

УДК 616.155.194.74

Поступила 30.09.92

*А. И. СМІКОДУБ, А. В. НОВИЦКАЯ, В. Д. ДРОЗДОВА,
Е. А. ЛИФШИЦ, Г. С. ЛОБЫНЦЕВА, И. А. ВОТЯКОВА (Киев)*

О ЛЕЧЕНИИ ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА

Украинский центр эмбриональных тканей, Республиканский детский гематологический центр (зав. — проф. В. Д. Дроздова),
Институт проблем кробиологии и кривоимедицины АН Украины

Больной М., 1977 года рождения, поступил в гематологическое отделение детской специализированной клинической больницы № 14 г. Киева 04.01.91 г. с диагнозом: гипопластическая анемия? Миелодиспластический синдром? При поступлении беспокоили головная боль, головокружение, сердцебиение, одышка при незначительной нагрузке, плохой аппетит, выраженная слабость, бледность кожи и геморрагическая сыпь преимущественно по латеральным поверхностям конечностей.

Считает себя больным с декабря 1990 г., когда после перенесенного herpes zoster постепенно появились бледность кожи, точечная геморрагическая сыпь на голенях. Был обследован и принимал лечение в Волынской областной детской больнице. В периферической крови выявлены следующие изменения: э. — $3,42 \cdot 10^{12}$ в 1 л, Нв — 118 г/л, л. — $2,7 \cdot 10^9$ в 1 л. Получал кортикостероидную терапию — берликорт в дозе 56 мг в сутки в течение 2 нед без положительного эффекта.

Из данных анамнеза: изредка болел острыми респираторными заболеваниями, ангиной. Вирусным гепатитом, туберкулезом, инфекционными заболеваниями в детстве со слов родителей не болел. Аллергологический анамнез без особенностей.

При осмотре больной повышенного питания, с диспластическим отложением жира в типичных местах как при синдроме Иценко-Кушинга. Кожа бледная, на коже голени обильная пятнисто-петехиальная сыпь. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пульс — 104 в 1 мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД — 110/70 мм рт. ст. Границы относительной тупости сердца в пределах нормы. Тоны сердца обычные, на верхушке выслушивается систолический шум. Над легкими ясный перкуторный звук. Дыхание везикулярное. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени выступает из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии на 2 см. Селезенка не пальпируется. Проведены в полном объеме и динамике общеклинические лабораторные и инструментальные исследования.

Анализ крови при поступлении: э. — $2,4 \cdot 10^{12}$ в 1 л, Нв — 72 г/л, цв. пок. — 0,9, л. — $2,4 \cdot 10^9$ в 1 л, э. — 2 %, н. п. — 10 %, н. с. — 19 %, лимф. — 54 %, мон. — 15 %, тр. — $12 \cdot 10^9$ в 1 л, СОЭ — 15 мм/ч. Для уточнения диагноза 24.01.91 г. была произведена стерильная пункция. Миелограмма (табл. 2,3) характеризовалась резким угнетением миелоидного, эритроидного ростка, практическим отсутствием клеток мега-

Таблица 1. Динамика изменений показателей периферической крови больного М.

Показатели	До транс-плантации	После первой трансплантации							После второй трансплантации						
		1-е сутки	2-е сутки	7-е сутки	11-е сутки	15-е сутки	25-е сутки	41-е сутки	3-е сутки	7-е сутки	30-е сутки	48-е сутки	Через 2 мес	Через 2,5 мес	Через 11 мес
Эритроциты, 10^{12} в 1 л	1,5	1,9	2,1	2,1	1,5	1,1	2,3	2,5	1,5	1,77	2,5	2,32	3,41	4,01	3,66
Гемоглобин, г/л	61	70	72	56	42	80	94	60	53	75	88	132	150	154	
Цветовой показат.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,0							
Ретикулоциты	Не опр.	Не опр.	13%	Не опр.	Не опр.	Не опр.	Не опр.	13%	15%	8%	32%	Не опр.	Не опр.	Не опр.	Не опр.
Лейкоциты, 10^9 в 1 л	3,4	2,1	1,6	2,4	1,5	2,2	2,9	2,4	2,5	2,0	2,9	4,1	3,41	3,8	5,1
Базофилы								2				1	1	1	3
Эозинофилы															
Метамеллоциты			1												
Палочкоядерные	2	1	3	2	2		3	3	36,3	4					
Сегментоядерные	13	14	22	31	34		39	22		36	37	42	27	41	
Лимфоциты	78	82	70	60	55		53	60	61,2	46	59	53	69	54	
Моноциты	7	3	4	7	9		3	15	2,5	11	3	4	3	2	
Тромбоциты, 10^9 в 1 л	21	22,8	16,8	15,0	12,1		32,5	21	42	93	116	230	230	230	
СОЭ, мм/ч	35	20	65	63	46		40	48	5	5	8	3	3	2	
Мононуклеары							Нормо-бласты	3							
Эритроциты, содержание фетального гемоглобин	—	2%	2%	—	12%	-27%	32%	54%	116%	130%	128%	190%	274%	270%	

кариоцитарного роста. Диагноз: приобретенная апластическая анемия.

Проводили лечение полькортолоном (48 мг/сут) в течение 20 дней с последующим снижением суточной дозы до 16 мг/сут — 2 нед, нероболом (15 мг/сут) постоянным курсом — 2 мес, переливание эритроцитарной массы (6 раз). Больной получал антибактериальную терапию с целью профилактики инфекционных осложнений. 29. 01. 91 г. была произведена трансплантация криоконсервированных гемопоэтических клеток эмбриональной печени человека (ГК ЭПЧ), полученных в отделе криобиологии системы репродукции доктором биологических наук Г. С. Лобынцевой и кандидатом биологических наук И. А. Вотяковой (институт проблем криобиологии и криомедицины АН Украины) [1,2]. Введены клетки от одного эмбриона 10-недельной гестации, общий объем клеточной суспензии — 3 мл, концентрация клеток составляла $55 \cdot 10^6$ в 1 м, КОЕ-ГМ — $78,6 \cdot 10^3$, способ введения — внутривенный.

Таблица 2. Миелограмма больного М.

Показатели	До первой трансплантации. %	На 9-е сутки после первой трансплантации. %	На 15-е сутки после второй трансплантации. %	На 34-е сутки после второй трансплантации. %
Нейтрофилциты				
промиелоциты	0,5	0,2	1	3,6
миелоциты	3	8,6	10	15
метамелоциты	0,5	7,5	6	8,2
палочкоядерные	4,5	3,3	8,6	7,6
сегментоядерные		0,5	6,3	5
Все нейтрофильные элементы	8,5	20,1	31,9	39,4
Эозинофилы				
сегментоядерные	0,5	1	1	3,6
Базофилы				
сегментоядерные	5,5	4,6	3	0,2
Эритробласты	2,5	8,6	5	4,8
Нормоциты				
базофильные	6,8	11,3	8	8,8
полихроматофильные	3,5	23,3	23	23,2
оксифильные	0,2	0,6	1,6	4,4
Все эритроидные элементы	13	43,8	37,6	41,2
Лимфобласты	0,5	3,3	3	3,6
Лимфоциты	66,5	24,3	20,6	9,4
Голоядерные	5	0,6	2,6	2,4
Плазматические клетки	0,5	2,3	0,3	0,2
Количество мегакариоцитов	0	Единичные в препарате	2 : 25 в поле зрения	2 : 10 000 функционирующие
Количество миеелокариоцитов, $\cdot 10^9$ в 1 л	2	10	10	230

Через 8—12 ч после трансплантации больной отмечал улучшение общего самочувствия, появление аппетита, уменьшение слабости, головной боли. Температура тела не повышалась. На 1-е сутки после трансплантации наблюдали незначительное повышение уровня эритроцитов, гемоглобина, на 7-е сутки — повышение уровня лейкоцитов (табл. 1.) Количество тромбоцитов не возросло. В периферической крови увеличилось количество эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин с 2‰ на 3-и сутки после трансплантации ГК ЭПЧ до 12‰ на 11-е сутки (фетальный гемоглобин определяли по Клейнгауеру и Бетке) [3]. В миелограмме на 9-е сутки после первой трансплантации отмечено незначительное увеличение всех ростков кроветворения.

Начиная с третьей недели после трансплантации ГК ЭПЧ показатели периферической крови начали снижаться: э. — $1,1 \cdot 10^{12}$ в 1 л

Нв — 42 г/л, л. — $1,5 \cdot 10^9$ в 1 л. Суточная доза кортикостероидов была увеличена до 48 мг в сутки. Провели переливания эритроцитарной массы (3 раза).

Учитывая данные зарубежных авторов [4, 5, 6], собственных наблюдений, а также отсутствия эффекта у больного, было решено провести повторную трансплантацию ГК ЭПЧ, которая является источником не только стволовых клеток гепомоза, но и колониестимулирующих факторов. На 42-е сутки после первой трансплантации ГК ЭПЧ 12.03.91 г. произведена трансплантация ГК ЭПЧ от эмбриона 8-недельной гестации: введено 4,5 мл клеточной суспензии, концентрация клеток составляла $76,5 \cdot 10^6$ в 1 мл, КОЕ-ИМ — $60,8 \cdot 10^3$.

Таблица 3. Абсолютное содержание форменных элементов костного мозга больного М. до и после трансплантации

Показатели	До первой трансплантации, 10^9 в 1 л	На 9-е сутки после первой трансплантации, 10^9 в 1 л	На 15-е сутки после второй трансплантации, 10^9 в 1 л	На 24-е сутки после второй трансплантации, 10^9 в 1 л
Нейтрофилы				
промиелоциты	0,01	0,02	0,1	8,28
миелоциты	0,06	0,86	0,1	34,5
метамиелоциты	0,01	0,75	0,6	18,86
палочкоядерные	0,09	0,33	0,86	17,48
сегментоядерные		0,05	0,63	11,5
Эозинофилы				
сегментоядерные	0,01	0,1	0,1	8,28
Базофилы				
сегментоядерные	0,11	0,46	0,3	0,46
Эритробласты	0,05	0,86	0,5	11,04
Нормоциты				
базофильные	0,136	1,13	0,8	20,24
полихроматофильные	0,07	2,33	2,3	53,36
оксифильные	0,004	0,06	0,16	10,12
Лимфобласты	0,01	0,33	0,03	8,28
Лимфоциты	1,33	2,43	2,06	21,62
Голоядерные	0,1	0,06	0,26	5,52
Плазматические клетки	0,01	0,23	0,3	0,46
Мегакариоциты	0	Единичные в препарате	2 : 25 в поле зрения нефункционирующие	2 : 10000 функционирующие
Мегакариоциты	2	10	10	230

На 3-и сутки после трансплантации наблюдали снижение уровня эритроцитов до $1,5 \cdot 10^{12}$ в 1 л, хотя процент эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин, значительно возрос. Увеличение в дальнейшем количества форменных элементов крови различных ростков сопровождалось клиническим улучшением состояния больного: отсутствовали свежие высыпания на коже, уменьшились явления интоксикации (слабость, потливость), появился аппетит. Активно уменьшалась доза глюкокортикоидов, переливания компонентов крови не проводили. Значительное увеличение количества тромбоцитов в периферической крови отмечено на 7-е сутки, и в дальнейшем наблюдалась тенденция их роста вплоть до нормализации количества. Увеличение количества лейкоцитов в периферической крови выявлено с 30-х суток после второй трансплантации с тенденцией в дальнейшем к постоянному увеличению. Количество эритроцитов восстанавливалось значительно медленнее. В течение 50—60 дней показатели эритроцитов находились в пределах $2,5—3,0 \cdot 10^{12}$ в 1 л, гемоглобина — 75—90 г/л. Процент содержания эритроцитов эмбрионального происхождения находился на уровне 100—150%. Происходило нарастание клеток красной крови с тенденцией к полной нормали-

зации на 3—4-й месяц после трансплантации. С 3-го по 11-й месяц наблюдения количество эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин, в периферической крови составляло от 230 до 270‰.

Подсчитанные на 15 и 34-е сутки после второй трансплантации миеелограммы свидетельствовали об улучшении кроветворения всех ростков костного мозга, включая мегакариоцитарный (см. табл. 2, 3).

Больной выписан из гематологической клиники с улучшением состояния на 37-е сутки после повторной трансплантации. Постепенно была полностью отменена кортикостероидная терапия, не проводились переливания компонентов крови. В настоящее время больной ведет активный образ жизни, находится под наблюдением гематолога, состояние его удовлетворительное.

Список литературы

1. Грищенко В. И., Лобынцева Г. С., Вотякова И. А. и др. Гемопоэтические клетки эмбриональной печени.— К.: Наук. думка, 1988.— 190 с.
2. Клиническое применение криоконсервированных гемопоэтических клеток эмбриональной печени человека: Метод. рекомендации / Сост. В. И. Грищенко, Г. С. Лобынцева, И. А. Вотякова и др.— К.: Б. и., 1981.— 9 с.
3. Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии.— София: Медицина и физкультура, 1968.— 1063 с.
4. Gale R. P. Fetal liver transplantation in hematologic disorders. // Fetal Liver Transplantation.— Alan. R. Liss. Inc.— 1985.— P. 293—297.
5. Izzi T., Polchi P., Galimberti M. et al. // Fetal liver transplantation in aplastic anemia and acute leukemia // Fetal Liver Transplantation.— Alan. R. Liss. Inc.— 1985.— P. 237—249.
6. Touraine J. L., Roncardo M. G., Marsèglia G. L. // Fetal liver transplantation in immunodeficiencies and inborn errors of metabolism // Fetal Liver Transplantation.— Alan. R. Liss. Inc.— 1985.— P. 299—313.