

течение 5 дней. Продолжительность поддерживающей терапии составляет 2 года с момента достижения ремиссии. Больные с Ph-позитивным ОЛЛ получают полностью транс-ретиновую кислоту (АТРА) + интерферон + иматиниб. При ОМЛ поддерживающая терапия проводится в течение 1 года после аутоТКМ и включает ежемесячные курсы АТРА в дозе 45 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней и интерферон-α в дозе 3 млн единиц 3 раза в неделю. Всего поддерживающую терапию получило 29 пациентов с острым лейкозом после аутоТКМ.

Из 15 аутоТКМ, выполненных при ОЛЛ, поддерживающую терапию получило 9 пациентов. Общая выживаемость больных с поддерживающей

терапией ( $n = 9$ ) оказалась выше по сравнению со всей группой аутоТКМ при ОЛЛ ( $n = 15$ ) — 78 vs 55 %.

Можно отметить следующее:

- Результаты аутоТКМ выше, чем при проведении одной полихимиотерапии. Это позволяет заключить, что при отсутствии у больных генотипически идентичных доноров аутоТКМ может быть альтернативным методом, способствующим достижению длительной безрецидивной выживаемости на уровне примерно 50 %–55 %.
- Хотя результаты аутоТКМ, выполненной в первой ремиссии, лучше, чем во второй полной ремиссии (статистически незначи-

мо), аутоТКМ можно проводить и во второй ремиссии. Основным требованием при этом служит полнота второй ремиссии. Вопрос о показаниях к выполнению аутоТКМ в каждом конкретном случае решается индивидуально. В первой ремиссии проведение аутоТКМ, несомненно, показано больным ОЛЛ группы высокого риска по варианту заболевания, ответу на терапию индукции, наличию других признаков неблагоприятного прогноза.

- Применение иммуномодулирующей терапии после аутоТКМ — перспективный подход, направленный на улучшение выживаемости больных ОЛЛ.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

Канд. мед. наук В.Н. Вавилов

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — злокачественное заболевание, субстратом которого служат гемопоэтические стволовые клетки, утратившие в той или иной мере способность к дифференцировке и характеризующиеся способностью к неограниченному размножению и подавлению нормального гемопоэза.

ОМЛ — относительно редкая злокачественная опухоль, встречающаяся с частотой 1,4:100 000 у пациентов в возрасте до 65 лет и 13,4:100 000 у лиц старше 65 лет. Течение ОМЛ при отсутствии адекватной терапии фатально в 100 % случаев. Смерть пациента наступает от проявлений опухолевой интоксикации, инфекционных или геморрагических осложнений.

Единственной эффективной стартовой терапией ОМЛ в настоящее время служит проведение цитостатической полихимиотерапии, носящей программный характер и включающей этапы индукции, консолидации и поддержания ремиссии. Несмотря на достигнутые в последние 25 лет успехи в области гематологии, в т. ч. в лечении острых лейкозов, стандартом лечения ОМЛ продолжает оставаться комбинация антрациклиновых антибиотиков и цитозина-арабинозида. Многочисленные исследования других препаратов, проводимые на протяжении последних лет, не позволили достичь большей эф-

фективности индукционной терапии. В то же время дозировка препаратов остается темой для обсуждения.

Ответ на индукционную терапию в виде достижения первой полной гематологической ремиссии отмечается у 70–80 % больных, при этом 5-летняя выживаемость, по данным разных авторов, составляет 40–45 %. Таким образом, наиболее актуальным вопросом в терапии ОМЛ у взрослых является выбор тактики лечения пациентов, находящихся в первой ремиссии. Этот выбор в значительной степени определяется группой риска, к которой пациент может быть отнесен не только на основании данных цитологического, цитохимического и иммунологического (FAB-классификация) исследований, но и цитогенетического и молекулярно-биологического исследований.

До последнего времени наиболее распространенным подходом к постремиссионной терапии взрослых пациентов с ОМЛ стандартной и промежуточной групп риска оставалась полихимиотерапия. Что касается пациентов из группы высокого риска, большинство авторов склонялись к необходимости проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в первой ремиссии при наличии полностью HLA-совместимого родственного донора. Целесообразность проведения



ТГСК от неродственного донора на этой стадии обсуждалась с учетом теоретически возможного достижения длительной ремиссии на фоне стандартной противоопухолевой химиотерапии, использования новых методов лечения, высокодозной полихимиотерапии рецидива. Последующая ТГСК рассматривается во второй ремиссии заболевания с учетом высокого риска осложнений в посттрансплантационный период у пациентов старшего возраста и при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний.

На основании результатов проспективных исследований и данных метаанализа в настоящее время большинство специалистов склоняются к тактике ранней интенсификации лечения ОМЛ с помощью аллоТГСК как от родственного, так и неродственного донора.

В Институте детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета

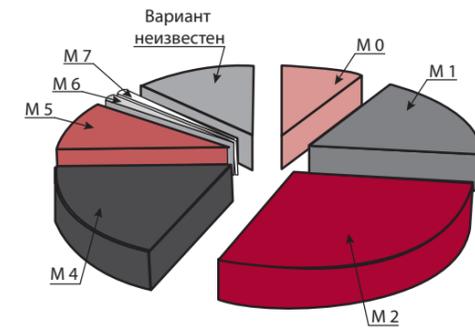


Рис. 1. Распределение пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от варианта заболевания (FAB-классификация)

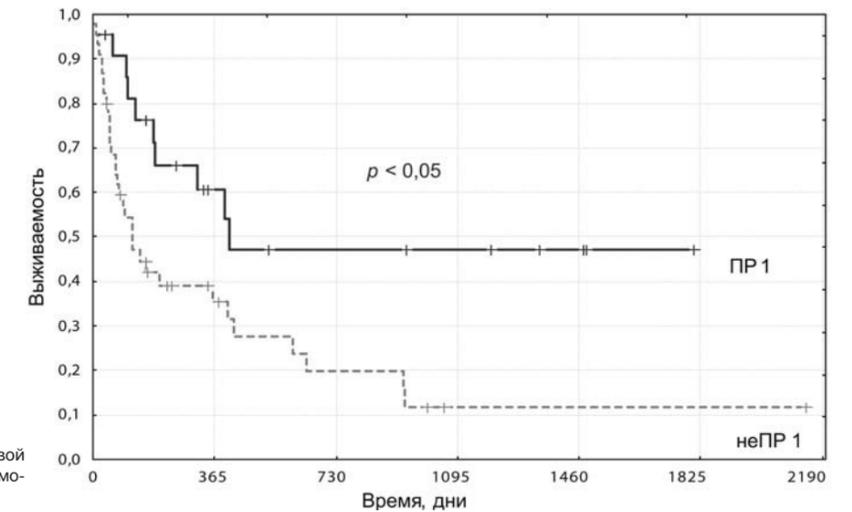


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в первой полной ремиссии (ПР1) в сравнении с выживаемостью в не первой полной ремиссии (неПР1)

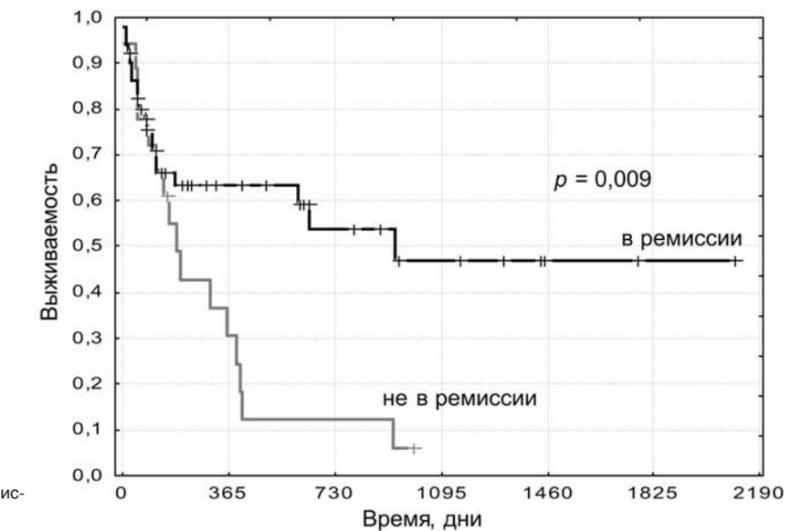


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов вне ремиссии в сравнении с выживаемостью в ремиссии

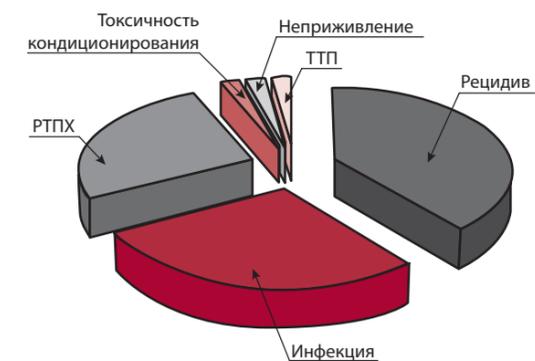


Рис. 4. Причины летальности пациентов с острым миелоидным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

им. акад. И.П. Павлова в настоящее время имеются возможности проведения всех видов ТГСК как у детей и подростков, так и у взрослых. Накоплен богатый опыт выполнения аллоТГСК у пациентов с различными вариантами ОМЛ (рис. 1).

Мы проанализировали результаты 78 трансплантаций от полностью совместимого родственного (28 пациентов, 35,9 %) и неродственного (41 пациент, 52,6 %) доноров, а также от гаплоидентичного по HLA-антигенам родственного донора (9 пациентов, 11,5 %). На момент проведения ТГСК 30,7 % больных находились в первой полной клинико-гематологической ремиссии, 32,1 % — во второй ремиссии, 5,1 % — в третьей ремиссии и 32,1 % — в состоянии рецидива или прогрессии заболевания. У 21 (27 %) пациента трансплантация была проведена с использованием миелоаблятивного режима кондиционирования. У 57 (73 %) пациентов

использовали немиелоаблятивное кондиционирование.

Общая выживаемость в течение 4 лет (рис. 2) составила 49,3 % у пациентов в первой ремиссии и 11,6 % — при других стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). При этом 2-летняя выживаемость у пациентов после ТГСК в прогрессии/рецидиве заболевания равнялась всего лишь 7,8 % (рис. 3). В структуре летальности (рис. 4) преобладали рецидив/прогрессия лейкоза, инфекционные осложнения и реакция «трансплантат против хозяина».

В настоящее время аллоТГСК считается высокоэффективным и достаточно безопасным методом терапии ОМЛ.

Наибольший эффект трансплантации может быть достигнут при выполнении ее в первой ремиссии при наличии полностью HLA-совместимого родственного донора. Более того, проведение трансплантации при ОМЛ

в первой ремиссии от полностью совместимого неродственного донора также может быть оправдано у пациентов из группы высокого риска, определяемой не только цитогенетическими характеристиками, но и возрастом, морфологическим вариантом, клинической картиной болезни и скоростью достижения ремиссии. Также необходимо отметить плохие результаты аллоТГСК у пациентов, находящихся вне ремиссии ОМЛ или в продвинутой стадии заболевания (третья ремиссия и более).

Все это позволяет говорить о том, что аллоТГСК должна проводиться в первой ремиссии заболевания, т. е. когда этот дорогостоящий и высокотехнологичный метод лечения обладает максимальной эффективностью, что в сочетании с удовлетворительной переносимостью лечения при использовании режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью делает его доступным даже для пациентов старшего возраста.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ

Канд. мед. наук З.М. Дышлевая

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) занимают 2-е место по частоте встречаемости среди гемобластозов у детей. Несмотря на высокий уровень достижения ремиссии (86–90 %) при проведении химиотерапии, уровень общей выживаемости (ОВ) не превышает 60 %. Столь низкий показатель выживаемости определяет поиск новых путей оптимизации терапии, включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Если в настоящее время все исследовательские группы сходятся во мнении, что при развитии рецидива основным методом терапии служит ТГСК, то относительно использования данного метода в первой полной ремиссии существуют разногласия. Американ-

ские исследовательские группы POG и CCG пришли к мнению, что аллогенная ТГСК (аллоТГСК) показана пациентам всех групп риска при наличии HLA-совместимого родственного донора уже в первой полной ремиссии. Мнение основных европейских групп относительно показаний к проведению ТГСК в первой ремиссии менее категорично. Исследования AML-MRC10, AML 88, AML-BFM-98 не выявили преимуществ в выживаемости после аллоТГСК в сравнении с полихимиотерапией или аутологичной ТГСК (аутоТГСК) даже у пациентов из высокой группы риска (табл. 1). Данный результат связан с высокой трансплантационно-ассоциированной смертностью при проведении аллоТГСК.



В нашей клинике с 1994 по 2008 г. проведено 125 ТГСК 113 пациентам: 38 аутологичных и 87 аллогенных. 65 (52 %) трансплантаций были выполнены в первой полной ремиссии, 33 — при резистентном течении ОМЛ с уровнем бластоа в костном мозге к моменту проведения ТГСК от 8 до 94 % (табл. 2 и 3). Трансплантации от родственного

Таблица 2. Характеристика 113 пациентов (125 ТГСК), получивших трансплантацию в РДКБ г. Москвы

Статус заболевания	аутоТГСК		аллоТГСК		Всего ТГСК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я полная ремиссия	30	78,9	35	40,2	65	52,0
2-я полная ремиссия	6	15,7	16	18,4	22	17,6
> 2-й полной ремиссии	2	5,3	3	3,4	5	4,0
Резистентность	0	0,0	33	37,9	33	26,4

Таблица 3. Цитогенетические нарушения у получивших трансплантацию пациентов (n = 101, 80,8 %)

Группа риска	аутоТГСК		аллоТГСК		Всего ТГСК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Благоприятная	8	24,2	12	17,6	20	19,9
Промежуточная	19	57,6	36	53,0	55	54,4
Неблагоприятная	6	18,2	20	29,4	26	24,7

Таблица 4. Тип донора у пациентов, получивших трансплантацию

Тип донора	Всего аллоТГСК (n = 87)	
	абс.	%
Родственный донор	60	68,9
HLA-геноидентичный	44	50,6
HLA-феноидентичный	2	2,3
Гаплоидентичный	14	16,0
Неродственный донор	27	31,1
HLA-совместимый	19	21,8
Частично HLA-совместимый	8	9,2

Таблица 5. Острая реакция «трансплантат против хозяина», срок возникновения: +16-й день (диапазон 5–72 дня)

Стадия острой РТПХ	Пациенты	
	абс.	%
I	18	33,9
II	24	45,2
III	6	11,3
IV	5	9,4

Таблица 6. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Форма РТПХ	Пациенты		p
	абс.	%	
Экстенсивная			
Кожно-суставная	1	4,1	0,01
Висцеральная	17	70,9	0,01
Лимитированная кожная	6	25,0	0,01

донора (включая 14 гаплоТГСК) были проведены 60 пациентам, в 27 случаях был использован трансплантат от неродственного донора, включая ТГСК от частично HLA-совместимого донора в 8 случаях (табл. 4). Уровень гранулоцитарного приживления составил 88,2 %, тромбоцитарного — 75,2 %. Основной причиной неприживления были развитие ранних инфекционных осложнений и гибель больного до приживления. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) развилась у 60,1 % реципиентов аллогенного трансплантата и в большинстве случаев (79,1 %) не превышала II степени (табл. 5). Хроническая РТПХ развилась у 41,4 % детей и носила преимущественно экстенсивный характер — 75 % (табл. 6).

Летальность после ауто- и аллоТГСК представлена на рис. 1 и 2 соответственно. Безрецидивная выживаемость (БРВ) при проведении аутоТГСК составила 63,1 %, при аллоТГСК — 71,4 %; ОВ — 58 и 47,3 % соответственно. Основными факторами, определяющими уровень выживаемости, были цитогенетическая группа риска и ответ на индукционную терапию. Наличие первичной рефрактерности после проведения индукционной терапии снижало БРВ с 67,4 до 45 % ( $p = 0,003$ ) независимо от наличия морфологической ремиссии к моменту ТГСК. Проведение аллоТГСК в группе промежуточного сиблинга в нашем исследовании оказалось предпочтительнее в

сравнении с аутоТГСК: БРВ и ОВ составили 100 vs 47 % и 92 vs 54 % соответственно. Уровень БРВ при проведении гаплоТГСК был предсказуемо низким — 24 %, ОВ — 13 %.

С 2006 г. в клинике изучается предикторная роль линейного химеризма, прежде всего в CD34-клеточной линии. Наличие смешанного химеризма в данной линии на +30-й день после ТГСК повышает вероятность развития рецидива до 81 %, снижая БРВ до 32 %, независимо от достижения полного донорского химеризма к +60-му дню. Обнаруженная корреляция позволяет выделить пациентов с высоким риском и своевременно проводить клеточную или комбинированную (химиотерапия + трансфузия донорских лимфоцитов) терапию.

Таблица 1. Факторы прогноза и результаты терапии при острых миелоидных лейкозах у детей

Прогностические факторы при ОМЛ	Цитогенетические факторы прогноза и результаты терапии при ОМЛ
1. Цитогенетические нарушения Благоприятная группа: t(8;21), t(15;17) и inv/t(16) Промежуточная группа: нормальный кариотип, отсутствие благоприятных и неблагоприятных цитогенетических нарушений Неблагоприятная группа: -7, -5, 5q-, нарушения 3q и сложные нарушения	Благоприятный цитогенетический вариант: ПР — 91 %, ОВ — 65 % Промежуточный цитогенетический вариант: ПР — 86 %, ОВ — 41 % Неблагоприятный цитогенетический вариант: ПР — 63 %, ОВ — 14 %
2. Ответ на терапию (первичная рефрактерность)	
3. Вторичный ОМЛ	
4. Предшествующий МДС	

Сокращения: МДС — миелодиспластический синдром; ПР — полная ремиссия.

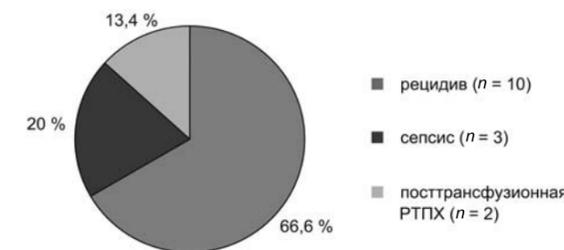


Рис. 1. Летальность после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (n = 15, 39,5 %)

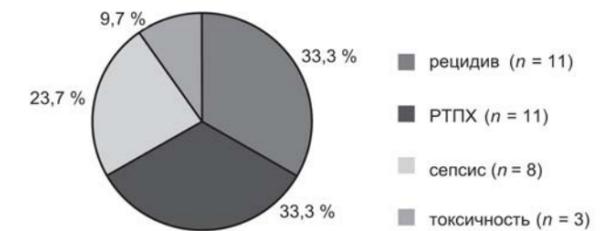


Рис. 2. Летальность после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (n = 33, 44 %)