

с 52 % для пациентов с 8/8 совпадений по фенотипам. Несовпадения по HLA-B или HLA-C считаются более предпочтительными для аллогенной трансплантации, чем несоответствия в HLA-A и HLA-DRB1. Несовпадение в двух или более локусах представляет реальный риск развития тяжелых осложнений. В мультивариантном моделировании возраст пациента, раса, стадия болезни, и CMV статус были столь же важными прогностическими факторами выживаемости, как и соответствие по HLA-фенотипу [5].

В 2009 г. в г. Минске создан Минский городской регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. В настоящее время он содержит данные более чем 3,5 тысяч охарактеризованных по HLA-фенотипу доноров, подписавших форму информированного согласия.

В 2010 г. на базе 9-й городской клинической больницы организована лаборатория HLA-типирования, основными задачами которой являются типирование доноров для Минского городского регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, а также подбор пар донор-реципиент для аллогенной трансплантации. Также лаборатория проводит определение антигена HLA-B27 при генетически детерминированных заболеваниях (болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит) и исследование HLA-фенотипов супружеских пар для диагностики случаев бесплодия.

В практической деятельности лаборатории применяются следующие методы типирования — серологический (двухступенчатый тест компле-

ментзависимой микролимфоцитотоксичности) и молекулярно-генетический (низко- и высокоразрешающее ДНК-типирование) с использованием ПЦР-SSO (sequence-specific oligonucleotide) и — SSP (sequence-specific primer) технологий. За время работы лабораторией HLA-типирования было выполнено более 700 молекулярно-генетических и 800 серологических исследований. В текущем году планируется увеличение количества типирований для Минского городского регистра и организация на его базе Республиканского регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Перспективной задачей является аккредитация лаборатории HLA-типирования Европейской федерацией иммуногенетики (EFI) и включение данных национального регистра в базу данных Международного регистра доноров (IBMTR).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зарецкая, Ю. М. HLA. 50 лет: 1958–2008 / Ю. М. Зарецкая, Ю. А. Леднев. — Триада, 2008.
2. Donor selection process for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at the university hospital of Düsseldorf (1997–1998) / J. Enczmann [et al.] // Bone Marrow Donor Center with Eurocord Bank and Transplantation Immunology, Heinrich Heine University Medical Center, Düsseldorf, Germany.
3. Hematopoietic Stem Cell Transplantation / M. Hert [et al.] // Blood. — 2006. — Vol. 15. — P. 32–40.
4. Hematopoietic Stem Cell Transplantation // V. Samavedi [et al.] // Blood. — 2007. — Vol. 45. — P. 26–28.
5. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation / S. J. Lee [et al.] // Blood. — 2007. — Vol. 110(13). — P. 4576–4583.
6. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure / S. Spellman [et al.] // Blood. — 2010. — Vol. 115, № 13. — P. 132–140.

УДК 616.155.342:616.155.392-036.11-08

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТОКОЛА FLAG

Н. Н. Третьяк, Н. В. Горяинова, Е. А. Киселева, А. И. Коваль, М. Ю. Аношина, О. В. Басова, А. М. Вакульчук, Т. П. Перехрестенко, В. Н. Мнищенко

Институт гематологии и трансфузиологии АМН Украины, г. Киев

В статье представлены собственные результаты лечения 54 пациентов с впервые выявленными и резистентными формами острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) с использованием флударабинсодержащего протокола FLAG. Показано, что применение указанной схемы химиотерапии является высокоэффективным и позволяет добиться ремиссии у большинства пациентов.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, лечение, эффективность.

### FLAG PROTOCOL-BASED CURE RATE OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

N. N. Tretyak, N. V. Goryainova, E. A. Kiseliova, A. I. Koval, M. Yu. Anoshina, O. V. Basova, A. M. Vakulchuk, T. P. Perehrestenko, V. N. Mnishenko

Institute of Haematology and Transfusiology AMS Ukraine, Kiev

The article presents the results of our own fludarabine-containing FLAG protocol-based treatment of 54 patients with both first detected and resistant forms of acute myeloid leukemia. It has been shown that, the application of the indicated chemotherapy scheme is highly effective and makes it possible to assure remission in most patients.

Key words: acute myeloid leukemia, treatment, cure rate.

**Введение**

Одним из эффективных и важных препаратов для лечения многих злокачественных заболеваний системы крови ОМЛ, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), миелодиспластического синдрома (МДС) и хронического миелолейкоза (ХМЛ) является цитарабин (Ara-C). Внедрение в практику химиотерапевтических режимов, содержащих высокодозированный Ara-C, привело к существенному улучшению результатов лечения, особенно у пациентов с ОМЛ [5].

Для реализации эффекта Ara-C должен быть внутри клетки фосфорилирован до трифосфата (Ara-CTP). За этот этап метаболизма Ara-C отвечает фермент дезокситидинкиназа. Снижение активности фермента ведет к уменьшению фосфорилирования Ara-C и потере цитостатической активности, что является одним из важнейших механизмов формирования резистентности лейкоэмических клеток в отношении цитарабина. Важно учитывать и тот факт, что естественная активность дезокситидинкиназы, которая в норме участвует в метаболизме физиологических нуклеотидов, лимитирована, что принципиально ограничивает возможности эскалации доз Ara-C в терапевтических целях [6].

Установлено, что флударабин способен усиливать процессы внутриклеточного фосфорилирования Ara-C, в связи с чем было предложено включать флударабин в схемы лечения при резистентности бластных клеток к цитозару. Встраивание молекул флударабина в ДНК приводит к эффективному нарушению ее синтеза вследствие блокирования активности рибонуклеазы, ДНК-примазы, ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы. Возможным механизмом действия на покоящиеся клетки является (доказанный среди аналогов пуринов только для флудараби-

на) феномен встраивания в рибонуклеиновые кислоты (РНК) с нарушением РНК-синтеза [2, 3]. Ингибирующее действие флударабина на фермент рибонуклеотидредуктазу приводит к снижению внутриклеточной концентрации физиологических нуклеотидов, что способствует переориентации активности фермента дезокситидинкиназы и усилению фосфорилирования не только флударабина (self-potential), но и Ara-C с повышением их внутриклеточной активности [7]. Исследования *in vitro* показали, что, помимо названного выше опосредованного пути, флударабин способен напрямую повышать уровень фосфорилирования цитарабина [3, 4]. Флударабин выступает также потенциальным синергистом благодаря способности блокировать механизмы репарации ДНК [9, 10]. Дополнительное назначение Г-КСФ также может способствовать усилению противоопухолевого действия. Реальной основой для этого предположения считается способность Г-КСФ переводить лейкоэмические клетки из фазы покоя в фазу синтеза [1, 9].

**Цель**

Изучить эффективность программы FLAG в индукционной терапии больных острым миелобластным лейкозом.

**Материал и методы исследования**

Учитывая все вышеизложенное, в отделении заболеваний системы крови ДУ «ИГТ АМНУ» за период с декабря 2003 по март 2011 гг. индукция ремиссии по протоколу FLAG была проведена 54 пациентам (29 мужчин, 25 женщин): 30 больных с впервые выявленным (манифестным) ОМЛ (M4), отнесенных к неблагоприятной группе прогноза, 24 больных — с первично-резистентной формой ОМЛ или ранними рецидивами (таблица 1).

Таблица 1 — Клиническая характеристика больных острым миелобластным лейкозом до начала лечения

Клинические показатели	Количество пациентов с указанными признаками, n
Пол:	
— мужчины	29
— женщины	25
Лимфоаденопатия	8
Гепатоспленомегалия	15
Лейкопения менее $3 \times 10^9/\text{л}$	17
Лейкоцитоз свыше $30 \times 10^9/\text{л}$	16
Геморрагический синдром	20
Анемия	29

Согласно ФАБ-классификации имелись следующие варианты ОМЛ: M2 — 14 случаев, M4 — 26 случаев, M5 — 14 случаев.

**Протокол FLAG** (проводится 1 или 2 курса через 3 недели):

— флударабин  $30 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$  в/в 30-минутной инфузией 1–5 дни;

— цитарабин  $2\text{--}3 \text{ г}/\text{м}^2/\text{сут}$  в/в 4-х-часовой инфузией 1–5 дни (через 4 часа после флударабина);

— Г-КСФ за день до начала ХТ в дозе  $5 \text{ мкг}/\text{кг}$  или в первые дни после окончания курса химиотерапии п/к ежедневно до восстановления гемопоэза и нормализации нейтрофилов в периферической крови.

**Консолидация ремиссии:**

*1-й курс* (через 4–6 недель):

— идарубин — 12 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в 30-минутной инфузией 1, 2-й дни;

— флударабин — 25 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в 30-минутной инфузией 1–5-й дни;

— цитозар — 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в 4-х-часовой инфузией 1–2-й дни (через 4 часа после флударабина);

*2-й курс* (через 4–6 недель):

— этопозид — 75 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в 60-минутной инфузией 1–5-й дни;

— флударабин — 25 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в 30-минутной инфузией 1–5-й дни;

— цитозар — 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в 4-х-часовой инфузией 1–2-й дни (через 4 часа после флударабина).

**Поддерживающая терапия при применении программы FLAG** (всего 8–12 курсов каждые 1,5–2 месяца):

— флударабин — 25 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в 2-х-часовой инфузией 1–3 дни;

— цитозар — 100 мг/м<sup>2</sup>/сут 1–5 дни.

**Результаты и их обсуждение**

После завершения курсов ХТ FLAG у 39 из 54 (72 %) больных достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия (у 36 из 39 человек после завершения 1-го курса).

Смертельный исход констатирован в 9 случаях. Пятеро пациентов с первично-резистентным течением ОМЛ (3 — М2, 2 — М4 и 4 — М5 морфологические варианты) не ответили на проведенную ХТ и погибли от дальнейшего прогрессирования заболевания. 4 из 9 пациентов были с впервые установленным диагнозом (2 — М2, 2 — М4).

Во время проведения курсов ХТ FLAG больные отмечали удовлетворительное самочувствие, незначительные явления диспепсии, в некоторых случаях (40 %) лучшую переносимость по сравнению с курсами «7+3».

После завершения курсов гематологическая токсичность III степени наблюдалась у 14 пациентов, IV степени — у 36, длительность нейтропении у всех пациентов не превышала 3 недели. Период постцитостатической аплазии протекал с тяжелыми инфекционно-воспалительными осложнениями у 24 больных.

**Заключение**

Таким образом, проведенное исследование показало, что протокол химиотерапии FLAG в лечении больных с ОМЛ является высокоэффективным и удовлетворительно переносимым пациентами. Применение указанной схемы лечения позволяет добиться ремиссии у большинства (72 %) пациентов. Наши наблюдения в этом направлении продолжаются.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Pharmacokinetics and pharmacodynamics studies of fludarabine and cytosine arabinoside administered as loading boluses followed by continuous infusion / V. I. Avramis [et al.] // The Children Cancer Group. Clin. Cancer Res. — 1998. — Vol. 4(1). — P. 45–52.
2. Cortes, J. E. Defining the optimal dose schedule of purine analogs and assessment of response / J. E. Cortes, S. M. O'Brien; ed.: B. D. Cheson [et al.] // Nucleoside analogs in cancer therapy. — New York: Marcel Dekker. Inc. — 1997. — P. 175–200.
3. Gandhi, V. Cellular and clinical pharmacology of fludarabine / V. Gandhi, W. Plunkett // Clin. Pharmacokinet. — 2002. — Vol. 41. — P. 93–103.
4. Combination of fludarabine and arabinosylcytosine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: clinical efficacy and modulation of arabinosylcytosine pharmacology / V. Gandhi [et al.] // Cancer Chem. Pharmacol. — 1994. — Vol. 34. — P. 30–36.
5. Grant, S. Ara-C: cellular and molecular pharmacology / S. Grant // Adv. Cancer Res. — 1998. — Vol. 72. — P. 197–233.
6. Fludarabine in low-grade lymphoma / A. Pigaditou [et al.] // Semin. Oncol. — 1993. — Vol. 20, № 7. — P. 24–27.
7. Plunkett, W. Metabolism and action of fludarabine phosphate / W. Plunkett, P. Huang, V. Gandhi // Semin. Oncol. — 1990. — Vol. 17, № 8. — P. 3–17.
8. Induction of apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia by 2-chloro-2'-deoxyadenosine and 9-D-arabino-2-fluoroadenine / L. E. Robertson [et al.] // Blood. — 1993. — Vol. 81. — P. 143–150.
9. Fludarabine plus doxorubicin in previously treated chronic lymphocytic leukemia / L. E. Robertson [et al.] // Leukemia. — 1995. — Vol. 9. — P. 943–945.
10. Fludarabine and epirubicin in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a German multicenter phase II study / M. J. Rummel [et al.] // Ann. Oncol. — 1999. — Vol. 10. — P. 183–188.

УДК 616.15 (476)

## СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

А. Л. Усс, В. С. Кушниренко, Н. Ф. Миланович

9-я городская клиническая больница, г. Минск

В статье приведены результаты анализа качества оказания специализированной медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы кроветворения в Республике Беларусь. Описана структура гематологической службы, оснащенность коечным фондом, врачами-специалистами, лабораторным оборудованием. Результаты анализа выявили необходимость проведения реструктуризации службы. Определены перспективы развития, даны конкретные предложения по оптимизации структуры службы с целью повышения качества и доступности медицинской помощи пациентам с патологией системы кроветворения, внедрения современных технологий лечения.

**Ключевые слова:** медицинская помощь, стационарная помощь, амбулаторно-консультативная помощь, гематологическая служба.