

Importance of granulocyte transfusion in children with acute myeloid leukemia

V.S. Nemirovchenko¹, A.V. Popa¹, I.S. Dolgopолов¹, D.M. Mheidze³, E.V. Flejshman², O.I. Sokova², R.S. Ravshanova¹, A.V. Sotnikov¹, L.U. Grivtsiva², G.L. Mentkevich¹

SUMMARY

Acute myeloid leukemia (AML) is a disease where severe neutropenia after induction therapy is common and contributes to high morbidity and mortality in some cases. Thus granulocyte transfusion (GT) from healthy family donor (father, mother) can help to overcome fatal infection in patients with AML.

We conducted a prospective study of 36 newly diagnosed AML patients (age 2 months — 16 years) after induction chemotherapy divided in two groups. First 12 pts had GT with antimicrobial drugs, other 24 pts received only antimicrobial therapy. Patients of the first group had severe refractory infections: 6 (50%) pneumonia; pneumonia and blood culture positive — 2 (17%); pneumonia and intestinal lesion 1 (8%); cellulite — 1 (8%); fungal lesion of liver — 1 (8%) and 1 (8%) had febrile fever. In the second group 15 (63%) pts had febrile neutropenia; pneumonia — 4 (17%); pneumonia and intestinal lesion — 1 (4%), enterocolitis — 2 (8%), sepsis — 1 (4%), cellulites — 1 (4%). The dose of GT was 0,8–2,81 × 10⁹/kg. There were no any significant difference between groups according to FAB, sex and age.

In the first group (GT) 8 pts (67%) are alive (median follow up 18,8 mo); one (8%) pt died from infection, 3 (25%) pts had progression/relapse. In the second group 15 (63%) pts are alive (median follow up 28,9 mo); 9 (37%) pts died from progression or relapse. Median neutrophil recovery in the first group was 34,3 ± 3,1 days, duration of neutropenia in the second was 31,8 ± 1,9 days.

Thus, the GT was quiet tolerable and can be suggested as an additional treatment of severe infections in patients with prolonged aplasia who do not respond to antimicrobial therapy. Preliminary data reveal a trend to better DFS in GT group though the results were not statistically significant. The study will be continued.

Keywords: acute myeloid leukemia, granulocytes transfusion, treatment, children.

¹ Pediatric Oncology and Hematology Institute, N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

² Institute of Cancerogenesis, N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

³ Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: valen-taim@mail.ru

Принято в печать: 18 апреля 2012 г.

Значение трансфузии гранулоцитов при острых миелоидных лейкозах у детей

В.С. Немировченко¹, А.В. Попа¹, И.С. Долгополов¹, Д.М. Мхейдзе³, Е.В. Флейшман², О.И. Сокова², Р.С. Равшанова¹, А.В. Сотников¹, Л.Ю. Гривцова³, Г.Л. Менткевич¹

РЕФЕРАТ

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — заболевания, при которых длительные нейтропении после индукционной терапии бывают частыми осложнениями и способствуют развитию тяжелых инфекций, приводящих к увеличению летальности. Трансфузии гранулоцитов (ТГ) от здоровых родственными доноров могут иметь дополнительное положительное значение в борьбе с инфекционными осложнениями.

Был проведен проспективный анализ у 36 больных с впервые установленным диагнозом ОМЛ в возрасте от 2 мес. до 16 лет, получивших курс индукционной терапии. Пациенты были разделены на две группы: первая — 12 (33%) больных, осуществлена ТГ с антимикробной терапией, вторая — 24 (67%) больных, получали только антимикробную терапию. У пациентов первой группы из тяжелых, рефрактерных к антимикробной терапии инфекционных осложнений были диагностированы следующие: пневмония — 6 (50%) случаев, пневмония с ростом патогенной флоры из крови — 2 (18%), пневмония и нейтропенический энтероколит — 1 (8%), воспалительное поражение мягких тканей — 1 (8%), грибковое поражение печени с ростом *Candida albicans* при исследовании крови — 1 (8%). ТГ осуществлены у 1 (8%) пациента при длительной нейтропении без инфекционных осложнений. Во второй группе диагностированы: фебрильная нейтропения — у 15 (63%) больных, пневмония — у 4 (17%), нейтропенический энтероколит — у 2 (8%), пневмония в сочетании с энтероколитом — у 1 (4%), сочетание пневмонии с ростом *Candida famate* из крови — у 1 (4%), воспалительное поражение мягких тканей — у 1 (4,2%). Количество гранулоцитов в сепарате составило 0,8–2,8 × 10⁹/л на 1 кг массы тела реципиента. Не было выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами по возрасту пациентов, FAB-вариантам, а также принадлежности к определенной группе риска.

В группе с ТГ 8 (67%) пациентов остаются под наблюдением в полной ремиссии (средняя продолжительность наблюдения — 18,8 мес.), у 3 (25%) развился рецидив заболевания и 1 (8%) умер от реинфекции. Из 24 больных, не получавших ТГ, остается под наблюдением в полной ремиссии 15 (63%) детей (средняя продолжительность наблюдения — 28,9 мес.), умерло от прогрессирования или рецидива ОМЛ 9 (37%) больных. Летальности от инфекционных осложнений не зарегистрировано. Длительность нейтропении в первой группе составила 34,3 ± 3,1 дня, во второй — 31,8 ± 1,9 дня.

ТГ хорошо переносились больными, поэтому могут рассматриваться как дополнительная мера при тяжелых инфекционных осложнениях у детей с длительной нейтропенией и плохим ответом на антимикроб-

¹ НИИ детской онкологии и гематологии ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

² НИИ канцерогенеза ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

³ НИИ клинической онкологии ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

ную терапию. Предварительные данные свидетельствуют о некотором улучшении безрецидивной выживаемости в группе детей, получавших ТГ. Исследование продолжается.

Ключевые слова:

острые миелоидные лейкозы, трансфузия гранулоцитов, лечение, дети.

ВВЕДЕНИЕ

Борьба с инфекционными осложнениями, развивающимися при лечении острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), представляет собой важную терапевтическую задачу. У больных ОМЛ длительная нейтропения является следствием течения основного заболевания и проводимой химиотерапии. Установлена прямая связь между степенью нейтропении, ее продолжительностью и риском развития инфекции [1, 2]. Большинство пациентов с ОМЛ уже поступают в стационар с тяжелой инфекцией, развившейся из-за депрессии нормального кроветворения и бластной метаплазии костного мозга. Несмотря на использование большого количества современных антибактериальных и противогрибковых препаратов, смертность больных ОМЛ от инфекционных осложнений достигает 2–13 % и остается главной причиной летальности в период индукционной химиотерапии и во время ремиссии [3–6].

Концепция взаимосвязи между восстановлением количества нейтрофилов в крови и тканях и скоростью купирования инфекционного процесса привела к появлению методики переливания гранулоцитов от здорового донора больному [7]. Хотя данная идея возникла еще в середине прошлого века, целесообразность и эффективность трансфузии гранулоцитов (ТГ) до сих пор остается предметом дискуссий [8, 9]. Исследования конца 90-х годов прошлого века показали, что полученные путем афереза гранулоциты после стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) сохраняют нормальную функцию и при трансфузии больному могут мигрировать в очаги инфекции [10–13].

Попытки профилактического переливания гранулоцитов не выявили преимуществ во времени восстановления уровня гранулоцитов. В этих исследованиях у пациентов, которым проводились ТГ, было отмечено только значительное сокращение числа дней с фебрильной температурой, длительности антибактериальной терапии и бактериемии. При этом не обнаружено никаких различий в показателях выживаемости [14–16].

Изучению роли ТГ при лечении инфекционных осложнений химиотерапии у детей посвящены единичные работы, поэтому все новые данные по этой проблеме крайне важны [9, 17–19].

В представленном исследовании оценена переносимость и эффективность ТГ у детей, больных ОМЛ и находящихся в состоянии длительной нейтропении с

рефрактерными к противомикробной терапии инфекционными осложнениями.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 36 детей в возрасте от 2 мес. до 16 лет, больных ОМЛ. Среди них было 23 (64 %) мальчика и 13 (36 %) девочек. Всем пациентам диагноз установлен впервые на основании клинического анализа крови, морфоцитохимического исследования пунктата костного мозга, иммунофенотипического изучения бластных клеток костного мозга методом проточной цитометрии и цитогенетического исследования костного мозга.

Стратификация больных на группы риска была следующей: **стандартный риск** — дети с $t(8;21)$, $inv(16)$ или $t(16;16)$, морфоцитохимические варианты не учитывались; **средний риск** — больные с морфоцитохимическими вариантами M1, M2 и M4 по FAB-классификации с нормальным кариотипом или утратой одной из половых хромосом, трисомией 8, перестройками 11q23, исключая $t(10;11)$, или перестройками длинного плеча хромосомы 3; **высокий риск** — ОМЛ с морфоцитохимическими вариантами M0, M5, M6, M7; ОМЛ с мультилинейной дисплазией без или с предшествующим миелодиспластическим синдромом; ОМЛ с морфоцитохимическими вариантами M1, M2, M4 в сочетании с утратой хромосомы 5 (–5) или 7 (–7), делециями длинного плеча хромосомы 5 (5q–) или 7 (7q–), транслокациями $t(6;9)$ (p23;q34), $t(9;22)$ (q34;q11), $t(10;11)$ (p13;q23), перестройками с участием длинного плеча хромосомы 3, со сложным кариотипом [3 и более хромосомных аномалий, исключая $t(8;21)$, $inv(16)$ или $t(16;16)$]. Кроме того, в эту группу переводились пациенты из групп со стандартным и средним риском, у которых в миелограмме на 15-й день от начала индукции ремиссии обнаруживалось более 25 % бластных клеток (табл. 1).

Лечение проводилось по протоколу НИИ ДОГ «ОМЛ-2007» (рис. 1 и 2) с октября 2007 г. по декабрь 2011 г. Больные со стандартным риском получили индукцию ремиссии АЕ длительностью 8 дней: цитарабин (Ara-C) 100 мг/м² в/в капельно в 1-й, 2-й дни и 100 мг/м² в/в капельно каждые 12 ч в 3–8-й день, идарубицин (IDA) 12 мг/м² в/в капельно в 3–5-й день и этопозид (Вепезид, VP-16) 150 мг/м² в/в капельно в 5–8-й день. С 21-го дня от окончания индукции ремиссии начиналась консолидация. В терапию консолидации включались

Таблица 1. Стратификация больных острым миелоидным лейкозом на группы риска по протоколу НИИ ДОГ «ОМЛ-2007»

Стандартный риск	Средний риск	Высокий риск
ОМЛ с $t(8;21)$, $inv(16)$ или $t(16;16)$ Морфоцитохимические варианты не учитываются	FAB-варианты: M1, M2 и M4 с нормальным кариотипом или утратой одной из половых хромосом, трисомией 8, перестройками 11q23, исключая $t(10;11)$, или перестройками длинного плеча хромосомы 3	FAB-варианты: M0, M5, M6, M7 ОМЛ с предшествующим миелодиспластическим синдромом ОМЛ с мультилинейной дисплазией M1, M2, M4 в сочетании с $t(6;9)$, $t(10;11)$, $t(9;22)$, $del(7q)$, $del(5q)$, –7, –5, наличием более 3 хромосомных аномалий, исключая $t(8;21)$, $inv(16)$ или $t(16;16)$ Отсутствие ответа после индукционной химиотерапии у больных со стандартным и средним риском

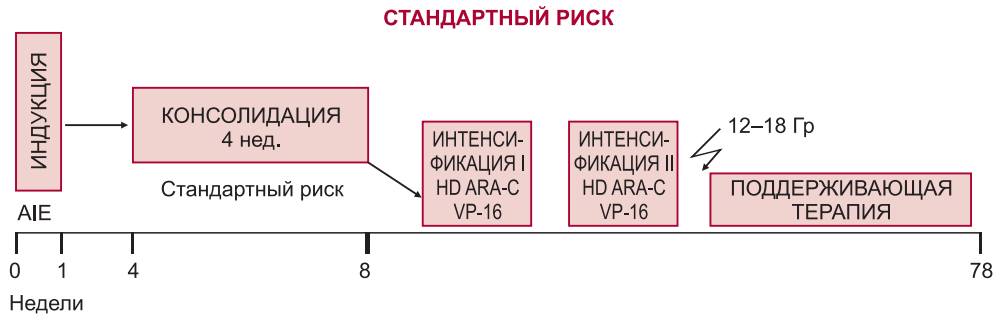


Рис. 1. Дизайн протокола НИИ ДОГ «ОМЛ-2007» для больных острым миелоидным лейкозом стандартного риска
HD — высокие дозы.

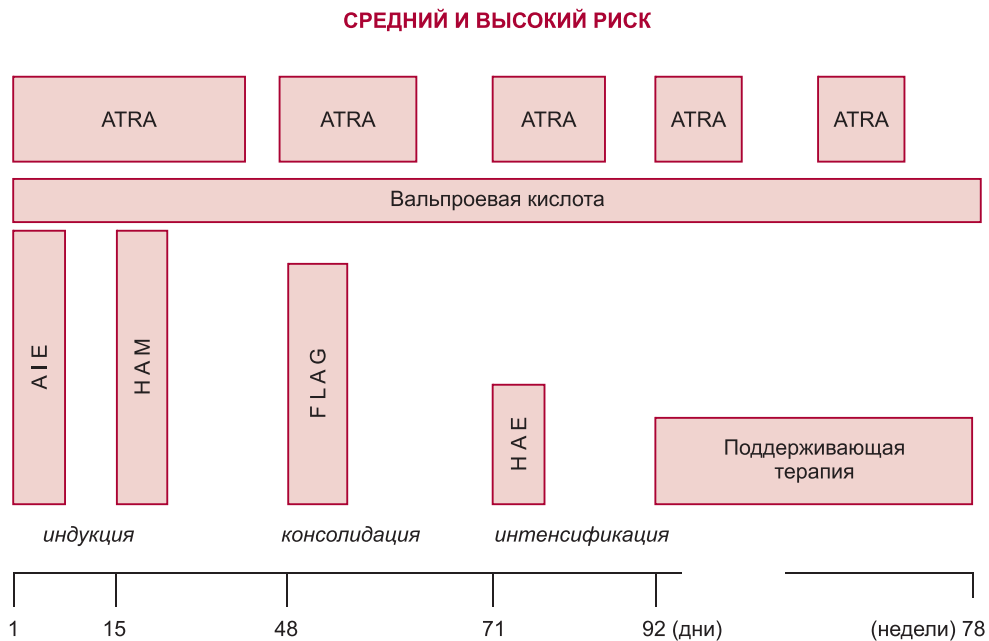


Рис. 2. Дизайн протокола НИИ ДОГ «ОМЛ-2007» для больных острым миелоидным лейкозом среднего и высокого риска

следующие химиопрепараты: Ага-С — 75 мг/м² в/в струйно 4 курса по 4 дня с 3-дневным перерывом, даунорубин — 30 мг/м² в/в капельно 1 раз в неделю, меркаптопурин (6-МП) — 60 мг/м² ежедневно внутрь 28 дней. По окончании курса консолидации и после восстановления абсолютного числа гранулоцитов до более 0,5 × 10⁹/л и тромбоцитов до более 100 × 10⁹/л проводили 2 курса интенсификации НАЕ с интервалом 2 нед.: высокие дозы Ага-С (1000 мг/м² каждые 12 ч в/в капельно в 1–3-й день) и VP-16 (125 мг/м² в/в капельно во 2–5-й день). Поддерживающее лечение состояло из ежемесячных 4-дневных курсов Ага-С 40 мг/м² п/к, ежедневного приема 6-МП 40 мг/м² внутрь и эпигенетической терапии: вальпроевая кислота (ВК) 25 мг/кг ежедневно внутрь и полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА) 25 мг/м² внутрь каждые 14 дней с 14-дневным перерывом. Поддерживающая терапия продолжалась до 78-й недели от начала индукции ремиссии. Облучение ЦНС (СОД 12 Гр, РОД 2 Гр) проводилось больным с t(16;16) или inv(16) без исходного поражения ЦНС.

Больным из группы со средним и высоким риском ОМЛ индукция ремиссии проводилась по схемам АИЕ и НАМ (Ага-С 3000 мг/м² в/в капельно каждые 12 ч в 1, 2 и 3-й дни и митоксантрон 12 мг/м² в/в капельно в 3-й и 4-й дни). Для пациентов, исходно включенных в группы среднего и высокого риска и с уровнем бластных клеток в костном мозге более 25 % на 15-й день от начала ре-

жима АИЕ, индукция ремиссии осуществлялась в режиме «*timing*»: курс НАМ начинался на 15-й день от начала курса АИЕ. Режим «*timing*» не соблюдался только при констатации тяжелых инфекционных осложнений. При количестве бластных клеток в пунктате костного мозга менее 25 % химиотерапия НАМ начиналась на 21-й день от окончания курса АИЕ. С 1-го дня противоопухолевого лечения пациенты со средним и высоким риском получали ВК 25 мг/кг внутрь ежедневно и АТРА 25 мг/м² внутрь в 1–43-й день.

Консолидация ремиссии начиналась на 21-й день от окончания индукции и включала курс FLAG (флударабин 30 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день, Ага-С 2000 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день, Г-КСФ 5 мкг/кг п/к в 0–6-й день) с непрерывным приемом ВК (25 мг/кг внутрь) и АТРА (25 мг/м² внутрь) в 1–14-й день.

После восстановления числа гранулоцитов (> 0,5 × 10⁹/л) и тромбоцитов (> 100 × 10⁹/л) проводился курс ранней интенсификации НАЕ (высокие дозы Ага-С — 3000 мг/м² каждые 12 ч в/в капельно в 1–3-й день и VP-16 — 125 мг/м² в/в капельно во 2–5-й день) с ежедневным приемом внутрь ВК 25 мг/кг и АТРА 25 мг/м² в 1–14-й день.

Поддерживающая терапия была такой же, как и у пациентов со стандартным риском. Для детей, включенных в группу высокого риска, планировалось проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от FAB-варианта острого миелоидного лейкоза

Вариант ОМЛ	Трансфузия гранулоцитов		Всего, <i>n</i> (%)
	Проводилась, <i>n</i> (%)	Не проводилась, <i>n</i> (%)	
M0	2 (17)	2 (8)	4 (11)
M1	1 (8)	2 (8)	3 (8)
M2	4 (33)	4 (17)	8 (22)
M4	2 (17)	6 (25)	8 (22)
M5	2 (17)	7 (30)	9 (25)
M6	0	1 (4)	1 (3)
M7	1 (8)	2 (8)	3 (8)
Всего	12 (100)	24 (100)	36 (100)

Таблица 3. Распределение больных острым миелоидным лейкозом по группам риска

Риск	Трансфузия гранулоцитов		Всего, <i>n</i> (%)
	Проводилась, <i>n</i> (%)	Не проводилась, <i>n</i> (%)	
Стандартный	1 (8)	5 (21)	6 (17)
Средний	5 (42)	6 (25)	11 (31)
Высокий	6 (50)	13 (54)	19 (52)
Всего	12 (100)	24 (100)	36 (100)

клеток (аллоТГСК) от полностью совместимого родственного донора. Ни один из больных, включенных в группу высокого риска, не подвергся аллоТГСК в связи отсутствием полностью совместимого родственного донора.

У всех 36 больных после индукции ремиссии отмечался миелотоксический агранулоцитоз, проявлявшийся нейтропенией (число гранулоцитов менее $0,1 \times 10^9/\text{л}$) длительностью более 14 дней. В связи с тяжелыми инфекционными осложнениями 12 (33%) пациентам была проведена ТГ, 24 (67%) детям ТГ не выполнялась. Распределение больных в соответствии с FAB-вариантом ОМЛ представлено в табл. 2, а по группам риска — в табл. 3.

Донорами гранулоцитов были родители или близкие родственники. Сбор осуществлялся на аппарате Собе Spectra. Для стимуляции донора использовался Г-КСФ (Граноцит или Нейпоген), который вводили накануне сбора в дозе 5 мкг/кг однократно подкожно. Число ТГ составляло от 2 до 7 (в среднем 3 ± 1), переливание приходилось на 10–89-й день от начала химиотерапии. Количество нейтрофилов в сепарате составляло $0,8–2,8 \times 10^9/\text{л}$ на 1 кг массы тела реципиента. По окончании индукционной терапии ТГ осуществлена 11 (92%) больным. У 7 (58%) из 11 пациентов ТГ проведена после первого курса АИЕ, у 4 (34%) — после второго курса индукции ремиссии

по схеме НАМ. По окончании консолидации FLAG ТГ была выполнена 1 (8%) ребенку. Ответ на лечение, включавшее ТГ, оценивался клинически по отсутствию или снижению частоты эпизодов подъема температуры до фебрильных цифр, местному улучшению при воспалительном поражении мягких тканей, нормализации стула и исчезновению боли в животе при энтероколите, положительной динамике рентгенологической картины при наличии воспалительных изменений в легочной ткани.

Статистика. Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием пакета SPSS-8.0. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Выживаемость больных оценивали с помощью построения кривых по методу Каплана—Мейера. Безрецидивную выживаемость определяли от даты начала лечения до возникновения рецидива.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 6 (50%) из 12 больных, получивших ТГ, была диагностирована пневмония, у других 2 (17%) с воспалительными изменениями в легочной ткани получен рост *Streptococcus haemolyticus* и *Candida famate* при исследовании образцов крови, у 1 (8%) ребенка было сочетание пневмонии с нейтропеническим энтероколитом, у 1 (8%) — воспалительное поражение мягких тканей, у 1 (8%) — грибковое поражение печени и отмечался рост *Candida albicans* в гемокультуре. ТГ были проведены только 1 (8%) ребенку в связи с длительной нейтропенией при отсутствии инфекционных осложнений (табл. 4).

Наиболее частые проявления инфекции в группе детей, которым не проводили ТГ: фебрильная нейтропения — 15 (63%) больных, пневмония — 3 (13%), энтероколит — 2 (8%), сочетание пневмонии и энтероколита — 1 (4%), пневмонии и рост патогенной флоры в гемокультуре — 1 (4%), септицемия — 1 (4%), воспалительное поражение мягких тканей — 1 (4%, $p = 0,02$) (см. табл. 4).

Антибактериальная терапия проводилась в период нейтропении всем 36 больным, включенным в настоящее исследование. Антибиотики с одновременным противогрибковым лечением получало 29 (81%) пациентов, при этом ТГ осуществлены у 10 из них. Антибактериальное, противогрибковое и противовирусное лечение одновременно проводилось 4 (11%) больным (2 с ТГ, 2 без ТГ). В группе детей, которым проведены ТГ, антибактериальная терапия состояла из карбапенемов, линезолида,

Таблица 4. Структура инфекционных осложнений, развившихся во время лечения острого миелоидного лейкоза у детей (протокол НИИ ДОГ «ОМЛ-2007»)

Осложнение	Трансфузии гранулоцитов		Всего, <i>n</i> (%)
	Проводилась, <i>n</i> (%)	Не проводилась, <i>n</i> (%)	
Фебрильная нейтропения	0	15 (63)	15 (41)
Пневмония	6 (50)	3 (13)	9 (25)
Воспалительные поражения мягких тканей	1 (8)	1 (4)	2 (6)
Септицемия	0	1 (4)	1 (3)
Нейтропенический энтероколит	0	2 (8)	2 (6)
Пневмония + нейтропенический энтероколит	1 (8)	1 (4)	2 (6)
Пневмония + рост патогенной флоры в гемокультуре	2 (18)	1 (4)	3 (7)
Поражение печени + рост <i>Candida albicans</i> в гемокультуре	1 (8)	0	1 (3)
Трансфузии гранулоцитов при длительной нейтропении без инфекционных осложнений	1 (8)	0	1 (3)
Всего	12 (100)	24 (100)	36 (100)

аминогликозида, триметоприма. Противогрибковая терапия проводилась микофунгином, вориконазолом, каспофунгином, позаконазолом. Антибактериальное лечение у детей, не получавших ТГ, включало использование цефалоспоринов III–IV поколения, аминогликозида, ванкомицина, иногда цефалоспорины заменялись на карбапенемы, а ванкомицин — на линезолид. Противогрибковая терапия осуществлялась фунгизоном, который в дальнейшем при его неэффективности или появлении инфильтративных очагов в легочной ткани заменялся на вориконазол либо каспофунгин. В качестве противовирусного препарата использовался ацикловир. У детей, которым проводилась ТГ, продолжительность антибактериальной терапии составила $34,1 \pm 8,5$ дня, у больных без ТГ — $29,5 \pm 1,9$ дня ($p = 0,3$). Длительность противогрибковой терапии в группе, где осуществлены ТГ, составила $29,5 \pm 9,4$ дня, у детей без ТГ — $21,8 \pm 2,3$ дня ($p = 0,1$). Следовательно, более тяжелое состояние, обусловленное течением инфекции, отмечалось в группе детей, которым были проведены ТГ.

Глюкокортикостероиды (ГКС) перед ТГ вводили 6 (50 %) пациентам, во время трансфузии — 1 (8 %). У 4 (34 %) детей применялись ГКС в связи с дыхательной недостаточностью из-за пневмонии.

Длительность нейтропении в группе пациентов, получивших ТГ, была $34,3 \pm 3,1$ дня, а в группе без ТГ — $31,8 \pm 1,9$ дня ($p = 0,2$).

Из больных, получавших ТГ, 8 (67 %) остаются под наблюдением в полной ремиссии (средняя продолжительность наблюдения — 18,8 мес.). У 3 (25 %) больных развился рецидив, 1 (8 %) ребенок умер от реинфекции. Из 24 больных, не получавших ТГ, под наблюдением остается 15 (63 %) детей (средняя продолжительность наблюдения — 28,9 мес.), остальные 9 (37 %) больных умерли от прогрессирования или рецидива ОМЛ. Летальности от инфекционных осложнений не было.

Таким образом, в наиболее прогностически неблагоприятной группе больных ОМЛ с тяжелыми инфекционными осложнениями удалось излечить от инфекции почти всех пациентов.

Включение ТГ в комплекс лечебных мероприятий по адекватному сопроводительному обеспечению имело положительное значение. Практически у всех детей, которым проводились ТГ, удалось справиться с инфекцией. Что же касается долгосрочных результатов применения этой процедуры при сроке наблюдения 6–48 мес. (в среднем 25,5 мес.), делать окончательные выводы преждевременно из-за малого числа наблюдений. Тем не менее выявленные нами на предварительном этапе тенденции представляются клинически значимыми. Изучение роли ТГ у детей с ОМЛ будут продолжаться.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты противоопухолевого лечения детей, больных ОМЛ, во многом определяются степенью разработанности комплекса мероприятий по обеспечению адекватной сопроводительной терапии, включая борьбу с тяжелыми инфекционными осложнениями. Большинство пациентов поступают в онкогематологический стационар с длительно существующей нейтропенией (до нескольких месяцев), а иногда и с признаками сепсиса, что требует немедленного назначения антибиотиков. В последние годы отмечается тенденция к увеличению количества резистентных

штаммов микроорганизмов, а эффективность противогрибковых препаратов зависит от числа нейтрофилов в крови. Для борьбы с инфекцией и с целью хотя бы кратковременного повышения числа нейтрофилов проводились ТГ. По данным разных исследователей, эффективность ТГ отмечена у 35–78 % пациентов с нейтропенией, осложненной рефрактерными грибковыми инфекциями [20–22]. Обычно ТГ рассматривается как дополнительный метод в комплексном лечении детей с ОМЛ, у которых развилась нейтропения с тяжелыми инфекционными осложнениями. В то же время за последние 25 лет интерес к ТГ снизился. Это связано в первую очередь с отсутствием доказательств явного преимущества эффективности ТГ [23], а также с дополнительным риском заражения инфекциями, передающимися посредством трансфузии препаратов крови, и прежде всего цитомегаловирусной [24]. Определенную настороженность и сдержанность у онкогематологов вызывает возможность тяжелых осложнений, связанных с ТГ. Это, прежде всего, легочная агглютинация гранулоцитов вследствие активации комплемента и высвобождения медиаторов воспаления в сосудах легких [25]. Кроме того, развитие респираторного дистресс-синдрома требует введения ГКС, которые снижают степень адгезии перелитых гранулоцитов, а следовательно, и их функциональную активность. Конечно, достижение длительного увеличения содержания гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$) в результате 2–3 трансфузий невозможно, однако рассчитывать на повышение эффективности антибиотиков и противогрибковых средств посредством ТГ можно. Это подтверждают промежуточные результаты данного исследования. Так, в группе больных, получивших ТГ, купировать инфекцию удалось у всех пациентов. Только у одного ребенка через неделю после клинического улучшения и восстановления показателей крови констатирована фатальная реинфекция, которая оказалась рефрактерной к противогрибковой и антибактериальной терапии. Также не было выявлено значимой разницы в восстановлении лейкоцитов и гранулоцитов между группами. Следует еще раз подчеркнуть, что более выраженные проявления инфекции были у больных, получивших ТГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты, полученные в представленном исследовании, подтверждают эффективность ТГ при тяжелых инфекционных осложнениях в период нейтропении у детей, больных ОМЛ. Сами по себе ТГ не вызывают осложнений, угрожающих жизни пациентов. Отмечается тенденция к некоторому снижению частоты рецидивов ОМЛ у детей, которым проводились ТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gerson S.L., Talbot G.H., Hurwitz S. et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100: 345–51.
2. Ramzi J., Mohamed Z., Yosr B. et al. Predictive factors of septic shock and mortality in neutropenic patients. *Hematology* 2007; 12(6): 543–8.
3. Ravindranath Y., Chang M., Steuber C.P. et al. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 2005; 19: 2101–2111.
4. Lange B.J., Smith F.O., Feusner J. et al. Outcomes in CCG-2961, a children's oncology group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group. *Blood* 2008; 111(3): 1044–53.

5. Creutzig U., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(21): 4384–93.
6. Riley L.C., Hann I.M., Wheatley K. et al. Treatment-related deaths during induction and first remission of acute myeloid leukaemia in children treated on the Tenth Medical Research Council acute myeloid leukaemia trial (MRC AML10). *Br. J. Haematol.* 1999; 106(2): 436–44.
7. Gerson S.L., Talbot G.H., Hurwitz S. et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100: 345–51.
8. Bodey G.P., Buckley M., Sathé Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1966; 64: 328–40.
9. Pole G.J., Davie M., Kershaw I. et al. Granulocyte transfusion in treatment of infected neutropenic children. *Arch. Dis. Childhood* 1976; 51: 521–7.
10. Dale D.C., Liles W.C., Llewellyn C. et al. Neutrophil transfusions: kinetics and functions of neutrophils mobilized with granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone. *Transfusion* 1998; 38: 713–21.
11. Drewniak A., Boelens J.J., Vrielink H. et al. Granulocyte concentrates: prolonged functional capacity during storage in the presence of phenotypic changes. *Haematologica* 2008; 93: 1058–67.
12. Adkins D., Spitzer G., Johnston M. et al. Transfusions of granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized granulocyte components to allogeneic transplant recipients: analysis of kinetics and factors determining posttransfusion neutrophil and platelet counts. *Transfusion* 1997; 37: 737–48.
13. Drewniak A., Tool A. T. J., Geissler J. Toll-like receptor-induced reactivity and strongly potentiated IL-8 production in granulocytes mobilized for transfusion purpose. *Blood* 2010; 22: 4588–96.
14. Oza A., Hallemeier C., Goodnough L. et al. Granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized prophylactic granulocyte transfusions given after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation result in a modest reduction of febrile days and intravenous antibiotic usage. *Transfusion* 2006; 46: 14–23.
15. Seidel M.G., Peters C., Wacker A. et al. Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42: 679–84.
16. Massey E., Paulus U., Doree C. et al. Granulocyte transfusions for preventing infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009.
17. Atay D., Ozturk G., Akcay A. et al. Effect and safety of granulocyte transfusions in pediatric patients with febrile neutropenia or defective granulocyte functions. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 33(6): 220–5.
18. Seidel M.G., Minkov M., Witt W. et al. Granulocyte Transfusions in Children and Young Adults: Does the Dose Matter? *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009; 31(3): 166–72.
19. Raj R., Kamath S.R., Ranjit. et al. Granulocyte transfusion in children. *Indian Pediatr.* 2009; 46(6): 516–8.
20. Safdar A., Hanna H.A., Boktour. et al. Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia: retrospective case-control analysis of 491 episodes of *Candida* species bloodstream infections. *Cancer* 2004; 101: 2859–65.
21. Ofra Y., Avivi I., Oliven A. et al. Granulocyte transfusions for neutropenic patients with life-threatening infections: a single centre experience in 47 patients, who received 348 granulocyte transfusions. *Vox Sang.* 2007; 93: 363–9.
22. Peters C. Granulocyte transfusions in neutropenic patients: beneficial effects proven? *Vox Sang* 2009; 96: 275–83.
23. Bhatia S., McCullough J., Perry E.H. et al. Granulocyte transfusions: efficacy in treating fungal infections in neutropenic patients following bone marrow transplantation. *Transfusion* 1994; 34: 226–32.
24. Bowden R.A. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 1995; 9: 155–66.
25. Solal-Celigny P., Meyohas M.C. Compliment, granulocytes and pulmonary capillaries. *Rev. Fr. Mal. Respir.* 1983; 11: 751–67.

