



Рисунок 1 — Экспрессия CD107a на цитотоксических клетках, культивированных с или без ИЛ-2, в присутствии опухолевой линии К-562

Примечание: * $P < 0,05$ по отношению к контролю, ** $P < 0,05$ по отношению к ИЛ-2, $n = 14$.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sensitive and viable identification of antigen-specific CD8+ T-cells by a flow cytometric assay for degranulation / M. R. Betts [et al.] // *J. of Immunol. Methods.* — 2003. — Vol. 281. — P. 65–78.
2. Quantitative assay of the lytic action of immune lymphoid cells on 51-Cr-labeled allogeneic target cells in vitro: inhibition by isoantibody and by drugs / K. T. Brunner [et al.] // *Immunology.* — 1968. — Vol. 14. — P. 181–196.
3. A novel flow cytometric assay for evaluating cell-mediated cytotoxicity / M. W. Burkett [et al.] // *J. Immunother.* — 2005. — Vol. 28, № 4. — P. 396–402.
4. Fisher, K. The flow cytometric PKH-26 assay for the determination of T-cell mediated cytotoxic activity / K. Fisher, A. Mackensen // *Methods.* — 2003. — Vol. 31. — P. 135–142.
5. New CFSE-based assay to determine susceptibility to lysis by cytotoxic T-cells of leukemic precursor cells within a heterogeneous target cell population / I. Jedema [et al.] // *Blood.* — 2004. — Vol. 103, № 7. — P. 2677–2682.
6. Cytokine-induced killer cells against autologous CLL: direct cytotoxic effects and induction of immune accessory molecules by interferon- γ / M. Kornacker [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 119. — P. 1377–1382.
7. Morris, D. G. Studies of lymphokine-activated killer (LAK) cells. I. Evidence using novel monoclonal antibodies that most human LAK precursor cells share a common surface marker / D. G. Morris, H. F. Pross // *J. Exp. Med.* — 1989. — Vol. 169. — P. 717–736.
8. Ex-vivo expanded human NK-cells express activating receptors that mediate cytotoxicity of allogeneic and autologous cancer cell lines by direct recognition and antibody directed cellular cytotoxicity / C. J. Voskens [et al.] // *J. of Exp. Clin. Cancer Res.* — 2010. — Vol. 29. — P. 134–146.

УДК 616.155.392+615.324

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Е. В. Дзюба

9-я городская клиническая больница, г. Минск

В статье приведены собственные данные лечения хронического миелолейкоза с применением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является высокоэффективным методом лечения больных хроническим миелолейкозом.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

ALLOGENIC TRANSPLANTATION OF HEMOPOIETIC STEM CELLS IN THE TREATMENT FOR CHRONIC MYELOLEUKEMIA

E. V. Dzyuba

Municipal Clinical Hospital No. 9, Minsk

The article presents the data on the treatment for chronic myeloleukemia with the application of allogenic transplantation of hemopoietic stem cells. The analysis of the received results testifies to the fact that the allogenic transplantation of hemopoietic stem cells is a highly effective method of the treatment of patients with chronic myeloleukemia.

Key words: chronic myeloleukemia, allogenic transplantation of hemopoietic stem cells.

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) относится к опухолевым заболеваниям кроветворной системы и характеризуется прогрессирующей спленомегалией, лейкоцитозом, анемией, гиперклеточностью костного мозга и характерной цитогенетической аномалией. На его долю приходится около 20 % от всех лейкозов. Заболеваемость ХМЛ составляет 1–1,5 случая на 100 тыс. населения в год. Более 50 % пациентов заболевают в наиболее профессионально и социально активном возрасте — 30–50 лет. В настоящее время ХМЛ — одна из наиболее изученных форм лейкоза. Специфическим цитогенетическим маркером болезни является Филадельфийская (Ph⁺) хромосома, которая возникает вследствие реципрокной транслокации между 9 и 22-й хромосомами.

Долгие годы единственным методом, способным вылечить больных ХМЛ, являлась аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) и диагноз ХМЛ был основным показанием для проведения аллоТГСК. Анализ результатов аллоТГСК от близкородственных доноров показывает, что вероятностная свободная от болезни выживаемость составляет 45–75 % в хронической фазе (ХФ) ХМЛ и 15–40 % в фазах акселерации (ФА) или бластного криза (БК) [2, 4]. С внедрением в клиническую практику в начале XXI в. ингибиторов тирозинкиназы, количество проводимых аллоТГСК при ХМЛ резко сократилось. К 2005 г. ХМЛ занимал уже 8-е место среди показаний для аллоТГСК. Однако, в последние годы, стала наблюдаться тенденция к росту числа трансплантаций, что связано с формированием у ряда пациентов резистентности к ингибиторам тирозинкиназы за счет генных мутаций [1, 3]. В 2010 г. Европейским обществом по борьбе с лейкемией (ELN) были определены показания к проведению аллоТГСК при ХМЛ: 1) стадия ФА или БК на момент постановки диагноза; 2) при прогрессировании заболевания на фоне терапии иматинибом; 3) при наличии мутации T3151; 4) при неудаче лечения ингибиторами тирозинкиназы II поколения.

В данной статье мы представляем результаты лечения больных ХМЛ с использованием аллоТГСК от HLA-идентичных близкородственных доноров.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 60 пациентов (31 мужчина и 29 женщин), страдающих ХМЛ, которым была проведена аллоТГСК от HLA-идентичного близкородственного донора в отделении трансплантации костного мозга УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска в период с 01.01.1994 по 30.10.2009 гг. Медиана возраста составила 36 лет (17–55). Медиана времени от

момента установления диагноза до проведения аллоТГСК составила 11 мес. (2–52). Распределение пациентов в зависимости от фазы заболевания на момент проведения аллоТГСК: в ХФ заболевания находились 49 пациентов, в ФА и БК 9 и 2 пациента соответственно. Источником гемопоэтических клеток у 56 (93 %) больных был костный мозг, у 4-х (7 %) — мобилизованная периферическая кровь. У 56 пациентов в качестве протокола кондиционирования перед аллоТГСК использовалась комбинация миелосана и циклофосфида (ВуСу), у 4-х пациентов — комбинация миелосана, циклофосфида и этопозида (ВуСуVP) в стандартных миелоаблативных дозах. Трансфузию клеточной взвеси проводили в день 0 в периферическую вену со скоростью 500 мл/ч. Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводили по стандартному протоколу с использованием циклоспорина и метотрексата.

Результаты исследования

Восстановление гемопоэза после аллоТГСК зарегистрировано у 58 (96,6 %) из 60 пациентов, двое больных умерли на +16 и +23 дни от токсических осложнений без признаков приживления донорского костного мозга.

100-дневная летальность составила 15 % (9 пациентов), 4 из них подверглись трансплантации в стадиях ФА или БК.

Причинами ранней посттрансплантационной летальности явились: острая РТПХ (4 больных); прогрессия заболевания с исходом в БК (1 больной); септический шок (1 больной); внутричерепное кровоизлияние (1 больной); и токсические осложнения (2 больных).

У всех 49 пациентов, выживших в первые 100 дней после аллоТГСК, была констатирована полная цитогенетическая и молекулярно-биологическая ремиссия. Период наблюдения этих больных составил от 1 до 190 мес. (медиана 43 мес.). Из них в последующем умерли 9 пациентов. Причинами поздней посттрансплантационной летальности явились: хроническая РТПХ (3 больных), рецидив ХМЛ (3 больных), печеночная недостаточность, как исход хронического активного гепатита С (1 больной), вторичная злокачественная опухоль (1 больной); инфекционные осложнения на фоне отторжения трансплантата (1 больной). Общая 5-летняя выживаемость составила 59 %, 5-летняя бессобытийная выживаемость — 42 %.

Долгосрочная (15 лет) вероятностная общая выживаемость составила 56 %. Долгосрочная выживаемость в зависимости от стадии заболевания составила в группе ХФ — 77 %, ФА — 34 %, БК — 0 %.

Дополнительно необходимо отметить, что 75 % больных, перенесших аллоТГСК, вернулись к трудовой деятельности.

Выводы

Долгосрочная выживаемость больных ХМЛ, перенесших аллотГГСК, свидетельствует в пользу высокой эффективности данного метода лечения. Расчетная 15-летняя общая выживаемость больных после аллотГГСК составила 56 %.

Успех аллотГГСК во многом зависит от стадии заболевания на момент трансплантации. Наилучшие результаты достигнуты при проведении трансплантации больным ХМЛ в хронической фазе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Maziarz, R T.* Who to transplant with CML in the era of tyrosine kinase inhibitors? / R T. Maziarz // *Curr. Opin. Hematol.* — 2008. — Vol. 15(2). — P. 127–133.
2. *Goldman, J. M.* Long term outcome after allogeneic stem-cell transplantation for CML / J. M. Goldman // *Hematol J.* — 2004. — Vol. 5. — P. 98.
3. *Goldman, J. M.* How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era / J. M. Goldman // *Blood.* — 2007. — 110(8). — P. 2828–2837.
4. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results — an analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) / A. Gratwohl [et al.] // *Haematologica.* — 2006. — Vol. 91. — P. 513–521.

УДК 616.155.394.5-006.6

АЛГОРИТМ РАСПОЗНАВАНИЯ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ И ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

В. В. Дмитриев, А. М. Какунин, И. А. Дунаев, В. М. Захаревич

**Республиканский научно практический центр
детской онкологии и гематологии, г. Минск**

Чувствительность прокальцитонина (ПКТ) в качестве диагностического теста для выявления синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), равная 68 %, была ниже, чем у Ц-реактивного протеина ($\chi^2 = 6,2$; $p = 0,01$). Специфичность ПКТ 89 % была выше ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,025$), чем специфичность Ц-реактивного протеина (ЦРП), равная 76 %. Диагностическая значимость обоих тестов в плане выявления или распознавания ССВО существенно не отличалась, на что указывала площадь под кривой (area under curve, AUC) для ЦРП — 0,84 и ПКТ — 0,84. Параллельное определение ЦРП и ПКТ у пациентов с признаками фебрильной нейтропении позволило с вероятностью 78 % выявить пациентов, способных в течение 24–48 ч развить клинику ССВО на бактериально, и с вероятностью 56 % выявить пациентов, у которых в течение 24–48 ч не было клиники ССВО.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения, синдром системного воспалительного ответа, прокальцитонин, Ц-реактивный протеин.

RECOGNITION ALGORITHM FOR SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN FEBRILE NEUTROPENIA IN CHILDREN WITH MALIGNANT NEOPLASMS AND HEMOBLASTOSES

V. V. Dmitriyev, A. M. Kakunin, I. A. Dunayev, V. M. Zaharevich

Republican Research Centre for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk

The sensitivity of procalcitonin (PCT) as a diagnostic test of 68 per cent to detect systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was lower than that of C-reactive protein (CRP) ($\chi^2 = 6,2$; $p = 0,01$). The specificity of both tests to detect and identify SIRS did not substantially differ, which was indicated by the area under curve for CRP — 0,84 and PCT — 0,84. The parallel detection of CRP and PCT in patients with the signs of febrile neutropenia made it possible to identify the patients, who were able to develop the clinic of SIRS within 24–48 hours with probability of 78 per cent and to identify the patients, who did not develop the SIRS clinic within 24–48 hours with probability of 56 per cent.

Key words: febrile neutropenia, systemic inflammatory response syndrome, procalcitonin, C-reactive protein.

Фактором риска развития септических осложнений у больных с онко-гематологическими заболеваниями авторы [1] рассматривают глубину и продолжительность нейтропении. Нейтропения менее 500 клеток/мм³ ($0,5 \times 10^9$ /л) в течение 7–10 дней и более указывает на тяжелый и продолжительный агранулоцитоз, что делает данное сочетание признаков основным фактором риска развития первичной инфекции, ее рецидивов или вторичной инфекции, несмотря на проводимую антибактериальную терапию. Ряд авторов

рассматривают повышение температуры тела до 38 °С и выше в состоянии нейтропении как фебрильную нейтропению и считают данный признак в качестве основного фактора прогноза развития септических осложнений [2].

Для дифференциальной диагностики между локальными изменениями и системной воспалительной реакцией на предполагаемую инфекцию многие исследователи используют повышение в крови на 2 стандартных отклонения, по сравнению с нормой, содержания ЦРП или ПКТ [3]. Ди-