

терапии. Однако требуются более длительное наблюдение за пациентами, увеличение группы больных и, конечно, усовершенствование методов цитогенетической и молекулярно-биологической диагностики ОПЛ, а также просто накопленные навыки по ведению этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н., Исаев В. Г. и др. // Тер. арх. — 1998. — № 7. — С. 5—13.
2. de Botton S., Dombret H., Sanz M. et al. // Blood. — 1997. — Vol. 90, № 10. — Suppl. 1. — Abstr. 1477.
3. Fenaux P., Chastang C., Sanz M. et al. // Ibid. — Abstr. 533

4. Grimwade D., Biondi A., Mozzionacci M.-J. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 92, № 10. — Suppl. 1. — Abstr. 2792.
5. Moore D. M. // Semin. Haematol. — 1994. — Vol. 31, № 4. Suppl. 5. — P. 31—37.
6. de Ridder M. C., van der Plas A. J., Erpelick-Verchueren C. A. J. et al. // Blood. — 1997. — Vol. 90, № 10. — Suppl. 1. — Abstr. 317.
7. Schiller J. H. // Invest. New Drugs. — 1997. — Vol. 15, № 4. — P. 319—324.
8. Shirong X., Fengzhen L., Ergu Y. et al. // Blood. — 1997. — Vol. 90, № 10. — Suppl. 1. — Abstr. 3850.
9. Tallman M. S., Andersen J. W., Schiffer C. A. et al. // New Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 1021—1028.
10. Zu Z.-B., Minden M. D., McCulloch E. A. // Blood. — 1997. — Vol. 90, № 10. — Suppl. 1. — Abstr. 2199.

Поступила 03.02.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 615.332.03:616.155.392.8-036.11-036.87

А. В. Пивник, Д. Л. Стряжковский, П. В. Медведев, Т. Н. Мусеева, Н. Е. Шкловский-Корди, А. А. Скороход ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ ДАУНОРУБИЦИН (ДАУНОЗОМ) В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВА ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

Гематологический научный центр (дир. — акад. РАМН А. И. Воробьев) РАМН, Москва

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, даунорубицин, даунозом, АТРА

Key words: acute promyelocytic leukemia, daunorubicin, daunozom, ATRA

На долю острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) — по FAB-классификации — М3 — приходится 10—15% случаев острых нелимфобластных лейкозов взрослых. Заболевание характеризуется специфической морфологической картиной бластов [1], маркерными транслокациями 15;17 [3], тяжелым геморрагическим синдромом, не соответствующим глубине тромбоцитопении. В лечении ОПЛ достигнуты существенные успехи [4], за последние годы из стремительно протекающего смертельного заболевания он стал излечимой формой острого лейкоза.

Терапия включает назначение транс-ретиноевой кислоты — АТРА (при развитии АТРА-синдрома купирование дексаметазоном), рубомицина в дозе не менее 60 мг/м² в день в курсах 7 + 3 или рубомицина (или идарубицина) в достаточных дозах без цитозара в индукции ремиссии. Консолидация ремиссии проводится не менее чем двумя курсами с достаточной дозой рубомицина с цитозаром или без него. Поддерживающая терапия включает АТРА и/или химиопрепараты (6-меркаптопурин и метотрексат, необходимость цитозара обсуждается по результатам незаконченных клинических испытаний) [4, 7]. Изобретатели АТРА — китайские ученые — сообщили о высоких результатах использования триоксида мышьяка в качестве монотерапии больных в стадии рецидива ОПЛ после стандартной терапии АТРА и химиопрепаратами [9]. Химиотерапевты из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center в Нью-Йорке сообщили об 11 больных из 12 с рецидивом ОПЛ, у которых удалось получить полную ремиссию только с помощью триоксида мышьяка [10]. По

существу большая работа с этим новым для гематологии препаратом только начинается.

Сегодня полноценная терапия ОПЛ и его рецидивов проводится с обязательным включением антрациклинов (рубомицин, идарубицин) в схемы индукции ремиссии. Основные осложнения применения антрациклинов известны — немедленная и отсроченная кардиотоксичность, зависящая от разовой и суммарной дозы, агранулоцитоз, алоpecia, местные некрозы тканей в области экстравазатов при внутривенном введении препаратов. Кардиотоксичность проявляется развитием антрациклиновой кардиомиопатии и сердечной недостаточности, которая инвалидизирует пациентов, несмотря на стойкую ремиссию лейкоза.

Фирма "Nexstar" (США) разработала липосомальную форму рубомицина (даунорубицина) — даунозом — ДЗ (DaunoXome) [2]. ДЗ состоит из водорастворимой цитратной соли рубомицина, заключенной в пузырьки, двухслойная мембрана которых сформирована из дистеаролфосфатидилхолина и холестерина в соотношении 2 : 1. Размер липосомы 50—80 нм. ДЗ имеет следующие фармакологические преимущества перед свободным рубомицином: 8-кратное уменьшение скорости клиренса из плазмы; 200-кратное увеличение площади под кривой динамики концентрации препарата в плазме; 10-кратное увеличение концентрации в ткани опухоли путем эндоцитоза препарата ее клетками, что возможно вследствие внутриклеточного высвобождения свободного рубомицина из липосом. Показано, что концентрация ДЗ в миокарде и легких меньше, чем рубомицина, что позволяет вводить большие однократные и суммарные дозы. Первые работы по использованию ДЗ в клинике были проведены при саркоме Капо-

ши, осложнившей течение ВИЧ-инфекции. Отсутствие кардиотоксичности, нейропатии, мукозитов, низкий процент алопеции (5) сопровождали введение 50–60 мг/м² 1 раз в 2 нед при суммарной дозе более 1 г/м². Слабость (60%), тошнота без сильной рвоты (50%), лихорадка (30%) не вызывали особых субъективных проблем у пациентов. Агранулоцитоз (26%), анемия (12%), тромбоцитопения (4%) не служили серьезными препятствиями к продолжению терапии [5].

С ноября 1996 г. по июль 1997 г. мы лечили 14 первичных больных лимфосаркомами в возрасте от 17 до 70 лет 2–8 курсами СНОР, в которых доксорубин замещен ДЗ в дозе 150–200 мг на введение на курс (80–100 мг/м²). Полные ремиссии получены у 5 больных [8], они продолжают до февраля 1999 г. ДЗ включен в проводимые сейчас клинические испытания в крупных онкологических центрах мира при солидных опухолях и гемобластозах [6].

Накопленный мировой опыт позволил применить ДЗ в индукции второй ремиссии ОПЛ в комбинированной терапии. Аналогичных описаний в Internet нам найти не удалось. У представленных ниже больных рецидив ОПЛ возник после применения полихимиотерапии (ПХТ) с использованием стандартного даунорубина, общая доза которого к моменту рецидива превышала рекомендуемые предельные суммарные дозы. Риск развития второго рецидива ОПЛ после получения второй ремиссии при стандартной терапии высокий. Поэтому мы сочли более обоснованным и целесообразным использовать новую форму даунорубина — ДЗ.

Наблюдение № 1 (рис. 1, температурный лист 1, см. на вклейке).

Больная А., 38 лет. При поступлении в ГНЦ 18.05.98 состояние тяжелое: геморрагический синдром, интенсивное маточное кровотечение, лихорадка до 37,8°C, периферические лимфоузлы не пальпируются, аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет, печень, селезенка не пальпируются, АД 100/60 мм рт. ст., пульс 115 уд/мин. Рентгенография грудной клетки — усиление легочного рисунка. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — печень, селезенка, почки не изменены, лимфоузлы не визуализируются. В гемограмме: Нб 76 г/л, рц. 0,1%, тр. 14,0 · 10⁹/л, л. 1,4 · 10⁹/л, с. 13%, лимф. 66%, мон. 17%, бл. 4%; СОЭ 57 мм/ч.

Больная с конца января 1997 г., когда на основании blasts (81%) в костном мозге и положительной реакции blasts на миелопероксидазу (данных морфологического исследования blasts не представлено) был поставлен диагноз острого миелобластного лейкоза. С февраля по май 1997 г. было проведено 5 курсов ПХТ: 2 курса 7 + 3 с заниженными дозами (рубомин 60 мг на введение и цитозар по 150 мг 1 раз в день) и 3 курса циклофосфана (по 150 мг 5 дней) с везепидом (по 150 мг 5 дней). После третьего курса ПХТ была достигнута ремиссия (4,5% blasts в костном мозге). Пациентка самостоятельно прекратила лечение.

В марте 1998 г. — рецидив. В апреле 1998 г. в Калуге с интервалом 1 нед проведено 2 одинаковых курса ПХТ: цитозар по 150 мг внутривенно в день 7 дней и рубомин по 60 мг 3 дня. Суммарная доза рубомина составила 425 мг/м². Последний курс ПХТ закончили 30.04.98. В течение всего периода госпитализации наблюдались тяжелый геморрагический синдром, маточное кровотечение.

В Клинике гематологии и интенсивной терапии поставлен диагноз рецидива ОПЛ на основании выявления 60% blasts в костном мозге. Промиелоцитарный вариант определен по характерной морфологии клеток: blasts с крупной, обильной рыжей зернистостью, заполняющей всю цитоплазму, ядра раз-

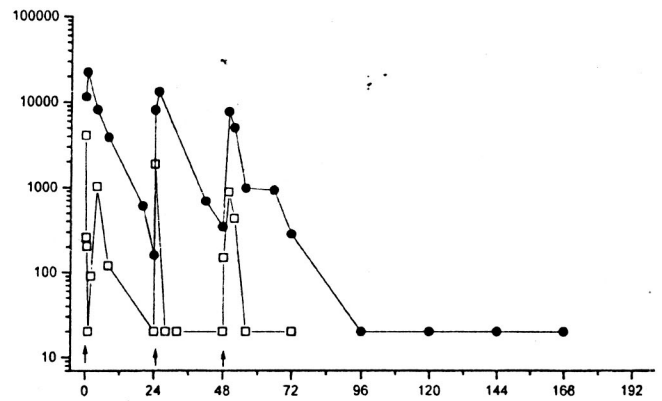


Рис. 2. Фармакокинетика липосомального даунорубина (ДЗ) и свободного рубомина у больной А., 38 лет.

Курс 7 + 3, доза ДЗ 60 мг/м² (всего 100 мг на введение). Стрелками указаны дни введения. По оси абсцисс — время (в ч); по оси ординат — концентрация препарата (в нг/мл).

ной формы — округлые, бобовидные, дольчатые, в них имеются нуклеолы (одна или несколько), в отдельных клетках видны палочки Ауэра. Цитохимическое исследование: миелопероксидаза положительна в 97% blasts, α-нафтилэстераза мелкозернистая, NaF не подавляется, PAS-позитивный материал диффузно положительный. При цитогенетическом исследовании хромосомных нарушений не выявлено, характерная транслокация (15;17) отсутствует. Методом FISH данная транслокация также не обнаружена (Е. В. Домрачева, Ю. В. Ольшанская).

С 19.05.98 на фоне АТРА в дозе 80 мг/сут и заместительной терапии свежемороженой плазмой, тромбоцитами, эритроцитами геморрагический синдром был купирован. Уровень лейкоцитов за время АТРА-терапии не превышал 3 · 10⁹, формула нормализовалась: п. 6%, с. 54%, лимф. 25%, э. 4%, мон. 11%, но оставалась зависимость от трансфузии эритроцитов и тромбоцитов.

На 15-й день АТРА-терапии в контрольном стерильном пунктате: клеточный костный мозг, blasts уменьшился с 60 до 28%, около 50% клеток составляют миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные, сегментоядерные клетки с яркой патологической зернистостью и палочками Ауэра. К 22-му дню терапии появились осложнения от АТРА в виде кожных высыпаний, похожих на лейкоиды, подъема уровня трансаминаз (до 4 норм), билирубина (до 3 норм). В биоптате кожи выявлены изменения воспалительного характера. С целью купирования АТРА-синдрома назначен дексаметазон по 20 мг/сут внутрь на 3 дня с постепенной отменой. На этом фоне кожные высыпания регистрировали, но лабораторные проявления токсического гепатита оставались 3 нед. На 27-й день АТРА-терапии в стерильном пунктате 35% blasts.

Известно, что острые миелоидные лейкозы не отвечают на лечение АТРА. Наличие вызревающих форм миелоидного ряда на фоне терапии подтверждало диагноз ОПЛ при отсутствии характерной транслокации, однако добиться исчезновения blasts с помощью АТРА не удалось. По-видимому, данная опухоль гетерогенна, с субклоном, резистентным к АТРА. После 30-дневного приема 19.06.98 АТРА была отменена.

С 15.06 по 21.06 проведен первый курс 7 + 3 с ДЗ по 100 мг на введение — 60 мг/м². Препарат вводили внутривенно капельно на 5% (100 мл) глюкозе в течение 1 ч.

После введения ДЗ фармакокинетическая кривая значительно отличалась от фармакокинетической кривой для свободного даунорубина (рис. 2). Сразу после введения ДЗ регистрировались пики фармакокинетической кривой на уровне 7900–22 500 нг на 1 мл крови (соответствующие пики фармакокинетической кривой после введения свободного даунорубина, по данным литературы и нашим экспериментальным данным, составляли 1000–10 000 нг на 1 мл крови). Время полувыведения препарата — 5 ч, клиренс — 8 мл/мин (для свободного даунорубина 0,1–0,5 ч и 250 мл/мин соответственно). Через 24 ч после каждого введения концентрация ДЗ составляла 160–350 нг на 1 мл крови (после введения свободного даунорубина концентрация не регистрировалась через 18–24 ч после каждого введения). После последнего введения ДЗ наблюдался в крови в течение 48 ч. Суммарная площадь под фармакокинетической кривой после 3 введений

Температурный лист 1. Больная А., 38 лет

ОПЛ

до ГНЦ

1997

в ГНЦ

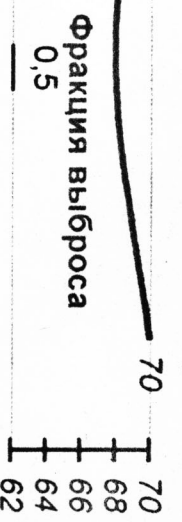
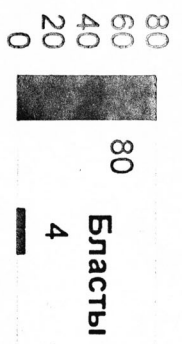
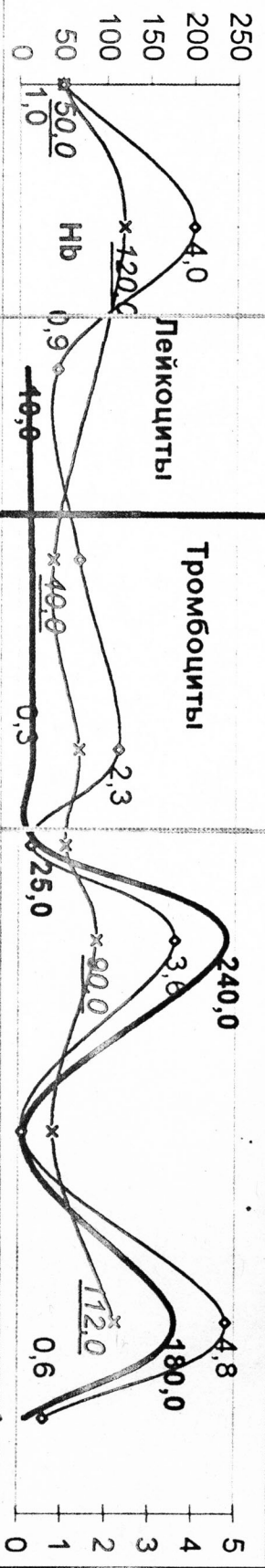
1998

1	5	3	5	6	7	8	9	10	
ремиссия			рецидив			ремиссия			

Лечение

7+3
7+3 ДЗ
Циклофосфан+Ур-16
АТРА
Дексаметазон
Суммарная доза антрациклинов
Амфотерицин В

30 мг/дн Ур-16 30 дней
200 мг/дн Ур-16
100 мг (№3)
100 мг (№3)
100 мг (№3)
50000 ЕД 30 дней
1 мг²



Осложнения

Кровоточивость
Инвазивный кандидоз печени
Агранулоцитоз

АТРА-синдром

16 ДНЕЙ
3 ДНЯ
10 ДНЕЙ

См. статью А.В.Пивника и соавт.

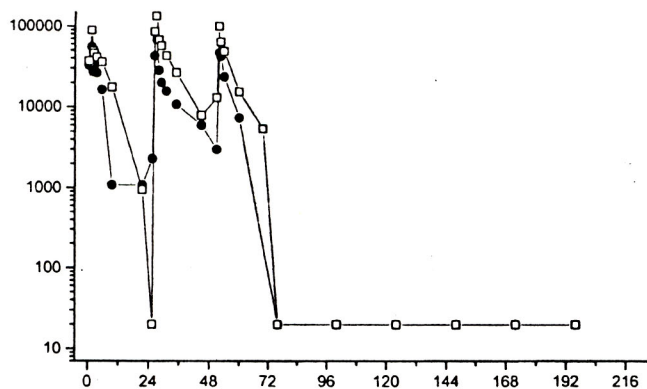


Рис. 4. Фармакокинетика липосомального даунорубина (ДЗ) у больной Х., 17 лет.

Курс 7 + 3, доза ДЗ 60 мг/м² (всего 100 мг на введение). Обозначения те же, что на рис. 2.

ДЗ равна 359 811 нг/ч/мл (после 3-дневного введения свободного даунорубина суммарная площадь под фармакокинетической кривой составила 15 000—30 000 нг/ч/мл).

Во время перерыва в агранулоцитозе длительностью 16 дней, тромбоцитопении длительностью 17 дней наблюдались осложнения: септицемия без видимого очага инфекции (купирована антибиотиками: фортум, амикацин); геморрагический синдром (купирован трансфузиями тромбоцитов и свежезамороженной плазмой). На 17-й день перерыва пациентка вышла из состояния цитопении. На 20-й день перерыва в контрольном пунктате костного мозга 5% бластов.

С 14.07 по 20.07 с целью консолидации ремиссии проведен 2-й курс 7 + 3 с большей дозой ДЗ — 150 мг на введение — 90 мг/м². В течение перерыва после химиотерапии в период агранулоцитоза длительностью 23 дня и тромбоцитопении длительностью 32 дня были осложнения.

Во-первых, септический синдром с нестабильной гемодинамикой (с 10-го по 15-й дни перерыва), потребовавший перевода в реанимационное отделение, купированный меронемом, амфотерицином В, амикацином, метрогилом, ванкомицином. Во-вторых, на 20-й день перерыва у пациентки появилась тенденция к брадикардии до 42 уд/мин, что потребовало повторного перевода в реанимационное отделение. После введения атропина ритм ускорился до 65 уд/мин, однако брадикардия оставалась в течение 8 дней. По результатам многократного ЭКГ-исследования и холтеровского мониторирования диагностирован синдром слабости синусового узла с проходящей синоатриальной блокадой 2 : 1, спровоцированный электролитными нарушениями (гипокальциемией и гиперкалиемией). При эхокардиографии снижения фракции выброса не выявлено (68%), рентгенологически отмечалось незначительное расширение сердца в поперечнике. В-третьих, в перерыве после курса у пациентки развился токсический гепатит, проявившийся желтухой, билирубинемией (до 5 норм), повышением уровня трансаминаз (до 4 норм). В течение 10 дней явления гепатита редуцировались.

На 38-й день перерыва в костном мозге 0,5% бластов при уровне лейкоцитов в крови 4,8 · 10⁹/л, тромбоцитов 145 · 10⁹/л, Нб 91 г/л. В это же время наблюдались подъемы температуры до 40°С с ознобами и критическим падением температуры. При УЗИ в печени обнаружены 3 очага (15 × 20 мм), подозрительные на грибковые абсцессы. Был назначен амфотерицин В по 50 000 ЕД/сут. В результате нормализовалась температура тела, очаги стали уменьшаться.

С 16.09 по 22.09 на фоне терапии амфотерицином В был проведен 3-й курс по программе 7 + 3 с ДЗ по 100 мг на введение — 60 мг/м². Химиотерапию перенесла удовлетворительно. С 6-го по 16-й день перерыва наблюдались глубокий агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия с лихорадкой до 39°С.

При контрольных эхокардиографических исследованиях фракция выброса составляла 68—72%, размеры печени в норме, очаговые изменения не обнаружены.

Суммарная доза антрациклиновых препаратов составила 1055 мг/м² (из них ДЗ 630 мг/м²). В удовлетворительном состоянии, без жалоб больная выписана. Показатели крови при выписке: Нб 80 г/л; л. 3,5 · 10⁹/л. п. 3%, с. 68%, лимф. 22%,

мон. 7%; тр. 110 · 10⁹/л, СОЭ 17 мм/ч. В миелограмме: 1% бластов, гранулоцитарный ряд 54%, лимф. 5%, мон. 1%, красный росток 39%, мегакарициты в достаточном количестве.

В связи с высокой дозой антрациклинов решено рекомендовать поддерживающую терапию по схеме 7 + 3 с 6-меркаптопурином (цитозар по 100 мг/м² внутривенно 2 раза в день и 6-меркаптопурином по 100 мг внутрь 1—3-й дни с перерывами 5—6 нед в течение 1 года). Данную терапию пациентка получает по месту жительства.

Наблюдение № 2. (рис. 3, температурный лист 2, см. на вклейке).

Пациентка Х., 17 лет, больна с октября 1996 г., когда на основании бластоза в периферической крови (25%) и в костном мозге (63%) с положительной реакцией на миелопероксидазу в Белгороде был установлен диагноз острого миелобластного лейкоза. Проводилась терапия по программе 7 + 3. После первого курса достигнута ремиссия, и лечение продолжалось до декабря 1997 г. Суммарная доза антрациклинов составила 1000 мг/м².

В январе 1998 г. больная консультирована в ГНЦ РАМН, где по морфологии исходных мазков костного мозга (бласты различной формы с обильной зернистостью, с нуклеолами, палочками Ауэра) был поставлен диагноз ОПЛ. Учитывая сохраняющуюся полную ремиссию длительностью 1 год и высокую суммарную дозу антрациклинов, больная была снята с лечения.

В августе 1998 г. зарегистрирован рецидив заболевания — геморрагический синдром, в миелограмме 74% бластов с положительной реакцией на миелопероксидазу, α-нафтилэстераза мелкозернистая, пылевидная, NaF не ингибируется, PAS-положительный материал ярко и диффузно положительный.

С 23.08.98 проведен курс терапии по программе 7 + 3 с дозой рубомицина 60 мг/м², одновременно начата терапия АТРА в дозе 80 мг/сут. После окончания курса 7 + 3 больная поступила в отделение гематологии и интенсивной терапии. Цитогенетическое исследование не проводилось, так как только что был закончен курс терапии. Терапия АТРА продолжалась в течение 30 дней, на 13-й день осложнилась АТРА-синдромом с развитием острой дыхательной недостаточности. АТРА-синдром был купирован дексаметазоном в дозе 40 мг/сут. После окончания АТРА-терапии получена костномозговая ремиссия: в миелограмме бластов не обнаружено, гранулоцитарный росток 55%, лимфоцитов 5%, красный росток 40%, мегакарицитов достаточное количество. В это время при эхокардиографии у больной отмечалось снижение сердечного выброса до 58%. Учитывая большую дозу антрациклинов и начальные признаки сердечной недостаточности, в два консолидационных курса 7 + 3 включен ДЗ в дозе 100 мг на введение — 60 мг/м².

Анализ фармакокинетической кривой показал, что сразу после введения ДЗ регистрировались концентрационные пики на уровне 48 000—69 800 нг на 1 мл крови (рис. 4). Время полувыведения препарата составляло 4,5 ч, клиренс — 12 мл/мин. Через 24 ч после каждого введения концентрация ДЗ колебалась от 20 до 3000 нг на 1 мл крови. После последнего введения ДЗ наблюдался в крови 24 ч. Суммарная площадь под фармакологической кривой после 3 введений ДЗ была 731 685 нг/ч/мл. У обеих больных после введения ДЗ концентрация препарата в плазме практически во всех пробах была в 2-раза выше, чем в крови. Это означает, что весь препарат находился в плазме.

Агранулоцитоз после курсов длился 8—9 дней без инфекционных осложнений. Признаков нарушения ритма, сердечной недостаточности не отмечалось. Сердечный выброс при эхокардиографии сохранялся на уровне 58—59%. В настоящее время больной проводится поддерживающая терапия, которая состоит из чередующихся курсов 7 + 3 с ДЗ и АТРА-терапии в течение 7 дней в дозе 25 мг/м².

Таким образом, мы получили вторые полные ремиссии у больных ОПЛ, применяя терапию по схеме 7 + 3 с ДЗ и АТРА. Переносимость ДЗ у больных была хорошей, тошноты, рвоты на фоне профилактического приема латрана не отмечалось. Длительность агранулоцитоза при дозе 60 мг/м² не превышала таковой при обычных

клинических ситуациях. Рубомицин (наряду с АТРА) является основным препаратом в лечении ОПЛ. Этот препарат обладает высокой кардиотоксичностью при суммарной дозе выше 750 мг/м², что проявляется тахикардией, снижением сократительной способности миокарда, нарушениями ритма. В связи с тем что за время лечения до первого рецидива доза антрациклинов обычно превышает предельно допустимую, считаем перспективным использовать в лечении рецидивов миелоидных лейкозов липосомальную форму даунорубицина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. Патогенез и терапия лейкозов. — М., 1976.

2. Даунозом. Информация о препарате // Некстар: Пер. с англ. яз. Никитина Е. А. — М., 1997. — С. 51.
3. Ольшанская Ю. В., Демидова И. А., Тюрина Н. Г. и др. // Гематол. и трансфузиол. — 1998. — № 3. — С. 21—26.
4. Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н., Исаев В. Г. и др. // Тер. арх. — 1998. — № 7. — С. 5—11.
5. Gill P. S., Espinal B. M., Muggia F. et al. // J. clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13. — P. 996—1003.
6. IOSG Update. — 1998. — Vol. 3, № 1. — P. 3.
7. Lo Coco F., Nervi C., Avvisati G., Mandelli F. // Leukemia. — 1998. — Vol. 12. — P. 1866—1880.
8. Nikitin E. A., Yahnina E. I., Pivnik A. V. et al. // Blood. — 1997. — Vol. 90, № 10. — Suppl. 1. — Abstr. 3978.
9. Shen Z.-X., Chen G.-O., Ni J.-H. et al. // Ibid. — Vol. 89. — P. 3354—3360.
10. Soignet S. L., Maslak P., Wang Z.-G. et al. // New Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339, № 19. — P. 1341—1348.

Поступила 28.01.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.155.392-089:616.419-089.843]-038.8

Л. С. Любимова, В. Г. Савченко, Л. П. Менделеева, Г. А. Клясова, Е. О. Грибанова, И. А. Демидова, И. В. Гальцева, Л. А. Кузьмина, К. С. Момотюк, Р. Г. Кулиев, Е. А. Зотиков, Л. П. Порешина, Р. М. Кутьина, М. Н. Васильева, Е. Н. Гласко, А. П. Шпакова, Н. Н. Калинин, Ю. В. Ольшанская, О. А. Павлова, О. А. Виноградова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ФАЗЕ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ И У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ

Гематологический научный центр (дир. — акад. РАМН. А. И. Воробьев) РАМН, Москва

Цель исследования — установить клиническую эффективность трансплантации аллогенного костного мозга (ТАКМ), выполненной больным острыми лейкозами (ОЛ) в период 1-й ремиссии и хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в хронической фазе. В задачи работы входил анализ общей и безрецидивной выживаемости больных в зависимости от диагноза и возраста

Материалы и методы. В анализ включены 50 пациентов (26 — с ОЛ и 24 — с ХМЛ; 29 мужчин и 21 женщина), которым была осуществлена ТАКМ в последние 10 лет. Медиана возраста составила при ОЛ 24,5 года, при ХМЛ 25,5 года, медиана давности диагностики заболевания — 9 и 13 мес, а продолжительность наблюдения после ТАКМ — 67,5 мес (31—107) и 38 мес (6—108) соответственно. Кондиционирование проводилось циклофосфаном (120 мг/кг) в сочетании с тотальным облучением тела (12 Гр) у 16 пациентов и миелосаном (милераном) в дозе 16 мг/кг в сочетании с циклофосфаном (120 мг/кг) у 34. Донорами были HLA-идентичные сибсы, у 5 пациентов — однояйцевые близнецы. При ХМЛ проводились цитогенетические исследования, приживляемость трансплантата устанавливали с помощью иммунологических молекулярно-биологических исследований.

Результаты. Из больных ОЛ живы 50%, вероятность выживаемости в течение 80 мес составила 55%, 110 мес — 42%, а вероятность прожить без рецидива — 78%. Все больные находятся в стадии клинико-гематологической ремиссии. Из больных ХМЛ к настоящему времени живы 75%, из них в фазе полной гематологической ремиссии 89%, а в фазе полной гематологической и цитогенетической ремиссии 72%. Вероятность выживаемости больных в течение 110 мес составила 75%, безрецидивного течения — 52%. Ранняя летальность (100 дней) от токсических и инфекционных осложнений составила лишь 10 и 6% соответственно. Частота развития смертельной острой вторичной болезни не превысила 8%.

Заключение. После ТАКМ, предпринятой больным ОЛ в период 1-й полной ремиссии и больным ХМЛ в хронической фазе, могут быть достигнуты высокие результаты, значительно превышающие полученные после общепринятой цитостатической химиотерапии.

Ключевые слова: трансплантация аллогенного костного мозга, острые лейкозы, хронический миелолейкоз, острая вторичная болезнь