

Efficacy of platelet transfusions during standard induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia

B. Davaasambu¹, S.V. Gritsayev², T.V. Glazanova², S.A. Tiranova², N.A. Potikhonova², I.S. Martynkevich², and A.V. Chechetkin²

ABSTRACT

The efficacy of platelet transfusions that is mainly determined by the immunological mechanisms still depends on the non-immunological factors causing the low platelet count increment after transfusions. The objective of the study was to identify clinical and hematological parameters that were associated with the efficacy of the platelet transfusions during induction chemotherapy according to "7+3" regimen in the patients with acute myeloid leukemias (AML). The data on 41 patients (median age: 42) were analyzed. The platelet transfusion was considered efficacious when the 24-corrected platelet count increment was $\geq 4.5 \times 10^9/L$. The patients were divided into 2 groups according to the efficacy $\geq 50\%$ or $< 50\%$, respectively. The groups showed no significant difference with respect to the age, AML variants according to the WHO classification and ELN prognostic scale, the response to chemotherapy, or the median of overall survival (OS). At the same time, the portion of the patients with the bone marrow (BM) blasts of myeloid origin (M1 and M2 variants of AML according to FAB classification) was greater in the group with the platelet transfusion efficacy of $\geq 50\%$. In the group of $< 50\%$ platelet transfusion efficacy, there was the greater portion of patients with BM blasts of monocytic origin (M4 and M5 variants according to FAB classification) ($p = .001$). Also, the trend towards the decreased median of OS was noted in the patients with the pre-transfusion platelet count below $10 \times 10^9/L$ ($p = 0.049$).

Keywords: acute myeloid leukemia, "7+3" induction chemotherapy, platelet transfusion.

Accepted: April 13, 2014

¹I.I. Mechnikov Northwest State Medical University, RF Ministry of Health 191015, ul. Kirochnaya, d. 41, St. Petersburg, Russian Federation

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, RF FMBA 191024, ul. 2-ya Sovetskaya, d. 16, St. Petersburg, Russian Federation

B. Davaasambu, Graduate student of the subdepartment of transfusiology

S.V. Gritsayev, DSci, Senior scientific worker of clinical department Chemotherapy of hemoblastoses, suppression of hematopoiesis and bone marrow transplantation

T.V. Glazanova, DSci, Principal scientific worker of laboratory of immunohematology

S.A. Tiranova, PhD, Doctor in the clinical and diagnostic laboratory

N.A. Potikhonova, PhD, Head of the clinical and diagnostic laboratory

I.S. Martynkevich, DSci, Head of the laboratory of molecular genetics

A.V. Chechetkin, DSci, Professor, Director

Address correspondence to:

B. Davaasambu
191015, ul. Kirochnaya, d. 41, St. Petersburg, Russian Federation
Tel.: +7 (812) 717 5468, e-mail: davaabulgan2002@yahoo.com

Эффективность трансфузий тромбоконцентрата при острых миелоидных лейкозах в период проведения стандартной индукционной химиотерапии

Б. Даваасамбу¹, С.В. Грицаев², Т.В. Глазанова², С.А. Тиранова², Н.А. Потихонова², И.С. Мартынкевич², А.В. Четчин²

РЕФЕРАТ

Эффективность трансфузий тромбоконцентрата (ТТК), несмотря на принципиальную роль иммунных механизмов, в большинстве случаев зависит от таких факторов неиммунной природы, как лихорадка, сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, спленомегалия и др. Целью данного исследования было выделить клинико-гематологические параметры, связанные с эффективностью ТТК у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) при проведении индукционной химиотерапии (ХТ) по схеме «7+3». Для этого у 41 больного (медиана возраста 42 года) анализу подвергнуты показатели скорректированного прироста тромбоцитов через 24 ч после окончания ТТК, а также возраст, вариант ОМЛ по классификациям ВОЗ и ФАБ, вариант прогноза по шкале ELN, характер ответа на ХТ. ТТК считали эффективной, если скорректированный прирост тромбоцитов был не менее $4,5 \times 10^9/л$. Больные были распределены в две группы: с эффективностью ТТК $\geq 50\%$ или $< 50\%$. Между группами больных не выявлено значимых различий по возрасту, вариантам ОМЛ по классификации ВОЗ, характеру ответа на ХТ и медиане общей выживаемости (ОВ). Вместе с тем в группе с эффективностью $\geq 50\%$ ТТК было больше больных ОМЛ с миелобластами типов М1 и М2 по ФАБ-классификации. Среди пациентов с эффективностью ТТК $< 50\%$ было больше случаев ОМЛ с бластными клетками моноцитарной природы типов М4 и М5 по ФАБ-классификации ($p = 0,001$). Одновременно была выявлена тенденция к снижению медианы ОВ у больных с числом тромбоцитов в крови до начала трансфузионной терапии менее $10 \times 10^9/л$: 6,5 vs 10 мес. при исходном числе тромбоцитов более $10 \times 10^9/л$ ($p = 0,049$).

Ключевые слова:

острые миелоидные лейкозы, индукционная терапия «7+3», трансфузии тромбоконцентрата.

Принято в печать: 13 апреля 2014 г.

ВВЕДЕНИЕ

Успех лечения больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) зависит от чувствительности бластных клеток к противоопухолевым лекарственным средствам, интенсивности химиотерапии (ХТ), соблюдения доз цитостатических препаратов и интервалов между курсами при адекватной сопроводительной терапии.

Целью сопроводительной (поддерживающей) терапии служит профилактика и лечение осложнений, развившихся во время ХТ и/или после ее окончания в период постцитостатической миелосупрессии [1]. Принципиальное значение терапии поддержки обусловлено тем, что ее эффективность непосредственно отражается на показателях выживаемости [2, 3]. Предупреждение

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ 191015, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России» 191024, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация

тяжелых токсических осложнений, сохранение функциональной активности жизненно важных органов, быстрое восстановление костномозгового кроветворения и поддержание приемлемого качества жизни создают условия для своевременной инициации очередного курса ХТ в полном объеме. Это препятствует развитию вторичной резистентности лейкозных клеток к цитостатическим средствам, способствует максимальной редукции объема злокачественного клона за короткий промежуток времени и предупреждает развитие рецидива.

В состав средств терапии поддержки наряду с антибактериальными, противогрибковыми, противовирусными и другими препаратами входят ростовые факторы и компоненты крови, включая тромбоконцентрат.

Важно отметить, что больные ОМЛ — основной контингент стационаров, нуждающийся в регулярных трансфузиях тромбоконцентрата (ТТК) с профилактической и лечебной целью [4–6].

ТТК для предупреждения геморрагических осложнений обычно начинают при уровне тромбоцитов не более $10 \times 10^9/\text{л}$ [4, 7, 8]. ТТК при более высоком содержании тромбоцитов рекомендуются при геморрагическом синдроме, лихорадке, гиперлейкоцитозе, быстром снижении числа тромбоцитов, коагулопатиях (например, у больных острым промиелоцитарным лейкозом) или инвазивных процедурах [4].

Эффективность ТТК оценивается по показателю скорректированного прироста тромбоцитов (СПТ). Для определения СПТ учитывается уровень тромбоцитов до и после трансфузии, общее число перелитых тромбоцитов и площадь поверхности тела.

Частота неэффективных ТТК может достигать 30–70 % [4, 9–11]. Принято выделять иммунные и неиммунные механизмы рефрактерности. Иммунные механизмы — следствие продукции антитромбоцитарных и анти-HLA-антител I класса из-за частых ТТК или ранее имевшейся беременности. Взаимодействие антиген-антитело приводит к разрушению тромбоцитов, снижению их содержания и нередко сопровождается ознобом и лихорадкой [12, 13]. Вместе с тем при проведении ХТ и/или активной иммуносупрессивной терапии, являющейся, например, обязательным компонентом протоколов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), отмечается резкое снижение продукции антител [14–17]. Предупреждению аллосенсибилизации способствует также снижение примеси лейкоцитов в компонентах крови [18, 19]. Более того, обнаружение антител необязательно связано с развитием рефрактерности [17, 20, 21], особенно в случае их низкой концентрации [22].

По мнению большинства исследователей, более важны с клинической точки зрения неиммунные механизмы развития рефрактерности [10, 16]. В качестве неиммунных причин рассматриваются лихорадка, сепсис, спленомегалия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), кровотечение, веноокклюзионная болезнь, реакция трансплантат против хозяина, а также назначение ряда лекарственных препаратов [10, 15].

A. Ishida и соавт. [15], проанализировав 26 показателей, установили, что при аллогенных и аутологичных ТГСК эффективность ТТК зависит от тотального облучения тела в предтрансплантационный период,

концентрации общего билирубина, такролимуса и циклоспорина А в сыворотке. При этом значение анти-HLA-антител не было подтверждено. G. Li и соавт. [16] по результатам обследования 69 больных, включая 18 больных ОМЛ, обнаружили, что рефрактерность к ТТК развивается чаще в случаях, когда показатель СПТ через 24 ч был менее $10 \times 10^9/\text{л}$.

У больных ОМЛ рефрактерность к ТТК обусловлена как иммунными, так и неиммунными механизмами [23]. Так, аллосенсибилизация может наблюдаться даже при небольшой примеси лейкоцитов в компонентах крови [17, 18]. Во время индукционной терапии вполне ожидаемы такие неиммунные факторы, как лихорадка, токсические повреждения внутренних органов, инфекционные осложнения, влияние антибактериальных препаратов [23].

Целью данного исследования было выделить клинико-гематологические показатели, связанные с эффективностью ТТК у больных ОМЛ в период проведения первого индукционного курса «7+3».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диагностику ОМЛ осуществляли в соответствии с критериями классификации ВОЗ [24], т. е. у всех больных число бластных клеток в миелограмме было 20 % и выше.

Применена и классификация ФАБ [25], что позволило сформировать однородные группы для проведения статистического анализа.

Прогностический вариант ОМЛ устанавливали по критериям European LeukemiaNet (ELN) [26]. Из-за отсутствия информации о мутационном статусе генов *FLT3* и *NPM1* у большинства больных случаи ОМЛ с нормальным кариотипом относили к промежуточному варианту.

Миелоидную природу бластных клеток устанавливали по результатам цитохимического метода и иммунофенотипирования на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США).

Цитостатическую терапию начинали после подписания информированного согласия.

Индукцию ремиссии проводили по схеме «7+3»:

- цитарабин — $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в 2 раза в сутки в 1–7-й день;
- даунорубин — $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ или идарубин $12 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в 1–3-й день.

При подозрении и установлении диагноза острого промиелоцитарного лейкоза дополнительно назначали полностью транс-ретиноевую кислоту в дозе $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки в 2 приема.

Эффективность ХТ оценивали в соответствии с критериями Международной рабочей группы (IWG) [27].

Больные получали аллопуринол 300 или 600 мг/сут в зависимости от исходного числа лейкоцитов, цiproфлоксацин по 0,5 г 2 раза в сутки, бисептол 960 мг в 2 приема через день, флуконазол 400 мг/сут. Гидратацию осуществляли из расчета $1,5 \text{ л}/\text{м}^2$ и проводили под контролем диуреза и показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Степень тяжести токсических осложнений оценивали по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 3.

Показанием для трансфузии донорских эритроцитов служил уровень гемоглобина не выше 85–90 г/л. До-

полнительно учитывали возраст, соматический статус, указание в анамнезе на заболевания сердца.

ТТК инициировали при числе тромбоцитов не более $10 \times 10^9/\text{л}$ и проявлениях геморрагического или ДВС-синдрома независимо от уровня тромбоцитов.

Эффективность отдельных ТТК оценивали по показателю СПТ через 24 ч, который рассчитывали по формуле:

$$\text{СПТ}_{24\text{ч}} = \frac{\text{Число тромбоцитов через 24 ч после переливания} - \text{число тромбоцитов до переливания, } 10^9/\text{л} \times \text{поверхность тела, м}^2}{\text{Число перелитых тромбоцитов, } 10^{11}}$$

ТТК считали эффективной, если показатель $\text{СПТ}_{24\text{ч}}$ составлял $4,5 \times 10^9/\text{л}$ или более.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Excel и Statistica. Различия между отдельными показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для достижения поставленной цели были отобраны истории болезни 41 больного (13 мужчин и 28 женщин) в возрасте 19–84 лет (медиана 42 года).

Распределение ОМЛ по вариантам **классификации ВОЗ** было следующим.

Группу с неслучайными хромосомными aberrациями составило 11 больных:

- 6 — с транслокацией t(8;21);
- 3 — с транслокацией t(15;17);
- 1 — с инверсией inv(16);
- 1 — с транслокацией t(9;11).

У 2 больных с миелодиспластическим синдромом ранее был диагностирован ОМЛ с признаками дисплазии (морфологические признаки дисплазии обнаруживались более чем в 50 % клеток отдельных ростков миелопоэза).

Остальные 28 больных были включены в группу ОМЛ с отсутствием неслучайных хромосомных aberrаций:

- без созревания — 4 больных;
- с созреванием — 11;
- миеломоноцитарный — 4;
- моноцитарный — 6;
- эритроидный — 2;
- мегакариобластный — 1.

В соответствии с критериями **классификации ФАБ** были установлены следующие варианты ОМЛ:

- М1 ($n = 5$), М2 ($n = 17$), всего 22 больных с миелобластами;
- М3 — 3 больных;
- М4 ($n = 6$), М5 ($n = 7$), всего 13 больных с бластными клетками моноцитарной природы;
- М6 — 2;
- М7 — 1.

Нормальный кариотип выявлен у 11 (26,8 %) больных. Хромосомные повреждения были обнаружены у 28 больных, включая 10 пациентов с тремя независимыми aberrациями и более, т. е. с комплексными нарушениями кариотипа. У 2 больных вариант кариотипа остался неизвестным из-за отсутствия роста клеток в культуре.

С учетом кариотипа были сформированы три прогностических группы. В группу благоприятного прогноза

включено 10 пациентов с инверсией inv(16) и транслокациями t(15;17) и t(8;21). Группу неблагоприятного прогноза составили 5 больных: 4 — с комплексными нарушениями кариотипа, 1 — с del(5)(q13;q31). Остальные 26 больных, включая 2 пациентов с неизвестным кариотипом, были отнесены в группу промежуточного прогноза.

Полная ремиссия была констатирована у 25 (61 %) больных. Противоопухолевого ответа не получено у 13 (31,7 %) человек. В период аплазии костного мозга умерло 3 (7,3 %) пациента.

В постцитостатический период были констатированы следующие осложнения II–IV степени: фебрильная нейтропения ($n = 8$, 19,5 %), герпетическая инфекция с поражением кожи и слизистых оболочек ($n = 5$, 12,2 %), бактериальные поражения органов дыхания ($n = 6$, 14,6 %), грибковые поражения ($n = 5$, 12,2 %), бактериальный сепсис ($n = 3$, 7,3 %).

У 11 (26,8 %) больных имели место тяжелые геморрагические осложнения: носовые кровотечения ($n = 3$), макрогематурия ($n = 3$), метроррагии ($n = 3$), желудочно-кишечные кровотечения ($n = 2$).

Содержание тромбоцитов до начала трансфузионной терапии было в диапазоне от 0 до $51 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $16 \times 10^9/\text{л}$).

Во время индукции ремиссии (ИР) больные получили от 2 до 21 ТТК (медиана 10). Всего было проведено 454 трансфузии, при этом в 403 (88,8 %) случаях был использован тромбоконцентрат, приготовленный методом дискретного афереза. Из общего числа переливаний 58,5 % были неэффективными.

Прирост тромбоцитов на $4,5 \times 10^9/\text{л}$ и более был зафиксирован в 56,9 % случаев тромбоконцентрата, приготовленного методом автоматического афереза, и в 39,5 % случаев тромбоконцентрата, приготовленного методом дискретного афереза. Различие было статистически значимым ($p = 0,017$).

Для дальнейшего анализа пациенты были распределены в две группы по числу эффективных ТТК. Первую группу ($n = 21$) составили больные, у которых 50 % и более трансфузий были эффективны. Во вторую группу ($n = 20$) вошли больные с числом эффективных ТТК < 50 %.

Клинико-гематологическая характеристика больных представлена в табл. 1. При сравнении не обнаружено значимых различий по возрасту, вариантам ОМЛ по ВОЗ-классификации, прогнозу, характеру противоопухолевого ответа.

Вместе с тем в группе с эффективностью ТТК ≥ 50 % было больше больных с М1- и М2-вариантами по ФАБ-классификации — 15 vs 7 ($p = 0,029$), т. е. преобладали миелобластные варианты лейкозов. Напротив, в группе с эффективностью ТТК < 50 % было больше больных с М4- и М5-вариантами по ФАБ-классификации — 2 vs 11, т. е. преобладали моноцитарные варианты лейкозов ($p = 0,001$).

Другим отличительным признаком больных с эффективностью ТТК < 50 % была большая частота тяжелых токсических осложнений: 80 vs 52,4 % ($p = 0,062$).

Не установлено зависимости эффективности ТТК от возраста ($p = 0,948$), прогностической группы ($p = 0,787$), характера ответа на ИР ($p = 0,294$) и частоты тяжелых токсических осложнений ($p = 0,064$).

Таблица 1. Клинико-гематологическая характеристика больных, эффективность индукции ремиссии и осложнения

Показатель	Число эффективных ТТК		p
	≥ 50 %	< 50 %	
Число больных	21 (51,2 %)	20 (48,8 %)	
Медиана (диапазон) возраста, лет	40 (20–84)	46,5 (19–67)	
ВОЗ-варианты			
С случайными абберациями	6 (28,6 %)	5 (25,0 %)	
С дисплазией	1 (4,7 %)	1 (5,0 %)	
Другие	14 (66,7 %)	14 (70,0 %)	
ФАВ-варианты			
M1/M2	15 (71,4 %)	7 (35,0 %)	0,029
M3	2 (9,5 %)	1 (5,0 %)	
M4/M5	2 (9,5 %)	11 (55,0 %)	0,001
M6	2 (9,5 %)	—	
M7	—	1 (5,0 %)	
Группы прогноза			
Благоприятный	6 (28,6 %)	4 (20,0 %)	
Промежуточный	12 (57,1 %)	14 (70,0 %)	
Неблагоприятный	3 (14,3 %)	2 (10,0 %)	
Ответ на ИР			
Полная ремиссия	14 (66,7 %)	11 (55,0 %)	
Нет ответа	7 (33,3 %)	6 (30,0 %)	
Смерть	—	3 (15,0 %)	
Осложнения			
Больные, n = 27	11 (52,4 %)	16 (80,0 %)	0,062
Фебрильная нейтропения	4	4	
Сепсис	1	2	
Герпетическая инфекция	3	2	
Грибковые поражения	2	3	
Бактериальные поражения органов дыхания	1	5	
Кровотечения	4	7	

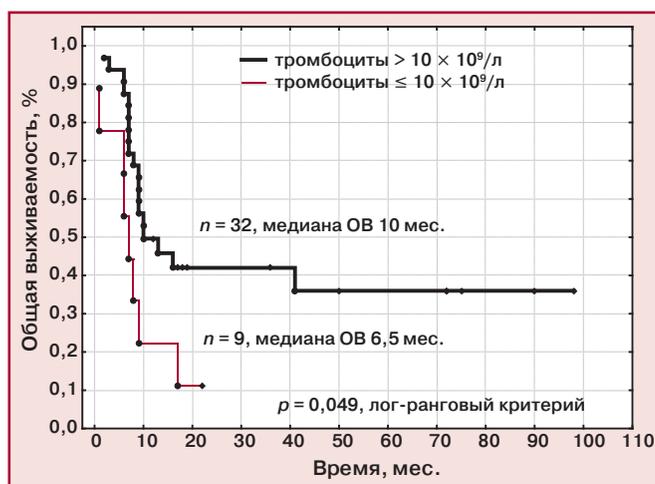
Вместе с тем обнаружена корреляция эффективности ТТК с морфоцитохимическим вариантом ОМЛ ($r = 0,337$; $p = 0,031$). Для уточнения значения варианта ОМЛ по ФАВ-классификации был проведен дополнительный анализ. Акцент сделан на наиболее часто встречающиеся варианты — миелобластные и моноцитарные. Установлено, что эффективность ТТК коррелирует как с миелобластными ($r = 0,347$; $p = 0,028$), так и моноцитарными вариантами ($r = 0,488$; $p = 0,001$).

Медиана общей выживаемости (ОВ) больных с эффективностью ТТК ≥ 50 и < 50 % составила 11 и 9 мес. соответственно ($p = 0,319$). Медиана ОВ больных с числом ТТК ≤ 10 практически не различалась и составила 10–10,2 и 9 мес. соответственно ($p = 0,357$).

В то же время выявлена тенденция к ухудшению показателей ОВ больных, у которых содержание тромбоцитов до начала трансфузионной терапии было $10 \times 10^9/\text{л}$ и менее: 6,5 vs 10 мес. у пациентов с числом тромбоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,049$) (рис. 1). Из 9 больных с низким исходным числом тромбоцитов при дальнейшем наблюдении у 5 была констатирована резистентность к стандартной цитостатической ХТ и у 1 — рецидив.

ОБСУЖДЕНИЕ

Улучшение показателей выживаемости при ОМЛ, отмеченное за последнее десятилетие, стало возможным благодаря улучшению стратификации больных на группы риска, интенсификации ХТ, расширению показаний

**Рис. 1.** Общая выживаемость в группах больных с разным уровнем тромбоцитов при острых миелоидных лейкозах

к аллогенной ТГСК и повышению качества сопроводительной терапии [2, 3, 28–32]. Несмотря на то что сопроводительная терапия не является лечебным пособием, оказывающим непосредственное воздействие на лейкозный клон, ее влияние на результаты лечения больных ОМЛ не вызывает сомнений. Это обусловлено, во-первых, тем, что заболеваемость ОМЛ увеличивается с возрастом, когда нередкой находкой бывает снижение объема кроветворной ткани и ее пролиферативного потенциала. Во-вторых, глубокая и длительная цитопения развивается не только в случае интенсификации ХТ, но и при назначении терапии низкой интенсивности, например гипометилирующих препаратов или малых доз цитарабина [33, 34].

ТТК — метод профилактики и лечения геморрагического синдрома, развившегося вследствие снижения числа циркулирующих тромбоцитов и/или нарушения их функциональной активности. Своевременная и адекватная коррекция постцитостатической тромбоцитопении предупреждает вероятность фатальных геморрагических осложнений [35]. ТТК должны быть не только эффективными, но и безопасными.

Эффективность ТТК обеспечивается их качеством (способ заготовки, условия и срок хранения), скоростью разрушения и длительностью циркуляции тромбоцитов [36].

Несмотря на принципиальное значение аллосенсибилизации с последующей выработкой анти-HLA- и анти-тромбоцитарных антител [37], в большинстве случаев развитие рефрактерности к ТТК связано с факторами неиммунной природы. Внимание, уделяемое неиммунным механизмам рефрактерности, вызвано тем, что предупредить или снизить продукцию анти-HLA-антител удастся путем уменьшения примеси лейкоцитов, облучения тромбоконцентрата ультрафиолетовыми лучами и/или подбора совместимого(ых) донора(ов) [38]. Кроме того, у большинства больных, даже в случае продолжающихся переливаний, отмечается полное подавление ранее имевшей место продукции антител. Предполагается, что в основе данного феномена лежит иммуносупрессивное действие интенсивной ХТ с индукцией супрессорных Т-клеток и антиидиотипических антител, взаимодействующих с антигенспецифическими рецепторами Т-клеток больного (так называемые блокирующие антитела) [14].

S.J. Slichter и соавт. [10], используя данные 533 ранее не леченных больных ОМЛ, которые были включены в исследование TRAP (Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets), обнаружили, что вероятность развития рефрактерности к ТТК сопряжена не только с циркуляцией лимфоцитотоксических антител, но и с мужским полом, указанием на 2 беременности у женщин, назначением гепарина, лихорадкой, кровотечением, частотой переливаний и избыточной массой тела. Менее значимой была роль увеличенной селезенки. При этом, если облучение тромбоконцентрата γ -лучами увеличивает количество рефрактерных случаев, то переливание тромбоконцентрата с большой клеточной массой, заготовленного даже от случайного донора, предупреждает нежелательный эффект. Такие показатели, как возраст, предшествующие переливания, спленэктомия, назначение амфотерицина, инфекции и посттрансфузионные реакции, не имели прогностического значения.

При ТГСК количество факторов неиммунной природы, негативно влияющих на прирост тромбоцитов после ТТК, существенно возрастает. Это площадь поверхности тела более 1,7 м², переливание донорских эритроцитов в день ТТК, применение кортикостероидов, несовместимость между донором и реципиентом по антигенам HLA-C, назначение ванкомицина, активация цитомегаловирусной инфекции, производитель сепаратора клеток крови, используемого для заготовки тромбоконцентрата [15, 16, 38–41]. Отрицательным фактором является и интенсивность режима предтрансплантационной подготовки. Повреждение клеток эндотелия сосудистой стенки под действием лучевой терапии и/или ХТ сопровождается избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (ФНО- α). В свою очередь, ФНО- α инициирует развитие феномена потребления тромбоцитов, который манифестирует рефрактерностью к ТТК [42].

Результаты проведенного исследования позволяют расширить список факторов неиммунной природы, влияющих на эффективность ТТК в период ИР. Новым прогностическим показателем представляется морфологический вариант ОМЛ. У больных с моноцитарной природой бластных клеток вероятность неэффективных ТТК значимо выше, чем у больных с миелоидными бластными клетками.

Для окончательного подтверждения обнаруженного факта необходим дополнительный клинический материал, т. к. собственное исследование носило ретроспективный характер, а выборка больных была небольшой и случайной. Тем не менее полученные данные позволяют дифференцированно планировать трансфузионную терапию уже на этапе диагностики ОМЛ.

Причина выявленной находки неясна. Можно предположить активную продукцию антител. Однако более вероятным представляется участие неиммунных механизмов, в частности развитие синдрома потребления тромбоцитов. Косвенным подтверждением служит факт обнаружения связи неэффективности ТТК с тяжестью токсических осложнений после ХТ, что соответствует данным литературы [42, 43]. Более того, у больных с вариантами М4 и М5 нередко еще до начала ХТ выявляется

повышенная концентрация ФНО- α [44–46]. Как было установлено ранее, потребность в трансфузиях значимо выше при высокой концентрации ФНО- α [43]. Кроме того, ФНО- α обладает способностью подавлять мегакариопоэз, что также может отрицательно сказаться на приросте тромбоцитов [47].

Не может быть однозначной и интерпретация обнаруженной тенденции к ухудшению показателей выживаемости больных ОМЛ с исходным содержанием тромбоцитов менее 10×10^9 /л. Стратификация больных ОМЛ на группы риска осуществляется прежде всего по биологическим характеристикам лейкозных клеток, т. е. кариотипу и экспрессии онкогенов [26]. Из клинических факторов значимы возраст и длительность первой ремиссии [31]. Значение увеличения интервала от диагностики ОМЛ до начала ИР представляется сомнительной. Так, M.A. Sekeres и соавт. [48] было установлено снижение частоты достижения полных ремиссий и ухудшение показателей ОВ больных моложе 60 лет при отсрочке начала ИР на 5 дней и более. Однако S. Bertoli и соавт. [49] при ретроспективном анализе историй болезней 599 больных не подтвердили этот факт.

Представляется более вероятным, что низкий уровень тромбоцитов отражает неблагоприятный биологический фенотип бластных клеток. Так, у 6 из 9 больных с низким исходным количеством тромбоцитов ухудшение показателей ОВ было результатом неэффективности ИР или развития рецидивов. Возможно, в этих случаях глубокая тромбоцитопения — следствие подавления нормального кроветворения лейкозными клетками посредством избыточной аутокринной продукции ФНО- α и интерлейкина-1 β [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что полученные данные позволяют объединить больных с М4- и М5-вариантами ОМЛ в группу высокого риска геморрагических осложнений во время ИР по схеме «7+3» из-за неэффективности большинства ТТК. Кроме того, больных ОМЛ, у которых в дебюте заболевания уровень тромбоцитов не более 10×10^9 /л, возможно, следует рассматривать как потенциальных кандидатов на поиск HLA-совместимого донора гемопоэтических стволовых клеток ввиду возможного агрессивного течения болезни.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. (ред.) Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2007.
[Volkova M.A. (ed.) Klinicheskaya onkogematologiya (Volkova M.A. (ed.). Clinical oncohematology). M.: Meditsina, 2007.]
2. Pulte D., Gondos A., Brenner H. Improvements in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21st century. *Haematologica* 2008; 93(4): 594–600.
3. Derolf A.R., Kristinsson S.Y., Andersson T.M. et al. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. *Blood* 2009; 113(16): 3666–73.

4. Schiffer C.A., Anderson K.A., Bennett C.L. et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(5): 1519–38.
5. Lim Y.A., Lee W.G., Cho S.R. et al. A study of blood usage by diagnoses in a Korean university hospital. *Vox. Sang.* 2004; 86(1): 54–61.
6. Wells A.W., Llewelyn C.A., Casbard A. et al. The EASTR study: indications for transfusion and estimates of transfusion recipient numbers in hospitals supplied by the National Blood Service. *Transfus. Med.* 2009; 19(6): 315–28.
7. Wandt H., Schaefer-Eckart K., Wendelin K. et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 2012; 380(9850): 1309–16.
8. Stanworth S.J., Estcourt L.J., Powter G. et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(19): 1771–80.
9. Hod E., Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br. J. Haematol.* 2008; 142(3): 348–60.
10. Slichter S.J., Davis K., Enright H. et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005; 105(10): 4106–14.
11. Leal-Noval S.R., Arellano-Orden V., Maestre-Romero A. et al. Impact of national transfusion indicators on appropriate blood usage in critically ill patients. *Transfusion* 2011; 51(9): 1957–65.
12. Cognasse F., Payrat J.M., Corash L., Osselaer J.C., Garraud O. Platelet components associated with acute transfusion reactions: the role of platelet derived soluble CD40 ligand. *Blood* 2008; 112(12): 4779–80.
13. Semple J.W., Italiano J.E. Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11(4): 264–74.
14. Murphy M.F., Metcalfe P., Ord J., Lister T.A., Waters A.H. Disappearance of HLA and platelet-specific antibodies in acute leukaemia patients alloimmunized by multiple transfusions. *Br. J. Haematol.* 1987; 67(3): 255–60.
15. Ishida A., Handa M., Wakui M. et al. Clinical factors influencing posttransfusion platelet increment in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation — a prospective analysis. *Transfusion* 1998; 38(9): 839–47.
16. Li G., Liu F., Mao X., Hu L. The investigation of platelet transfusion refractory in 69 malignant patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus. Apher. Sci.* 2011; 45(1): 21–4.
17. Slichter S.J., Bolgiano D., Kao K.J. et al. Persistence of lymphocytotoxic antibodies in patients in the trial to reduce alloimmunization to platelets: implications for using modified blood products. *Transfus. Med. Rev.* 2011; 25(2): 102–10.
18. Sintnicolaas K., van Marwijk Kooij M., van Prooijen H.C. et al. Leukocyte depletion of random single-donor platelet transfusions does not prevent secondary human leukocyte antigen-alloimmunization and refractoriness: a randomized prospective study. *Blood* 1995; 85(3): 82482–8.
19. Seftel M.D., Growe G.H., Petraszko T. et al. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood* 2004; 103(1): 333–9.
20. Brand A., Claas F.H., Voogt P.J., Wasser M.N., Eernisse J.G. Alloimmunization after leukocyte-depleted multiple random donor platelet transfusions. *Vox. Sang.* 1988; 54(3): 160–6.
21. Murphy M.F., Waters A.H. Platelet transfusions: The problem of refractoriness. *Blood Rev.* 1990; 4(1): 16–24.
22. Jackman R.P., Deng X., Bolgiano D. et al. Low-level HLA antibodies do not predict platelet transfusion failure in TRAP study participants. *Blood* 2013; 121(16): 3261–6.
23. Doughty H.A., Murphy M.F., Metcalfe P. et al. Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. *Vox. Sang.* 1994; 66(3): 200–5.
24. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2008; 114(5): 937–51.
25. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French–American–British (FAB) Cooperative Group. *Br. J. Haematol.* 1976; 33(4): 451–8.
26. Dohner H., Estey E.H., Amadori S. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115(3): 453–74.
27. Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecy K.J. et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(24): 4642–9.
28. Lowenberg B., Ossenkoppele G.J., van Putten W. et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(13): 1235–48.
29. Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: an update from the Swedish acute leukemia registry. *Clin. Lymph. Myeloma Leuk.* 2011; 11(Suppl. 1): S54–9.
30. Arellano M., Winton E., Pan L. et al. High-dose cytarabine induction is well tolerated and active in patients with de novo acute myeloid leukemia older than 60 years. *Cancer* 2012; 118(2): 428–33.
31. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С. и др. Возраст и кариотип — факторы риска у больных первичным острым миелоидным лейкозом. *Клин. онкогематол.* 2010; 3(4): 359–64.
[Gritsayev S.V., Martynkevich I.S., Martynenko L.S., et al. Age and karyotype — risk factors in patients with primary acute myeloid leukemia. *Klin. onkogematol.* 2010; 3(4): 359–64. (In Russ.)].
32. Бондаренко С.Н., Семенова Е.В., Вавилов В.Н. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе в первой ремиссии. *Тер. арх.* 2013; 7: 18–25.
[Bondarenko S.N., Semenova Ye.V., Vavilov V.N., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myelogenous leukemia in first remission. *Ter. arkh.* 2013; 7: 18–25. (In Russ.)].
33. Burnett A.K., Milligan D., Prentice A.G. et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; 109(6): 1114–24.
34. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Кострома И.И. Азацитидин и миелодиспластический синдром. *Гематол. и трансфузиол.* 2012; 1: 23–9.
[Gritsayev S.V., Martynkevich I.S., Kostroma I.I. Azacitidine and myelodysplastic syndrome. *Gematol. i transfuziol.* 2012; 1: 23–9. (In Russ.)].
35. Zumberg M.S., Del Rosario M.L., Nejame C.F. et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002; 8(10): 569–76.
36. Levin M.D., de Veld J.C., van der Holt B., van't Veer M.B. Immune and nonimmune causes of low recovery from leukodepleted platelet transfusions: a prospective study. *Ann. Hematol.* 2003; 82(6): 357–62.
37. Murphy M.F., Waters A.H. Immunological aspects of platelet transfusions. *Br. J. Haematol.* 1985; 60(3): 409–14.
38. Oksanen K. Leukocyte-depleted blood components prevent platelet refractoriness in patients with acute myeloid leukemia. *Eur. J. Haematol.* 1994; 53(2): 100–7.
39. Klumpp T.R., Herman J.H., Innis S. et al. Factors associated with response to platelet transfusion following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17(6): 1035–41.
40. Balduini C.L., Salvaneschi L., Klersy C. et al. Factors influencing post-transfusion platelet increment in pediatric patients given hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2001; 15(12): 1885–91.
41. Saito S., Ota S., Seshimo H. et al. Platelet transfusion refractoriness caused by a mismatch in HLA-C antigens. *Transfusion* 2002; 42(3): 302–8.
42. Gordon B., Tarantolo S., Ruby E. et al. Increased platelet transfusion requirement is associated with multiple organ dysfunctions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(10): 999–1003.
43. Hall P.D., Benko H., Hogan K.R., Stuart R.K. The influence of serum tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 concentrations on nonhematologic toxicity and hematologic recovery in patients with acute myelogenous leukemia. *Exp. Hematol.* 1995; 23(12): 1256–60.
44. Eljaafari A., van Snick J., Voisin A. et al. Alloreaction increases or restores CD40, CD54, and/or HLA molecule expression in acute myelogenous leukemia blasts, through secretion of inflammatory cytokines: dominant role for TNFbeta, in concert with IFNgamma. *Leukemia* 2006; 20(11): 1992–2001.
45. Cimino G., Amadori S., Cava M.C. et al. Serum interleukin-2 (IL-2), soluble IL-2 receptors and tumor necrosis factor-alfa levels are significantly increased in acute myeloid leukemia patients. *Leukemia* 1991; 5(1): 32–5.
46. Tsimberidou A.M., Estey E., Wen S. et al. The prognostic significance of cytokine levels in newly diagnosed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2008; 113(7): 1605–13.
47. Guarini A., Sanavio F., Novarino A. et al. Thrombocytopenia in acute leukaemia patients treated with IL2: cytolytic effect of LAK cells on megakaryocytic progenitors. *Br. J. Haematol.* 1991; 79(3): 451–6.
48. Sekeres M.A., Elson P., Kalaycio M.E. et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2009; 113(1): 28–36.
49. Bertoli S., Berard E., Huguet F. et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013; 121(14): 2618–26.
50. Kurzrock R., Kantarjian H., Wetzler M. et al. Ubiquitous expression of cytokines in diverse leukemias of lymphoid and myeloid lineage. *Exp. Hematol.* 1993; 21(1): 80–5.

Б. Даваасамбуу — аспирант кафедры трансфузиологии

С.В. Грицаев — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник клинического отдела
«Химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга»

Т.В. Глазанова — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории иммуногематологии

С.А. Тиранова — кандидат медицинских наук, врач клинико-диагностической лаборатории

Н.А. Потихонова — кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией

И.С. Мартынкевич — доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной генетики

А.В. Четкин — доктор медицинских наук, профессор, директор

Адрес для переписки: Б. Даваасамбуу, 191015, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация,
тел.: +7 (812) 7175468, e-mail: davaabulgan2002@yahoo.com

