

Пісоцька Л.А.

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ГЕМОПОЕЗУ В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ У ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ МІЄЛОБЛАСТНИЙ ЛЕЙКОЗ

Дніпропетровська державна медична академія

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ГЕМОПОЕЗУ В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ У ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ МІЄЛОБЛАСТНИЙ ЛЕЙКОЗ – Нами вивчено зміну кореляційних відносин між показниками гемопоезу під час терапії у 175 хворих на ГМЛ віком від 15 до 83 років. Оцінку гемопоезу проводили за результатами дослідження периферичної крові, кістковомозкового пунктату. Для математичної обробки даних використовували сучасні статистичні методи, кореляційний аналіз, реалізовані в інформаційно-дослідницькій та експертній системі “НEMA”. Отримані результати можуть бути використані як додаткові критерії ефективності поліхіміотерапії у дорослих хворих на гострий мієлобластний лейкоз.

КОРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОПОЕЗА В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ – Нами изучено изменение корреляционных отношений между показателями гемопоэза во время терапии у 175 больных на ГМЛ в возрасте от 15 до 83 лет. Оценку гемопоэза проводили по результатам исследования периферической крови, стернального пунктата. Для математической обработки данных использовали современные статистические методы, корреляционный анализ, реализованные в информационно-исследовательской и экспертной системе “НЕТ”.

Полученные результаты могут быть использованные как дополнительные критерии эффективности полихимиотерапии у взрослых больных острым миелобластным лейкозом. THE CORRELATION ANALYSIS of PARAMETERS HAEMOPOESIS In an ESTIMATION of EFFICIENCY of THERAPY At the ADULT PATIENTS SHARP – Acute Myeloid Leukemia - is investigated by us change of the correlation relations between parameters HAEMOPOESIS for in time therapy. У 175 the patient on Leukemia in the age of from 15 till 83 years. An estimation HAEMOPOESIS for carried out by results of research of blood and bone marrow. For mathematical data processing used modern statistical methods, the correlation analysis realized in research and expert system “НEMA”. The received results can be used as additional criteria of efficiency therapy at the adult patients sharp Acute Myeloid Leukemia.

Ключові слова: кореляційний аналіз, гемопоез, гострий мієлобластний лейкоз.

Ключевые слова: корреляционный анализ, гемопоэз, острый миелобластный лейкоз.

Key words: the correlation analysis, haemopoesis, acute myeloid leukemia.

Гострий лейкоз (ГЛ) - це клонова злоякісна пухлина кровотворної тканини. Прогноз його за останні 40-50 років принципово змінився. Захворювання, для якого раніше не існувало ефективної специфічної терапії, стало потенційно виліковним.

Оптимістичні надії на підвищення ефективності лікування з 70-х років були пов'язані з інтенсифікацією хіміотерапії, трансплантацією кісткового мозку, використанням ростових та диференціюючих агентів, компонентних гемотрансфузій. Однак показники ефективності лікування в останні роки залишилися стабільними, помітного прогресу в цьому відношенні не спостерігається [4].

У лікуванні гострих мієлоїдних лейкозів (ГМЛ), які частіше зустрічаються у дорослих, досягнутий ще менший прогрес. Були зроблені спроби індивідуалізації терапії різними шляхами, в тому числі вирішенням питання контролю за лікуванням. Для цього запропоновані деякі методи: динамічне вивчення мієлограм [5], дослідження концентрації препарату у крові [7], визначення чутливості бластних клітин до цитостатиків [8], вживання кінетичних показників і математичних моделей на їх підставі [2,6]. Запропоновані методики не завжди достатньо інформативні, важкі при виконанні для хворого, трудомісткі, потребують спеціального дорогого обладнання, тому не можуть

бути широко розповсюджені в гематологічній практиці. Кінетичні моделі не враховують індивідуальність кінетичних параметрів, їх мінливість під час лікування [3].

В основі любого процесу є зміна показників гемо- і мієлограми, інших лабораторних характеристик під час самого лейкозного процесу, дії лікарських препаратів, відповідь нормального кровотворення, лежать важкодоступні та неконтролюючі міжклітинні взаємовідносини. Нами вивчено зміну кореляційних відносин між показниками гемопоєзу під час терапії. Вони передують кількісним показникам периферичної крові, кісткового мозку. Таких досліджень в літературі ми не зустріли.

Виявлені закономірності можуть бути контролем лікування. Обстежено 175 хворих на ГМЛ віком від 15 до 83 років. З них у 26 чол. була наступна клініко-гематологічна ремісія (КГР) – I група, у II групу ввійшли хворі без КГР (149 чол). Контрольною групою були 48 практично здорових осіб. Оцінку гемопоєзу проводили за результатами дослідження периферичної крові, кістковомозкового пунктату. Для математичної обробки даних використовували сучасні статистичні методи, кореляційний аналіз, реалізовані в інформаційно-дослідницькій та експертній системі “НЕМА” [1]. Аналіз показників гемограм проводився перед початком хіміотерапії (ХТ), на 10, 20 та 30 день від початку курсу. Лікування хворих проводилось за стандартними схемами цитостатичних препаратів для даної форми лейкозу.

Результати аналізу характеристик гемограм представлені в таблиці 1.

В обох групах хворих через 10 днів після початку ХТ спостерігалось зниження показників червоної крові; це було більш виражено у хворих з наступною КГР. Далі вони у хворих з ефектом піднімаються і через 30 днів після початку терапії є значно вищими, ніж у хворих без КГР, але ще нижче норми. Кількість ретикулоцитів в обох групах хворих під час проведення ХТ знижувалася, але у хворих з наступною КГР до 30 дня від початку ХТ перевищувала норму, що свідчить про відновлення еритропоєзу, тоді як у хворих без КГР вона залишалась низькою. Кількість тромбоцитів під час ХТ в обох групах знижувалася. До 20 дня терапії у хворих з наступною КГР вона значно підвищувалась (155,71 г/л), продовжувала підвищуватись до 30 дня терапії, достовірно відрізняючись від хворих без КГР. В останніх зберігалась виражена тромбоцитопенія. На фоні ХТ лейкоцитоз в обох групах знижувався. У хворих з ефектом це зниження було до лейкопенії, тоді як у хворих II групи кількість лейкоцитів не зменшувалась до норми і до 20 дня від початку ХТ знову мала тенденцію до підвищення.

Відсотковий вміст бластних клітин після початку ХТ в обох групах знизився, продовжуючи знижуватись до зникнення у хворих з послідовною КГР, тоді як у хворих без ефекту з 10 дня терапії зменшення лейкозних клітин не спостерігалось.

Кількість гранулоцитів у порівнюваних групах змінювалась по-різному. У хворих з наступною КГР виявили зниження кількості паличкоядерних нейтрофілів, особливо до 20 дня від початку ХТ. Вона була достовірно нижчою, ніж у хворих без ефекту. В останніх – кількість паличкоядерних нейтрофілів незначно знизилась до 10 дня з послідовним недостовірним підвищенням. Кількість сегментоядерних нейтрофілів у хворих з наступною КГР значно зменшилась при першому ж дослідженні після початку ХТ, достовірно відрізняючись від хворих без КГР ($P=0,004$). Після цього у хворих першої групи спостерігали підвищення сегментоядерних нейтрофілів до норми до 30 дня від початку ХТ. У хворих без ефекту кількість їх зростає незначно до 10 дня ХТ без подальшого зростання і була достовірно нижчою, ніж у хворих з наступною КГР.

Відповідно, але в протилежному напрямку, змінювалась і кількість лімфоцитів, підвищуючись з наступною нормалізацією до 30 дня у хворих з ефектом і незначно змінюючись у хворих без нього.

Привертає увагу значне підвищення відсоткового вмісту моноцитів у хворих з позитивним відгуком на ХТ вже до 10 дня від початку ХТ. У хворих без КГР їх кількість знижувалась без подальшого підйому, достовірно відрізняючись від хворих з наступною КГР.

Таким чином, вивчення показників периферичної крові в динаміці у хворих на ГМЛ дозволило виявити їх відмінності залежно від ефективності ХТ. У хворих з наступною КГР, на відміну від хворих без ефекту, спостерігалось зниження кількості бластних клітин, важка анемія, виражена гранулоцитопенія вже з першого, другого аналізів крові після початку ХТ з відносним лімфоцитозом і з послідовним відновленням показників до норми або наближенням до неї вже до 20 дня терапії. До 10 дня виявлявся моноцитоз. Усі перелічені характеристики мають прогностичне значення.

Аналіз кореляційних взаємовідносин між показниками гемограми у хворих на ГМЛ з наступною КГР і без неї в динаміці довів: в обох групах до лікування був позитивний кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну і кількістю еритроцитів та негативний – між кількістю лейкоцитів і лімфоцитів, які зберігалися і під час його проведення. Кореляційні взаємовідносини, пов'язані із зростанням лейкозної пухлини у порівнюваних групах, відрізняються. Так, у хворих без ефекту спостерігалась негативна залежність між кількістю лейкоцитів і сегментоядерних нейтрофілів протягом всієї терапії, тоді як у хворих з наступною КГР вона не виявлялась, але через 30 днів від початку ПХТ з'являлась позитивна залежність між цими характеристиками. Прямий кореляційний взаємозв'язок між кількістю лейкоцитів і бластних клітин зберігався протягом всього лікування у хворих без ефекту і зникав в аналізі крові через 10 днів після початку ХТ у хворих з ефектом. Негативні кореляційні зв'язки між кількістю бластних клітин і лімфоцитів, сегментоядерних нейтрофілів, тромбоцитів у перших також не змінюються під час терапії, а у хворих з наступною КГР вони зникають через 10 днів або в першому ж аналізі крові після початку курсу. Кореляційний зв'язок між кількістю лейкозних клітин і моноцитів не виявлявся до початку лікування, мабуть через низьку кількість моноцитів. Але в першому ж аналізі крові під час терапії він з'являвся в обох групах хворих, однак у хворих без ефекту він повторювався у всіх наступних гемограмах, тоді як у хворих з наступною КГР він зникав. Позитивний кореляційний зв'язок між кількістю сегментоядерних нейтрофілів і лімфоцитів стає негативним в першому ж аналізі крові при ефективному лікуванні.

По мірі розвитку лейкозу в разі неефективного лікування з'являються: зворотна залежність між кількістю лейкоцитів і тромбоцитів, позитивні кореляційні зв'язки між останніми та кількістю нейтрофілів, між ним і вмістом гемоглобіну, еритроцитів. Зростаюча пухлина має пригнічуючу дію на кровотворення, що призводить до розвитку однакових зворотних кореляційних зв'язків між його паростками та лейкозною популяцією і таким чином встановлює пряму залежність між самими паростками.

У хворих з наступною КГР до 20 дня від початку ХТ з'являються позитивні кореляційні зв'язки між кількістю ретикулоцитів і сегментоядерних нейтрофілів, а пізніше – і тромбоцитів, що, можливо, віддзеркалює процес відновлення нормального гемопоезу. Ці результати узгоджуються із даними аналізу середніх величин. У хворих без ефекту до того часу виявлявся позитивний кореляційний зв'язок кількості ретикулоцитів з кількістю лімфоцитів, що, мабуть, віддзеркалює неефективний еритропоез, який підсилюється при проведенні цитостатичної терапії, відсутність відновлення грануло- і тромбоцитопоезу.

Таким чином, про ефективність терапії свідчать: глибока анемія, тромбо-, лейкопенія з відновленням до 20 дня від початку ХТ, різке зниження гранулоцитів з відносним лімфоцитозом у першому ж аналізі крові. В той же час має місце зворотна залежність між кількістю різних видів гранулоцитів і кількістю лімфоцитів, які властиві здоровим. Через деякий час, до 20 дня від початку ПХТ, повністю зникають залежності, які характеризують зростання пухлинної маси.

Про неефективність ХТ свідчать: відсутність значного зниження відсотка бластних клітин і зростання сегментоядерних нейтрофілів, зменшення лімфоцитів після 10 дня терапії, а також збереження зворотних кореляційних зв'язків кількості лейкозних клітин із показниками залишкового кровотворення, поява позитивних кореляційних зв'язків між останніми.

Отримані результати можуть бути використані як додаткові критерії ефективності схеми поліхіміотерапії у дорослих хворих на гострий мієлобластний лейкоз.

1. Генкин А.А., Медведев В.К. Коэффициенты корреляции клиничко-лабораторных данных как признаки механизмов регуляции // Клинич. лаб. диагностика. - 1996. - № 3. - С.44-48.
2. Илюхин А.В., Ключанская Н.В., Шафиркин А.В. Возможности индивидуальной функциональной диагностики, терапии и прогнозирования гемобластозов // Гематол. и трансфузиол. - 1993. - № 6. - С.26-28.
3. Мамаев Н.Н. Цитогенетические и кинетические характеристики кроветворных элементов костного мозга и крови больных острым лейкозом и хроническим миелолейкозом: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - Л., 1981. - 40 с.
4. Савченко В.Г., Паровничникова Е.Н., Клясова Г.Ф. и др. Итоги многоцентрового кооперативного исследования по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых // Тер. архив. - 1994. -№ 7.-С.11-17.
5. Browman J., Preisler H. et al. Use of the day 6 bone marrow to alter remission induction therapy in patients whith acute myeloid leukemia // Brit. J. Haemat. - 1989. -71, №4.-P.493-497.
6. Colly L. P., Peters W. G. Cell kinetics after high dose cytosine arabinoside in patients with acute myelocitic leukemia // Blut. -1990. - 60, № 2. - P.76-80.
7. Kumar L., Kochupillai V., Dua H. Low-dose cytosine arabinoside in acute non-lymphoblastic leukemia // Cancer. -1989. - 63, № 3. - P.415-418.
8. Nara N., Suzuki T. et al. Relationship between the in vitro sensitivity to cytosine arabinoside of blast progenitors and the outcome of treatment in acute myeloblastic leukemia patients // Br. J. Haematol. -1988. - 70, № 2. - P.187-191.