарвлених за Романовським – Гімзою, і оцінювали в світловому мікроскопі (збільшення $n \times 900$) відповідно до віку хворих та нормативних даних [6]. За критерії прогнозу ГЛ приймали виживаність пацієнта чи летальний випадок. Обробку отриманих матеріалів проводили за методами математичної статистики (коефіцієнт кореляції Стьюдента, Спірмена, U -критерій).

Результати та їх обговорення. У дебюті захворювання у хворих на ГЛ відмічали зміни процесів проліферації та диференціювання елементів клітин-попередників кісткового мозку за рахунок витіснення нормального кровотворення пухлинним клоном. На I етапі ХТ у всіх хворих констатовано ремісію і відновлення процесів диференціювання клітин-попередників усіх ланок гемопоезу. При аналізі показників мієлограми у хворих на ГЛ, незалежно від імунофенотипових варіантів лейкемії, встановлено тісні кореляційні зв'язки: між відсотком моноцитів, промієлоцитів і мієлоцитів ($R_s = +0,38$); відсотком еритроїдних елементів та еритробластів ($R_s = +0,64$); відсотком еритробластів та моноцитів ($R_s = +0,59$). Ці зв'язки закономірні, оскільки вони логічно витікають з фізіологічних процесів функціонування кісткомозкового кровотворення і залежать від впливу багатьох факторів, у тому числі і ростових [1, 5].

Нами також проаналізовано типи відновлення паростків кровотворення у хворих на ГЛ на I та II етапах ХТ. Враховували відсоток елементів у кожному паростку кровотворення, вищому за нормативний. Стандартизовані індекси дозрівання клітин-попередників еритроїдної та гранулоцитарної ланок гемопоезу, за даними мієлограми, були статистично недостовірні. Брали до уваги кількість еритроїдних клітин, відсоток яких вищий за 30, гранулоцитарних – вищий за 50, а також моноцитарних – вищий за 5. Якщо відсоток клітин не був вищим за нормативний в жодному з паростків кровотворення, результат трактували як рівномірне відновлення клітинності кісткового мозку. Тобто після мієлосупресії спостерігали еритроїдний, гранулоцитарний, гранулоцитарно-моноцитарний, моноцитарний або рівномірний типи відновлення ланок гемопоезу.

В таблиці наведено розподіл дітей з ГЛЛ залежно від характеру відновлення кістковомозкового кровотворення на I та II етапах ХТ. Показано, що на II етапі обстеження зменшувалась кількість хворих, у яких відновлення кровотворення було з превалюванням еритроїдних елементів, вищих за нормативні, та збільшувалась кількість дітей з активацією гранулоцитарної ланки гемопоезу порівняно з I етапом ХТ.

Розподіл хворих на гостру лімфобластну і мієлобластну лейкемію залежно від типу відновлення ланок кровотворення на етапах хіміотерапії

Елемент мієлограми	Етап ХТ	
	I	II
<i>Гостра лімфобластна лейкемія (n = 46)</i>		
Кількість еритроїдних клітин ↑ за 30 %	17 *	7
Кількість гранулоцитарних клітин ↑ за 50 %	0 *	14
Кількість гранулоцитарних клітин ↑ за 50 %, моноцитів ↑ за 5 %	14	16
Кількість моноцитарних клітин ↑ за 5 %	7	7
Кількість клітин всіх паростків в межах нормативних величин	8 *	2
<i>Гостра мієлобластна лейкемія (n = 18)</i>		
Кількість еритроїдних клітин ↑ за 30 %	2	2
Кількість гранулоцитарних клітин ↑ за 50 %	1	3
Кількість гранулоцитарних клітин ↑ за 50 %, моноцитів ↑ за 5 %	10	7
Кількість моноцитарних клітин ↑ за 5 %	3	1
Кількість клітин всіх паростків в межах нормативних величин	2	5

* Різниця між показниками ($P < 0,05$).

У хворих на ГМЛ гемопоез відновлювався за рахунок гранулоцитів з моноцитами і не залежав від етапу ХТ (див. таблицю).

Слід зауважити, що у 4 з 5 пацієнтів, хворих на про-В-ГЛЛ, показники кісткового мозку відновлювались за еритроїдним типом на обох етапах обстеження (I градація: 0,98 – 0,8 – 0,5; II градація: 0,12 – 0,05 – 0,02) ($P < 0,05$) і прогноз перебігу захворювання був несприятливим. У решти хворих підвищувалась кількість гранулоцитарних та моноцитарних клітин-попередників.

Що стосується мегакаріоцитарної ланки, то розподіл хворих на ГЛЛ та ГМЛ за чотирма градаціями (кількість мегакаріоцитів 50 – 150, 50 – 25, нижче за 25 та вище за 150 в 1 мкл) як на I, так і II етапах ХТ, хоча і мав деякі коливання, однак не різнився між собою (I градація: 0,23 – 0,14 – 0,08; II градація: 0,25 – 0,17 – 0,11) ($P > 0,05$).

Ми визначали прогноз перебігу ГЛ у дітей залежно від типів відновлення гемопоезу на етапах ХТ. Встановлено зв'язок між відсотком еритроїдних клітин в мієлограмі (еритробласти, базофільні, поліхроматофільні та оксифільні еритрокаріоцити) і виживаністю дітей, хворих на ГЛ, на I етапі ХТ. Якщо відсоток еритроїдних клітин в мієлограмі вищий за 30, то виживаність хворих зменшувалась, якщо відсоток еритроїдних клітин нижчий за 30, то виживаність пацієнтів збільшувалась (U -test – 39). Цю закономірність виявлено лише у хворих після I етапу лікування і перебіг захворювання в подальшому мав несприятливий прогноз. Тобто відсоток еритроїдних елементів у мієлограмі на I етапі ХТ може бути додатковим критерієм стандартизованих протоколів лікування з відбору пацієнтів до групи високого ризику та корекції подальшої ХТ. Решта визначених показників кісткового мозку на етапах ХТ не впливала на прогноз перебігу ГЛ у дітей.

Висновки. 1. У хворих на ГЛ після ХТ та фази мієлосупресії відновлення кістковомозкового кровотворення відбувалось за еритроїдним, гранулоцитарним, гранулоцитарно-моноцитарним, моноцитарним типами або рівномірним розподі-

лом зазначених елементів у кістковому мозку. 2. Оцінка процесів відновлення гемопоєзу у хворих на ГЛЛ показала, що на I етапі ХТ у 1/3 хворих характерною була активізація еритроїдної ланки гемопоєзу порівняно з II етапом ХТ, на якому збільшувалась кількість дітей з активацією гранулоцитарних клітин-попередників. Різниці в показниках мегакаріоцитарної ланки гемопоєзу у хворих на ГЛ не встановлено як серед варіантів ГЛ, так і етапів ХТ. 3. Встановлено зв'язок між кількістю еритроїдних клітин в мієлограмі та виживаністю дітей, хворих на ГЛ, на I етапі ХТ: якщо відсоток еритроїдних клітин вищий за 30, то виживаність хворих достовірно зменшувалась (U -test – 39). Це може бути додатковим критерієм вибору стандартизованих протоколів лікування хворих на ГЛ та відбору пацієнтів до групи високого ризику щодо прогнозу перебігу захворювання і подальшої корекції ХТ.

Список літератури

1. Владимирская Е. Б. Фундаментальные исследования и клиническая практика // Клини. онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 109–119.
2. Воробьев А. И. Руководство по гематологии. – М.: Медицина, 2002. – 280 с.
3. Паюшина О. В. Кроветворное микроокружение и роль мезенхимальных стромальных клеток в его организации // Успехи соврем. биологии. – 2015. – № 1. – С. 52–63.
4. Asada N., Katayama Y., Sato M. et al. Matrix-embedded osteocytes regulate mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells // Cell. Stem. Cell. – 2013. – Vol. 12, N. 6. – P. 737–747.
5. Back D., Kostova E., Kraaij M. et al. Of macrophages and red blood cells; a complex love story // Front. Physiol. – 2014. – Vol. 5, N. 30. – P. 5–9.
6. Greenbaum A., Hsu Y. M., Day R. B. et al. CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance // Nature. – 2013. – Vol. 495, N. 7440. – P. 227–230.
7. Isern J., Martin-Antonio B., Ghazanfari R. et al. Self-renewing human bone marrow mesospheres promote hematopoietic stem cell expansion // Cell. Rep. – 2013. – Vol. 3, N. 5. – P. 1714–1724.
8. Raffaghello L., Ribatti D., Pistoia V. Cancer associated fibroblasts in hematological malignancies // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, N. 5. – P. 2589–2603.
9. Tiziani S., Kang Y., Harjanto R. et al. Metabolomics of the tumor microenvironment in pediatric acute lymphoblastic leukemia // PLoSOne. – 2013. – Vol. 8, N 12. – P. 82859.
1. Vladimirskaia Ye. B. Fundamental'nyiye issledovaniya i klinicheskaya praktika // Klin. onkogematologiya. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 109–119.
2. Vorob'yov A. I. Rukovodstvopogematologii. – М.: Meditsina, 2002. – 280 s.
3. Payushina O. V. Krovetvornoye mikrookru-zheniye i rol' mezenkhimal'nyikh stromal'-nyikh kletok v yego organizatsii // Uspekhi sovrem. biologii. – 2015. – № 1. – S. 52–63.

ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ЛЕЙКЕМИИ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ГЕМОПОЭЗА И ЭТАПОВ ХИМИОТЕРАПИИ

В. Г. Бебешко, Е. М. Бруслова, Т. И. Пушкарёва, Н. М. Цветкова,
Л. А. Ляшенко, Ж. С. Ярошенко, Е. Е. Кузнецова, Л. А. Гончар, В. И. Иванкин,
Е. И. Маковей (Киев)

Больных острой лейкемией обследовали до начала химиотерапии (ХТ), после I и II её этапов. По данным миелограммы, после фазы миелосупрессии у пациентов восстановление костномозгового гемопоэза происходило по одному из указанных типов кроветворения: эритроидному, гранулоцитарному, гранулоцитарно-моноцитарному, моноцитарному и равномерно смешанному. Показано, что на II этапе обследования уменьшалось количество больных, у которых восстановление кроветворения происходило по эритроидному типу и увеличивалось количество детей с активизацией гранулоцитарного звена гемопоэза по сравнению с I этапом ХТ. Показатели мегакариоцитарного звена на обоих этапах ХТ практически не различались. Установлена корреляционная связь между процентом эритроидных клеток в миелограмме и выживаемостью детей: если эритроидных клеток на I этапе лечения было более 30 %, то выживаемость больных острой лейкемией снижалась (U -test – 39), и это может быть дополнительным критерием отбора пациентов в группу высокого риска и коррекции дальнейшей ХТ.

Ключевые слова: дети, острая лимфобластная и миелобластная лейкемия, химиотерапия, миелосупрессия, типы восстановления звеньев гемопоэза, прогноз.

PROGNOSIS OF ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN DEPENDING ON THE STAGE OF
HEMATOPOIESIS AND PHASES OF CHEMOTHERAPY

*V. G. Bebeshko, K. M. Bruslova, T. I. Pushkareva, N. M. Tsvyetkova, L. O. Lyashenko, J. S. Yaroshenko,
O. Ye. Kuznyetsova, L. O. Gonchar, V. M. Ivankin, O. I. Makovei (Kyiv, Ukraine)*

State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of
Medical Sciences of Ukraine"

Patients with acute leukemia were examined before the start of chemotherapy (CT), and after the I-st and II-nd phase of CT. According myelogram data the bone marrow recovery after myelosuppression occurred with predominance with one of these links of hematopoiesis: erythroid, granulocyte, granulocyte-monocyte, monocyte and uniform mixed types. It is shown, that in the II-nd examination phase the reduced number of cases with erythroid recovery prevalence were existed and the number of children with activation of granulocyte compound of hematopoiesis were increased compared to the I-st phase of CT. Indices of megakaryocyte link in both periods of chemotherapy practically were no different. The correlation between the percentage of erythroid cells in myelogram and child survival were established: if the of erythroid cells in the first stage of treatment exceeded 30 %, the survival of patients with acute leukemia decreased (*U*-test – 39) and it can serve as the additional criterion for detection of high risk patients and correction of further chemotherapy.

Key words: children, acute lymphoblastic and myeloblastic leukemia, chemotherapy, myelosuppression, recovery types of links hematopoiesis, prognosis.