

Цитокины в широкой клинической практике: чем уже, тем лучше

К.Н. МЕЛКОВА
С.Г. ПУШКАРЕВА
Н.В. ГОРБУНОВА
Г.П. ФРОЛОВ
ГНЦ-Институт
биофизики, Москва

По мере изучения многообразия свойств идентифицированных и клонированных к настоящему времени цитокинов, их применение в клинической практике становится все более актуальным. Появилась тенденция использования для лечения больных цитокинов, основной эффект которых достаточно узок и предсказуем. Сужаются и показания для использования некоторых препаратов.

Цитокины – большая семья растворимых межклеточных пептидов, которые продуцируются практически всеми клетками организма и включают наряду с другими группу «гормонов иммунного ответа» – или интерлейкинов (ИЛ) и группу т. н. «гемопоэтических ростовых факторов» (ГРФ). К концу 2001 г. были описаны 25 видов ИЛ и некоторые ГРФ: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор – ГМ-КСФ, макрофагальный фактор роста – М-КСФ, эритропоэтин – ЭПО, тромбopoэтин – ТПО, фактор, стимулирующий стволовую кроветворную клетку SCF (1).

По мнению авторов множества работ и публикаций, посвященных изучению цитокинов, к настоящему времени об их биологии, механизмах действия и взаимодействия мы знаем чрезвычайно мало. Например, термин «гемопоэтические ростовые факторы» очень односторонне характеризует эти биологические агенты. Он возник в связи с первым обнаружением одного из свойств этих цитокинов. Впоследствии оказалось, что кроме чрезвычайно важной роли стимуляторов роста гемопоэтических клеток, их дифференцировки и активности, эти молекулы жизненно

необходимы для правильного функционирования ЦНС, кардио-респираторной системы, алиментарного тракта и печени, костной репарации, метаболизма липидов, эмбриогенеза и сохранения беременности. С другой стороны, молекулы, которые описаны как факторы роста для других тканей и систем (в т. ч. интерлейкины), в некоторых обстоятельствах играют важную роль в гемопоэзе и т. д.

Все известные к настоящему времени цитокины обладают свойством плеотропности, т. е. влияют на многие органы и системы человека. Кроме того, эти биологические агенты работают в сложном взаимодействии между собой и настолько способны перекрывать функции друг друга, что полное исчезновение одного из них может не отразиться на функционировании организма. С другой стороны, для получения какого-либо конкретного, определенного эффекта необходимо взаимодействие нескольких цитокинов. Например, для правильного развития и поддержания функции каждой клеточной линии гемопоэза необходимы цитокины двух и более видов.

Несомненно, что и гемопоэз и иммунокомпетентность зависят от баланса между оказываемыми на них стимулирующими и ингибирующими воздействиями. И, как оказывается, в структуру многих ростовых факторов и интерлейкинов входит фрагмент, функция которого – ослабление эффективности фактора.

В практической гематологии и онкологии идентификация и клонирование ГРФ и ИЛ произвели революцию. И, тем не менее, из-за недостаточной изученности многообразия механизмов воздействия этих биологически активных молекул на организм человека, лишь немногие цитокины получили официальное разрешение на исполь-

зование в клинической практике. До сих пор большинство клонированных цитокинов применяется только в научно-исследовательских учреждениях в рамках клинических исследований.

В России официально разрешено клиническое применение интерлейкинов двух видов:

- ИЛ-1-бета (Беталейкин, производство ГНИИ ОЧБ, Россия),
- ИЛ-2 (Пролейкин, производство фирмы Кайрон, Голландия; Ронколейкин, производство фирмы Биотех, Россия) и
- гемопоэтических ростовых факторов трех видов:
 - Г-КСФ (Нейпоген – Filgrastim, производство Foffmann-La Roche; Граноцит – Lenograstim, производство Aventis Pharma),
 - ГМ-КСФ (Лейкомакс – Molgramostin, производство Novartis Pharma),
 - ЭПО (Рекормон – эпоэтин бета, производство Foffmann-La Roche; Эпрекс, эпоэтин альфа, производство Cilag; Эритростим – эпоэтин бета, производство НПО Микроген, Россия).

Коротко остановимся на свойствах цитокинов, разрешенных к клиническому применению в России.

ИНТЕРЛЕЙКИН-1

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) является сложным, влияющим на функцию очень многих клеток цитокином, включает двух агонистов (IL-1-alpha и IL-1-beta), два рецептора (биологически активный IL-1-RI и инертный IL-1-RII) и специфический рецептор антагонист IL-1-Ra. Баланс между IL-1 и IL-1-Ra в тканях играет важную роль в определении тяжести течения многих болезней. Продуцируется главным образом макрофагами и моноцитами (1).

ИЛ-1 является медиатором воспаления (наряду с ТНФ и другими цито-

кинами). Увеличение его продукции отмечено у пациентов с инфекциями (вирусной, бактериальной, грибковой, паразитарной), опухолями (солитарными и гемобластомами), аутоиммунными заболеваниями и болезнью Альцгеймера, после травмы и хирургического вмешательства, инфаркта миокарда, острого панкреатита и т.д.(2).

Представления о противоопухолевой активности этого цитокина несколько противоречивы. С одной стороны, он вызывает микроваскулярные поражения, приводящие к некрозу опухоли (3), с другой стороны, его активация может вызывать образование каскада вторичных протуморогенных факторов – стимуляторов опухолевой пролиферации, ангиогенеза и опухолевой инвазии (4). В литературе приводятся данные, свидетельствующие, что использование небольших доз ИЛ-1 в сочетании с химиотерапией (ХТ) увеличивает ее противоопухолевый потенциал при солидных опухолях (5). С другой стороны, имеются данные о том, что при применении ХТ в сочетании с ИЛ-1 увеличивается поздняя, не связанная с прогрессией опухоли летальность (6). При остром нелимфобластном лейкозе ИЛ-1β и ГМ-КСФ, по-видимому, являются ключевыми цитокинами, осуществляющими аутокринную регуляцию роста лейкозного клона, при этом роль основного индуктора отводится ИЛ-1 (7). При множественной миеломе (ММ) рекомбинантный ИЛ-1α стимулирует клетки опухоли к продукции ИЛ-6, который, в свою очередь, поддерживает пролиферацию клеток миеломы. Интерлейкин-1β также обнаруживается в ткани ММ и является медиатором костно-резорбтивной активности этой опухоли (1).

Для поддержания нормального гемопоэза ИЛ-1, по-видимому, не нужен, у здорового человека в крови он не определяется даже при исследовании чувствительным ПЦР-методом (8). При развитии недостаточности гемопоэза, тем не менее, ИЛ-1 демонстрирует «скромный» гемопоэтический эффект (9). Он способен увеличивать продукцию различных ГРФ:

- стимулирует стволовые клетки к продукции ИЛ-6 (11-12), что приводит к увеличению количества мегакариоцитов в костном мозге и уровня тромбоцитов в крови (12).
- является синергистом с Г-КСФ в стимуляции пролиферации и диф-

ференцировки предшественников нейтрофилов. Впрочем, этот эффект наблюдается далеко не всегда. Например, у пациентов с апластической анемией (АА) после лечения в течение 5 дней ИЛ-1α в дозе от 30 до 100 нг/кг/д количество клеток в периферической крови и костном мозге не увеличивалось (13), как не было получено сколько-нибудь стабильного улучшения показателей периферической крови у пациентов с глубокими панцитопениями после «несостоятельной» трансплантации костного мозга («неприживления» трансплантата). ИЛ-1 у этих больных вводили в/в в дозах от 20 до 500 нг/кг веса повторными 2-5-дневными курсами (10,14).

Гемопоэтический эффект ИЛ-1 всегда «непрямой», проявляется через индукцию выработки других цитокинов, и, по-видимому, может быть достигнут «прямым» использованием этих цитокинов (9).

Считается, что ИЛ-1 является миелопротектором, если введен до или непосредственно после облучения и химиотерапии (преклинические исследования) (15,16), и способствует восстановлению нейтрофилов и тромбоцитов после ХТ и сублетального облучения (17-19). В то же время в литературе приводятся данные, что использование ИЛ-1 при химиотерапии или облучении усугубляет функциональные повреждения стволовых клеток и других гемопоэтических предшественников, вызванные химиотерапией и облучением (20).

Эффект ИЛ значительно компрометирован токсичностью. По клиническим данным, представленным в литературе, и нашему собственному опыту токсичность ИЛ-1 больше при в/в введении, чем при п/к. П/к введение сопровождается локальной болезненностью, эритемой, отеком, почти у всех пациентов возникает дозозависимые ознобы и лихорадка (пирогенна даже доза в 1 нг/кг). Практически все пациенты, получавшие ИЛ-1 в/в в дозе выше 100 нг/кг имели гипотензию.

В России ИЛ-1-бета в настоящее время рекомендован для сокращения сроков постцитостатического агранулоцитоза. Наш опыт применения препарата с этой целью оказался не слишком удачным: клинический эффект был сомнительным, токсичность высокой. Попытка использования ИЛ-1-бета для мобилизации СКПК оказалась драматичной: в лейкоконцентратах было получено большое

количество СД 34+клеток, но трансплантаты оказались несостоятельными. Двое из четырех пациентов, получивших трансплантаты ГСК после ТТО-содержащих режимов подготовки, умерли от инфекционных осложнений без признаков восстановления кроветворения из трансплантата (на Д+56 и Д+85). Еще у двоих пациентов (подготовка Алкеран 200 мг/м²) сроки восстановления гемопоэза соответствовали спонтанному восстановлению (уровень нейтрофилов оставался < 500 тыс/мкл и тромбоцитов < 100 тыс/мкл в течение более 35 дней).

ИНТЕРЛЕЙКИН-2

Интерлейкин-2 был первоначально описан как ростовый фактор Т-клеток (21), но оказалось, что он также является стимулятором и В-клеток, и НК-клеток. В клинической практике ИЛ-2 использовали для лечения опухолевых заболеваний, в т. ч. опухоли почки (21). Эффективность монотерапии была невысокой (частота полных ремиссий 5-10%) и сопровождалась значительной токсичностью терапии. Упоминается применение ИЛ-2 для лечения пациентов с лимфомами (в т.ч. с кожными Т-клеточными лимфомами), главным образом, в программе поддержания ремиссии (23). В высоких дозах Интерлейкин-2 входит в программу лечения диссеминированной меланомы (24).

ИНТЕРЛЕЙКИН-3

Интерлейкин-3 однократно использовался нами у пострадавшего с ОЛБ крайне тяжелой степени в 1991 г (25). ИЛ-3 вводили (в/в 10 мкг/кг с 6 по 31 день) в сочетании с ГМ-КСФ (6 мкг/кг с 1 по 39 день) пострадавшему с ОЛБ IV степени при средней дозе относительно равномерного облучения 15 гр; пациент, имевший облучение в дозе, несовместимой с жизнью, погиб на 113 день от дыхательной недостаточности, продемонстрировал частичное восстановление кроветворения, начавшееся спустя месяц после облучения. ➡

Цитокины – большая семья растворимых межклеточных пептидов, которые продуцируются практически всеми клетками организма и включают, наряду с другими, группу «гормонов иммунного ответа» – или интерлейкинов (ИЛ) и группу т. н. «гемопоэтических ростовых факторов» (ГРФ).

ИЛ-3 синтезируется в основном активированными Т-клетками и NK (26) и наиболее интересен в связи со способностью *in vitro* стимулировать мультилинейные предшественники гемопоэза (27). ИЛ-3 в комбинации с другими цитокинами, такими как SCF, IL-6, IL-1, G-CSF, GM-CSF, EPO и TPO, вызывает пролиферацию CFU-GM, CFU-Eo, CFU-Baso, BFU-E, а также CFU-GEMM в среде, и стимулирует пролиферацию CD34+клеток в культуре (27). Исследование *in vitro* супернатанта долговременной культуры костного мозга больных АА показывает, что стромальные клетки продуцируют ИЛ-3 в недостаточном количестве (28).

ИЛ-3 применяли в различных клинических исследованиях для мобилизации стволовых клеток в периферическую кровь, для укорочения периода цитопении после химиотерапии и трансплантации, а также в других ситуациях костномозговой недостаточности. При изолированном использовании данного цитокина эффект оценивался как незначительный. В Европейском многоцентровом исследовании у 3 из 40 больных с анемией Diamond-Blackfan была получена ремиссия основного заболевания (29). У пациентов с МДС и АА, леченых, ИЛ-3, иногда наблюдалось некоторое увеличение уровней тромбоцитов, гемоглобина и нейтрофилов. При сочетании с другими ростовыми факторами (например, при введении ГМ-КСФ после ИЛ-3) описано возрастание эффективности лечения костномозговой недостаточности (30).

Возникновение побочных эффектов ИЛ-3 зависит от дозы препарата. Описываются лихорадка, сыпь, слабость, диарея, костно-мышечные боли, озноб, головная боль, конъюнктивиты, отеки, боли в груди, одышка, тромбоцитопения, фиброз костного мозга, отек легких. Больные с костномозговой недостаточностью переносят лечение Интерлейкином-3 лучше, чем пациенты после цитостатического лечения (30).

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ГРАНУЛОЦИТАРНО- МАКРОФАГАЛЬНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР (ГМ-КСФ)

ГМ-КСФ является полипептидом, синтезируется Т-клетками, макрофагами, мастоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. Рецепторы к фактору имеют мононуклеарные фагоциты, нейтрофилы, эозинофилы, эндотелиальные клетки и фибробласты. ГМ-КСФ стимулирует пролиферацию мультилинейных предшественников и рост BFU-E, гранулоцитов, макрофагов и колоний эозинофилов и поддерживает функциональную активность большинства фагоцитов. До настоящего времени **не получено доказательств, что ГМ-КСФ может индуцировать дифференцировку нейтрофилов в отсутствие Г-КСФ**. По одной из теорий, нейтрофильный лейкоцитоз, наблюдающийся после введения ГМ-КСФ, отражает способность ГМ-КСФ индуцировать другие факторы роста, такие как ИЛ-1, который затем стимулирует продукцию Г-КСФ.

ГМ-КСФ был первым КСФ, вошедшим в широкую клиническую практику (22). Используется во многих странах для лечения нейтропении после химиотерапии и трансплантации костного мозга (ТКМ), при несостоятельности трансплантата и для мобилизации стволовых клеток периферической крови (СКПК).

Введение препарата имеет достаточное количество побочных эффектов (субфебрилитет, миалгии, боли в костях, боли в животе), однако данные осложнения относительно редко бывают тяжелыми. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на фоне искусственно созданной высокой концентрации ГМ-КСФ в организме животных возникал фатальный миелопролиферативный (неопухольевый) синдром, сопровождавшийся массивной макрофагальной инфильтрацией органов (31,32).

В ряде клинических публикаций отмечается способность ГМ-КСФ индуцировать рост солидных опухолей (мелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома толстого кишечника) (1).

В клинике ГНЦ-Институт биофизики ГМ-КСФ впервые был применен в 1986 году у пострадавших в аварии на ЧАЭС и использовался до 1998 года, когда оказался доступным препарат более узкого (направленного) действия – Г-КСФ. При сравнении Г-КСФ с ГМ-КСФ показано, что в отношении темпов сокращения нейтропении Г-КСФ не менее эффективен, чем ГМ-КСФ. Отмечено, что ГМ-КСФ имеет «более широкую функциональную активность» (активизация макрофагальной функции теоретически должна давать преимущества у больных с инфекционными осложнениями), но токсичность его также больше (субфебрилитет, миалгии, боли в костях, боли в животе) (35). В последнее время в литературе упоминание использования ГМ-КСФ для лечения нейтропении и особенно мобилизации ГСК встречается все реже.

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР (Г-КСФ)

Г-КСФ является относительно специфическим стимулятором роста и дифференцировки комитированных предшественников нейтрофилов, предупреждает апоптоз и усиливает функцию нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитоз, противомикробную активность), перемещает зрелые нейтрофилы из костного мозга в сосудистое русло.

Внедрение Г-КСФ в широкую клиническую практику революционно изменило принципиальные подходы к лечению нейтропении. В настоящее время был использован более чем у 2 млн пациентов по всему миру, показал чрезвычайно высокую эффективность, практически не имеет побочных эффектов (33, 34, 35). Даже при очень длительном введении препарата единственное описанное осложнение – боли в костях.

Введение Г-КСФ хорошо зарекомендовало себя при различных клинических ситуациях.

- Г-КСФ сокращает продолжительность нейтропении, количество дней госпитализации, дней лихорадки и антибактериальной терапии после химиотерапии по поводу солидных опухолей и гемобластозов, а также

Все известные к настоящему времени цитокины обладают свойством плеотропности, т. е. влияют на многие органы и системы человека. Кроме того, эти биологические агенты работают в сложном взаимодействии между собой и настолько способны перекрывать функции друг друга, что полное исчезновение одного из них может не отразиться на функционировании организма. С другой стороны, для получения какого-либо конкретного, определенного эффекта необходимо взаимодействие нескольких цитокинов.

после высокодозной ХТ (и миелоаблативной, и немиелоаблативной), что позволяет применять более высокие дозы цитостатиков, а также сокращать перерывы между курсами лечения. В свою очередь, интенсификация цитостатической терапии приводит к улучшению отдаленных результатов лечения злокачественных новообразований.

- Тот же эффект наблюдается при трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток (36).

- Более чем у 90% пациентов с тяжелыми хроническими нейтропениями (врожденными, циклическими и идиопатическими) увеличивается абсолютное количество нейтрофилов, уменьшается частота возникновения лихорадки и язвенных поражений слизистых рта (34).

- У пациентов с AIDS введение Г-КСФ купирует и профилирует нейтропению, индуцированную зидовудином (37), оказывается полезным в лечении бактериальных инфекций у пациентов с ВИЧ, не имеющих нейтропении (35).

Кроме того, Г-КСФ активно применяются для мобилизации в периферическую кровь аутологичных предшественников гемопоэза с целью использования после миелоаблативной или миелосупрессивной химиотерапии (38).

В клинике ГНЦ-Институт биофизики рекомбинантный Г-КСФ («Нейпоген») в дозах от 10 до 24 мкг/кг/сут. применяется для мобилизации ГСК, начиная с 1996 года. Различные режимы мобилизации (после высокодозной химиотерапии, в стабильной фазе гемопоэза) были использованы у 65 пациентов с гемобластозами и у пяти здоровых доноров гемопоэтических стволовых клеток и/или костного мозга, в том числе повторно. Ни у одного пациента или здорового донора не было отмечено каких-либо побочных эффектов от введения Нейпогена, в том числе при введении высоких доз препарата. Эскалация дозы Нейпогена до 24 мкг/кг/сут. (подкожно, за 2 приема) потребовалась у 3 больных с неудачей первой мобилизации и у трех сильно предлеченных пациента (алкилирующие препараты в анамнезе). В 88% случаев использования Г-КСФ для мобилизации СКПК было получено количество CD34+клеток, достаточное для одной, а в более 50% случаях – для двух трансплантаций. К настоящему времени аутологичные трансплантации выполнены у 71 больного. Режимы кондицио-

нирования во всех случаях были миелоаблативные. Приживление трансплантата и восстановление гемопоэза наблюдалось у всех больных. После четырех аллогенных трансплантаций СКПК (в том числе после немиелоаблативных режимов кондиционирования) также состоялось раннее приживление трансплантата с регистрацией полной химеры. Использование Г-КСФ для получения стимулированных лимфоцитов донора не сопровождалось побочными эффектами.

Рутинное профилактическое назначение Г-КСФ или ГМ-КСФ для профилактики нейтропении всем пациентам после курсов химиотерапии в настоящее время считается неоправданным. При стандартных курсах ХТ они используются только у очень пожилых пациентов с немиелоидными опухолями или у имеющих тяжелые сопутствующие заболевания (1). Профилактическое применение считается целесообразным только при проведении определенной высокодозной химиотерапии. В нашей клинике Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут. применяли с целью профилактики цитопении и сокращения ее длительности после интенсивной ХТ (СНОР-14, эскалированный ВЕАСОР и др.), у пациентов с длительной цитопенией (по показаниям) и в трех случаях острой лучевой болезни.

ЭРИТРОПОЭТИН (ЭПО)

Эритропоэтин является главным гормон-регулятором эритропоэза. Его выработка осуществляется в ответ на гипоксию интерстициальными клетками кортикального слоя почек и, при определенных условиях, клетками печени и стимулирует рост и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге. ЭПО ставляет сигнал к пролиферации ранним эритроидным предшественникам (BFU-E) и сигнал к дифференциации поздним эритроидным предшественникам (CFU-E). ЭПО обладает также свойствами стимулировать дифференцировку мегакариоцитов, пролиферацию В-клеток и эндотелиальных клеток (1).

Сначала ЭПО был с эффектом использован при анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью (ХПН), позже оказался столь же полезным при лечении анемии у некоторых групп онкологических и онкогематологических больных, а также при анемиях вследствие химио-лучевой терапии. В литературе имеются сведения об эффективности

рекомбинантных ЭПО для лечения постцитостатических (вследствие химио-лучевой терапии) анемий у онкологических больных (39,40). В многоцентровом рандомизированном двойном слепом

исследовании отмечено, что у пациентов с солидными опухолями, получавшими повторные курсы химиотерапии, при применении ЭПО значительно увеличивается уровень гемоглобина, улучшается функциональный статус и качество жизни пациентов. Потребность в гемотрансфузиях снижается с 45,5% до 27,8% и 10% соответственно через 3 и 6 месяцев лечения. Что крайне важно, эффект не зависел от эффективности противоопухолевого лечения (1).

Впервые эритропоэтин-бета (Рекормон) нами был применен в 1998 году у больных с индолентными лимфомами, с 2004 года применяется также у пациентов с ММ, ХЛЛ, а также у больных МДС с исходным уровнем эндогенного ЭПО менее 300 МЕ/мл. У большинства больных с хроническими лимфопрлиферациями (91%) отмечен прирост уровня гемоглобина и/или прекращение потребности в гемотрансфузиях. У 65% – эффект возник только при удвоении дозы Рекормона до 300 МЕ/кг на введение. И хотя в 24% случаях исчезновение анемии могло быть объяснено быстрой регрессией опухоли на фоне ХТ, по крайней мере у 33% больных анемия купировалась на фоне прогрессирования болезни (т.е. эффект несомненен), еще в 30% случаев эффект подтверждается частичным рецидивом анемии после отмены ЭПО. Пациенты с МДС не имели отчетливого положительного эффекта даже при увеличении дозы препарата до 600 МЕ/кг м.т. на каждое введение. В 15% случаев наблюдалось увеличение интервала между гемотрансфузиями. Переносимость препарата во всех случаях оказалась хорошей, только у одного больного отмечалось повышение уровня артериального давления (по сравнению с исходным), что потребовало соответствующей коррекции гипотензивной терапией. ➡

Лишь немногие цитокины получили официальное разрешение на использование в клинической практике. До сих пор большинство клонированных цитокинов применяются только в научно-исследовательских учреждениях в рамках клинических исследований.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОЛБ ЧЕЛОВЕКА

Несмотря на сокращение количества радиационных инцидентов в течение последних 10-15 лет, вероятность возникновения крупномасштабной радиационной аварии в результате техногенной катастрофы или теракта не исключена. Поэтому постоянное совершенствование методов лечения постцитостатической цитопении остается для нас актуальным и позволит в случае необходимости оказать качественную помощь пострадавшим с острой лучевой болезнью.

Данные по применению цитокинов при развитии острой лучевой болезни человека от аварийного облучения весьма немногочисленны. Детально известный нам опыт применения цитокинов в лечении костномозгового синдрома ОЛБ: ГМ-КСФ – 1986 (Чернобыль), 1987 (Бразилия), 1989 (Сан-Сальвадор); ИЛ-3+ГМ-КСФ – 1990 (Израиль), 1991 (Беларусь), Г-КСФ – 1999 (Япония), 2000 (Россия), ЭПО – 1999 (Япония).

Анемия является одним из ожидаемых проявлений костномозгового синдрома ОЛБ человека. Развитие анемии у пациента с ОЛБ не только ухудшает субъективное состояние пострадавшего и снижает его физиологическую и психическую активность, но и серьезно затрудняет (вследствие тканевой гипоксии) репаративные процессы в тканях и органах. Причин развития анемии при ОЛБ несколько. В первую очередь, это непосредственное цитостатическое воздействие облучения на костный мозг, микро- (или макро-) кровопотери из желудочно-кишечного тракта вследствие лучевого эрозивного поражения слизистых рта, желудка и кишечника на фоне тромбоцитопении. Кроме того, распад тканей, вызванных облучением или химиотерапией, приводит к увеличению концентрации фактора некроза опухоли (ФНО), интерферонов и ИЛ-1 в крови и тканях (8). ФНО

и ИЛ-1 подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина – ключевого гемопоэтического цитокина. ФНО повреждает мембрану эритроцитов, укорачивая срок их жизни, нарушает обмен железа, способен взаимодействовать с рецепторами предшественников эритроидного ростка костного мозга, вызывая их апоптоз и уменьшая таким образом продукцию эритроцитов костным мозгом.

Наш опыт борьбы с анемией у пострадавших с ОЛБ – это опыт гемотрансфузий. К сожалению, терапевтическое использование крови и ее компонентов связано со значительным риском серьезных осложнений как непосредственных, так и отдаленных: аллергические реакции и аллоиммунизация, гемотрансфузионные инфекции (гепатиты, CMV, ВИЧ, паразитарные инфекции и т. д.), угнетение выработки эндогенного ЭПО. Несмотря на значительное улучшение качества обследования доноров на станциях переливания крови в последние годы, проблема трансмиссивных инфекций остается актуальной. Наибольшее клиническое значение имеют такие серьезные инфекции, как вирусные гепатиты (ВГ) и ВИЧ. Частота ВГ, к сожалению, до настоящего времени остается достаточно высокой, особенно в группе трансфузионно-зависимых гематологических больных. Кроме того, мы имеем собственный опыт смерти пациентов, переживших ОЛБ и тяжелые лучевые ожоги, от печеночной недостаточности вследствие тяжелого течения посттрансфузионных ВГ. Связано это, в первую очередь, с очень большим объемом необходимой гемотрансфузионной поддержки (например, пациенту с ОЛБ крайне тяжелой степени за 3 месяца лечения потребовалось переливание компонентов крови более чем от 200 доноров). Поэтому внедрение использования рекомбинантного

ЭПО в качестве метода коррекции анемии, альтернативного переливанию донорских эритроцитов, представляется очень важной и актуальной задачей.

Одной из главных причин гибели пострадавших с острой лучевой болезнью, как известно, являются инфекционные осложнения на фоне цитостатического агранулоцитоза. Если другие проявления костномозгового синдрома ОЛБ (анемия, тромбоцитопения) могут быть более или менее эффективно скорректированы трансфузиями компонентов крови (эритроцитарной и тромбоцитарной), то проблема жесткой нейтропении стала чуть менее актуальной. С появлением факторов, способных стимулировать гранулоцитопоез, появилась возможность спасти жизни пострадавших от аварийного облучения в дозе до 8-10 гр и трансплантация аллогенного костного мозга перестала рассматриваться как единственный метод восстановления гемопоэза в этой ситуации.

Получение лейкоконцентратов от здоровых доноров вновь входит в клиническую практику как один из эффективных способов борьбы с агранулоцитарными инфекциями в связи с появлением возможности получения большого количества гранулоцитов после стимуляции Г-КСФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История медицины знает множество примеров того, как новые технологии улучшают клинические результаты. И один из таких примеров это клонирование относительно недавно идентифицированных цитокинов и направление их для использования в гематологическую и онкологическую клиники. Открытие, клонирование и использование цитокинов дало новые возможности как для изучения механизмов регуляции гемопоэза, так и для выработки новых подходов к лечению пациентов с аплазиями кроветворения. К настоящему времени в мире имеется более чем десятилетний опыт изучения и использования цитокинов. Но как ни странно, по мере увеличения знаний о биологических свойствах этих молекул все отчетливее становится понятно, что наше представление об их свойствах и взаимодействиях нахо-

Эритропоэтин является главным гормон-регулятором эритропоэза. Его выработка осуществляется в ответ на гипоксию интерстициальными клетками кортикального слоя почек и при определенных условиях клетками печени и стимулирует рост и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге.



Энергия для полноценной жизни

- ~ Устойчивое повышение уровня гемоглобина
- ~ Сокращение количества гемотрансфузий
- ~ Соблюдение дозового режима химио/радиотерапии
- ~ Повышение эффективности химио/радиотерапии
- ~ Улучшение качества жизни онкологических больных

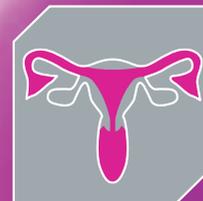


НОВАЯ УНИКАЛЬНАЯ
ФОРМА
Шприц-тюбик 30 000 МЕ

1 РАЗ В НЕДЕЛЮ



Reco-Pen®
- уникальная форма выпуска
для п/к применения



дится на начальной стадии, а область применения большинства цитокинов в клинике до сих пор остается плохо очерченной (1).

Все большее количество исследователей склоняются к мнению, что попытка перенести закономерности, установленные в эксперименте, в клинику не всегда правомочны. Например, в эксперименте трудно учесть гетерогенность популяции больных, получающих лечение, ко-

торая усиливается биологической гетерогенностью их болезней (в том числе опухолей). Поэтому вариант цитокинового ответа, получаемого на относительно гомогенной (определенной генетической линии) модели мышей, не всегда соответствует ответу, наблюдаемому у человека. Появляется все больше исследований, в которых делаются попытки характеристики иммунной системы пациентов, включая генети-

ческую способность к цитокиновым ответам различных видов. Изучаются биологические подклассы (с точки зрения экспрессии эндогенных цитокинов) опухолей различной гистологической структуры.

В клинике же использование цитокинов становится все более осторожным и аккуратным. Для лечения больных применяют чаще всего цитокины, основной эффект которых относительно узок. 

Список литературы:

- Elizabeth A. Grimm, Suhendan Ekmekcioglu. Cytokines: Biology and Applications in Cancer Medicine. В Кн. Cancer Medicine, 6th ed, 2003. BCDecker Inc.
- C.A. Dinarello. Biologic basis for interleukin-1 in disease Blood 1996. 87: 2095-2147. (PubMed)
- P.G. Braunschweiger, C.S. Johnson, and N. Kumar, et al. Antitumor effects of recombinant human interleukin-1 alpha on RIF-1 and Panc02 solid tumors Cancer Res 1988. 48: 6011-6016. (PubMed)
- Pantschenko AG, Pushkar I, Anderson KH, Wang Y, Miller LJ, Kurtzman SH, Barrows G, Kreutzer DL. The interleukin-1 family of cytokines and receptors in human breast cancer: implications for tumor progression. Int J Oncol. 2003 Aug;23(2):269-84.
- N. Usui, E.G. Minnaugh, and B.K. Sinha. A role for the interleukin 1 receptor in the synergistic antitumor effects of human interleukin 1 alpha and etoposide against human melanoma cells Cancer Res 1991. 51: 769-774. (PubMed)
- H Futami, R Jansen, MJ MacPhee, J Keller, K McCormick, DL Longo, JJ Oppenheim, FW Ruscetti and RH Wiltrout. Chemoprotective effects of recombinant human IL-1 alpha in cyclophosphamide-treated normal and tumor-bearing mice. Protection from acute toxicity, hematologic effects, development of late mortality, and enhanced therapeutic efficacy. The Journal of Immunology. 1990. Vol 145, 12: 4121-4130
- Rodriguez-Cimadevilla J.C., Beauchemin V., Villeneuve L. et al. Coordinate secretion of IL-1 beta and GM-CSF by the blasts cells of acute myelogenous leukemia: role of IL-1 as an endogenous inducer. Blood, v. 76, p. 1481, 1990.
- Методическое письмо "Лечение анемии у больных со злокачественными новообразованиями". Утверждено МЗ и СР РФ. Москва, 2005.
- Salvatore Veltri, John W. Smith. II Interleukin 1 Trials in Cancer Patients: A Review of the Toxicity, Antitumor and Hematopoietic Effects. The Oncologist, 1996. Vol. 1, No. 4, 190-200
- Nemunaitis J., Appelbaum F.R., Lilleby K. et al. : Phase I study of recombinant Interleukin-1 beta in patients undergoing autologous bone marrow transplant for acute myelogenous leukemia. – Blood, v. 83, p. 3473-3479, 1994.
- J.J. Mule, S.G. Marcus, and J.C. Yang, et al. Clinical applications of IL-6 in cancer therapy Res Immunol 1992. 143: 777-779. (PubMed)
- J.W. Smith II, D.L. Longo, and W.G. Alvord, et al. The effects of treatment with interleukin-1 alpha on platelet recovery after high-dose carboplatin N Engl J Med 1993. 328: 756-761. (PubMed)
- C.E. Walsh, J.M. Liu, S.M. Anderson, and J.L. Rossio. A trial of recombinant human interleukin-1 in patients with severe refractory aplastic anaemia Br J Haematol 1992. 80: 106-111. (PubMed)
- Weisdorf D., Katsanis E., Verfaillie E. et al. : Interleukin-1 alpha administered after autologous transplantation: a Phase I/II clinical trial. – Blood, v. 84, p. 2044-2049, 1994.
- Dinarello C.A., Wolff S.M. : The role of interleukin-1 in disease. N. Engl. J. Med., v. 328. p. 106, 1993.
- Neta R. : Cytokines in radioprotection and therapy of radiation injury. – Biotherapy, v. 1, p. 41-45, 1988.
- H. Futami, R. Jansen, and M.J. MacPhee, et al. Chemoprotective effects of recombinant human IL-1 alpha in cyclophosphamide-treated normal and tumor-bearing mice: protection from acute toxicity, hematologic effects, development of late mortality, and enhanced therapeutic efficacy J Immunol 1990. 145: 4121-4130. (PubMed)
- M.A.S. Moore and D.J. Warren. Synergy of interleukin 1 and granulocyte colony-stimulating factor: in vivo stimulation of stem-cell recovery and hematopoietic regeneration following 5-fluorouracil treatment of mice Proc Natl Acad Sci USA 1987. 84: 7134-7138. (PubMed)
- R. Neta, S. Douches, and J.J. Oppenheim. Interleukin 1 is a radioprotector J Immunol 1986. 136: 2483-2485. (PubMed)
- Renee V. Gardner, Evangeline McKinnon, Connie Poretta, Lily Leiva. Hemopoietic Function After Use of IL-1 with Chemotherapy or Irradiation. The Journal of Immunology, 2003, 171: 1202-1206.
- K.A. Smith. Interleukin-2: inception, impact, and implications Science 1988. 240: 1169-1176. (PubMed)
- B.G. Redman, L. Flaherty, and T.H. Chou, et al. Phase I trial of recombinant macrophage colony-stimulating factor by rapid intravenous infusion in patients with cancer J Immunother 1992. 12: 50-54. (PubMed)
- M. Goodman, L. Cabral, and P. Cassileth. Interleukin-2 and leukemia Leukemia 1998. 12: 1671-1675. (PubMed)
- Atkins MB. Interleukin-2: clinical applications. Semin Oncol 2002;3(Suppl 7):12-17. (PubMed)
- International Atomic Energy Agency, The Radiological Accident at the Irradiation Facility in Ntsovizh, IAEA, Vienna, 1996
- Lindemann A, Mertelsmann R. Interleukin-3 and its receptor. In: R Kurzrock, Talpaz M, editors. Cytokines: interleukins and their receptors. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers; 1995. Cancer Treat Res 80:107-42
- Eder M, Geissler G, Ganser A. IL-3 in the clinic. Stem Cells 1997;15:327-33. (PubMed)
- Gibson FM, Scopes J, Daly S, et al. Haemopoietic growth factor production by normal and aplastic anaemia stroma in long-term bone marrow culture. Br J Haematol 1995;91:551-61. (PubMed)
- Ball SE, Tchernia G, Wranne L, et al. Is there a role for interleukin-3 in Diamond-Blackfan anaemia? Results of a European multicentre study. Br J Haematol 1995;91:313-8. (PubMed)
- Talpaz M, Patterson M, Kurzrock R. Sequential administration of IL-3 and GM-CSF in bone marrow failure patients: a phase I study [abstract]. Blood 1994;84(Suppl 1);100:28
- R.A. Lang, D. Metcalf, and R.A. Cuthbertson, et al. Transgenic mice expressing a hemopoietic growth factor gene (GM-CSF) develop accumulations of macrophages, blindness, and a fatal syndrome of tissue damage Cell 1987. 51: 675-679. (PubMed)
- G.R. Johnson, T.J. Gonda, and D. Metcalf. A lethal myeloproliferative syndrome in mice transplanted with bone marrow cells infected with a retrovirus expressing granulocyte-macrophage colony stimulating factor EMBO J 1989. 8: 441-448. (PubMed)
- G. Heil, D. Hoelzer, and M.A. Sanz, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia Blood 1997. 90: 4710-4718. (PubMed)
- M.A. Bonilla, D. Dale, and C. Zeidler, et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-methHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenia Br J Haematol 1994. 88: 723-730. (PubMed)
- R.K. Root and D.C. Dale. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor: comparisons and potential for use in the treatment of infections in nonneutropenic patients J Infect Dis 1999. 179 (Suppl 2) : S342-S352. (PubMed)
- R.A. Stahel, L.M. Jost, and T. Cerny, et al. Randomized study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for high-risk lymphoid malignancies J Clin Oncol 1994. 12: 1931-1938. (PubMed)
- D.R. Kuritzkes, D. Parenti, and D.J. Ward, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trials AIDS 1998. 12: 65-74. (PubMed)
- N. Schmitz, D.C. Linch, and P. Dreger, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients Lancet 1996. 347: 353-357. (PubMed)
- M. Cazzola. How and when to use erythropoietin Curr Opin Hematol 1998. 5: 103-108. (PubMed)
- J.W. Adamson. Epoetin alfa: into the new millennium Semin Oncol 1998. 25: 76-79. (PubMed)