

Biol Blood Marrow Transplant 2005;11(12):999–1005.
 99. Pui C.H., Gaynon P.S., Boyett J.M. et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. Lancet 2002;359(9321):1909–15.
 100. Sanders J.E., Im H.J., Hoffmeister P.A. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2005;105(9):3749–56.
 101. Supportive care of children with cancer: Current therapy and guidelines from the Children's Oncology Group The Johns Hopkins University Press. A.J. Altman

(ed.). 3rd ed. 2004.
 102. Macfarlane R.J., McCully B.J., Fernandez C.V. Rasburicase prevents tumor lysis syndrome despite extreme hyperleukocytosis. Pediatr Nephrol 2004;19(8):924–7.
 103. Bosly A., Sonet A., Pinkerton C.R. et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. Cancer 2003;98(5):1048–54.
 104. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect

Dis 1997;25(3):551–73.
 105. Leung W., Hudson M., Zhu Y. et al. Late effects in survivors of infant leukemia. Leukemia 2000;14(7):1185–90.
 106. Walter A.W., Hancock M.L., Pui C.H. et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. J Clin Oncol 1998;16(12):3761–7.
 107. Bhatia S. Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence. Blood Cells Mol Dis 2003;31(1):84–92.
 108. Shusterman S., Meadows A.T. Long term survivors of childhood leukemia. Curr Opin Hematol 2000;7(4):217–22.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

А.В. Попа, С.А. Маякова

Институт детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

TREATMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN

A.V. Popa, S.A. Mayakova

Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The results of treatment in children with acute myeloid leukemia (AML) have considerably improved in the past 15 years. Whether cranial irradiation, maintenance therapy, and hematopoietic stem cell transplantation should be used during the first remission remains unclear. This paper presents the history of development of AML treatment in children, the potentialities of current chemotherapy, and indications for allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in accordance with the data obtained by different groups of investigators, including ones from Russia. The Institute of Pediatric Oncology and Hematology (IPOH), Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, has developed and introduced an IPOH AML protocol in 2002. From July 2002 to January 2006, 40 patients were enrolled in this study and stratified into 3 risk groups: 1) a standard risk group ($n = 10 - 28.6\%$); 2) an intermediate risk group ($17 - 48.6\%$), and 3) a high risk group ($n = 8 - 22.9\%$). Three-year relapse-free survival was $40 \pm 12\%$.

Key words: acute myeloid leukemia in children, treatment

Результаты лечения детей, больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), за последние 15 лет существенно улучшились благодаря, в первую очередь, применению системной терапии.

Первые попытки создания рандомизированного протокола для лечения детей с ОМЛ были предприняты в США Научно-исследовательским детским госпиталем им. Св. Иуды в 1968 г. В исследование были включены 58 детей, и только один больной прожил 5 лет [1]. По данным голландских исследователей, из 57 детей, больных ОМЛ, лечившихся по протоколам, предназначенным для детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), ни один больной не выжил [2]. Во Франции и Великобритании дети с ОМЛ получали лечение согласно протоколам, предназначенным для взрослых больных, и также с плачевными результатами. В начале 1970-х годов был создан первый протокол группы CCG-102, состоявший из 4–7 курсов химиотерапии с интервалами между курсами 14 дней и поддерживающей терапии. Каждый курс химиотерапии состоял из винкристина, преднизолона, цитозинарабинозида (Ага-С), 6-тиогуанина (6-ТГ) и циклофосфамида. Поддерживающая терапия длилась от 3 до 5 лет и заключалась в ежедневном приеме 6-ТГ и четырехдневном назначении Ага-С в сочетании с циклофосфаном каждые 28 дней. Шестилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила всего 14% [3], несмотря на это

протокол CCG-102 решил одну из главных задач — был разработан режим химиотерапии. С этого времени интервал от 14 до 21 дня между курсами химиотерапии при лечении детей с ОМЛ стал стандартным. Ни профилактика лейкозного поражения ЦНС, ни различные виды трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) не были включены в это исследование. Более успешные результаты (6-летняя бессобытийная выживаемость — БСВ — 38%) были получены в Европе и США в середине 1970-х годов после применения протоколов терапии, основанных на применении антиметаболитов и антрациклиновых антибиотиков: 7+3 (Ага-С и даунорубомицин) или DAT (даунорубомицин, Ага-С, 6-ТГ) [4–6]. Следовательно, в 1970-х годах было показано, что основными препаратами для лечения детей с ОМЛ являются Ага-С (200 мг/м²/сут), даунорубомицин (60 мг/м²/сут) и 6-ТГ (50 мг/м²/сут), а интервалы между курсами химиотерапии должны быть не более 21 дня.

Группа исследователей BFM из Германии (Берлин — Франкфурт — Мюнстер) в протоколах AML-BFM 83 и AML-BFM 87 индукции ремиссии предложила увеличить суммарную дозу даунорубицина до 180 мг/м², сохраняя невысокие дозы Ага-С 100 — 200 мг/м²/сут в 1–8-й дни, и добавить этопозид в суммарной дозе 500 мг/м². Полная ремиссия была достигнута в 76,4% случаев в протоколе AML-BFM 83 и 74,9% в протоколе AML-BFM 87.

Таблица 1. Стратификация детей с ОМЛ на различные группы риска согласно результатам протокола AML-BFM 83 [13]

Вариант ОМЛ	Группа риска I 6-летняя БСВ > 80% (стандартный риск)	Группа риска II 6-летняя БСВ < 45% (высокий риск)
FAB M1	Палочки Ауэра есть	Палочек Ауэра нет
FAB M2	Л. < 20×10 ⁹ /л	Л. > 20×10 ⁹ /л
FAB M3	Все *	—
FAB M4	Эозинофилы в пунктате костного мозга 3%	—
FAB M5	—	Все
FAB M6	Все *	—
FAB M7	—	Все *
Дополнительный фактор для группы риска II: время достижения ремиссии	> 10 нед	

Примечание. * Малое количество больных.

Терапия консолидации ремиссии состояла из 8-недельного (AML-BFM 83) и 6-недельного (AML-BFM 87) курсов химиотерапии (Ага-С 75 мг/м²/сут №32 и 24 соответственно, даунорубомицин 30 мг/м² №4 в суммарной дозе 120 мг/м², 6-ТГ 60 мг/м² ежедневно, циклофосфан 500 мг/м² №2, винкристин 1,5 мг/м²/сут №4). После консолидации ремиссии проводилась поддерживающая терапия до 24 мес от начала лечения, состоявшая из 4-дневных курсов Ага-С (40 мг/м²/сут) каждые 28 дней, ежедневного приема 6-ТГ (40 мг/м²/сут) и доксорубина (25мг/м²/сут) 1 раз в 56 дней. Даунорубомицин назначался до достижения суммарной дозы антрациклинов 400 мг/м². Пятилетняя БСВ детей с ОМЛ, получивших лечение по протоколу AML-BFM 83, составила 47±4% [7].

Следует отметить, что основным в исследовании AML-BFM 87 был вопрос о необходимости краниального облучения и возможности замены его на 2 курса химиотерапии, содержащей высокие дозы Ага-С. Поэтому в протоколе AML-BFM 87 после консолидации в терапию были добавлены 2 курса ранней интенсификации, состоявшие из высоких доз Ага-С (3000 мг/м²) и этопозид (суммарная доза 500 мг/м²) — НАЕ. Профилактическое краниальное облучение в дозе 18 Гр проводилось в начале поддерживающей терапии. Больные без инициального поражения ЦНС делились на 2 группы: получивших краниальное облучение и без облучения ЦНС. Поддерживающая терапия была такой же, как и в протоколе AML-BFM 83, за исключением доксорубина, и была короче — до 18 мес от начала лечения. Первые результаты показали, что отказ от облучения ЦНС привел к существенному увеличению рецидивов с лейкозным поражением ЦНС и костного мозга. Детальный анализ вероятности развития рецидивов в рандомизированных и нерандомизированных группах пациентов продемонстрировал необходимость проведения краниального облучения с целью профилактики лейкозного поражения ЦНС. Для пациентов, не подвергшихся рандомизации, вероятность развития рецидивов в группе, которой было проведено облучение ЦНС, была значительно меньше, чем в группе больных, которым краниальное облучение не проводилось: 29±5 и 50±6% соответственно ($p=0,001$) и в рандомизированных группах — 33±14 и 56±12% соответствен-

но ($p=0,12$). Полная ремиссия была достигнута у 75% детей, 5-летняя БСВ, БРВ и общая выживаемость (ОВ) составили 41±3, 49±3 и 55±3 соответственно [8].

Результаты доклинических исследований идарубицина *in vitro*, показавшие его большую эффективность, а также сокращение выраженности множественной лекарственной резистентности по сравнению с даунорубицином [9, 10], позволили в протоколе AML-BFM 93 провести рандомизированное исследование между курсами индукции ремиссии ADE и AIE (Ага-С, идарубин, этопозид). Кроме того, больным, относившимся к группе высокого риска, проводилась вторая рандомизация: после окончания ADE на 21-й день начиналась терапия HAM (высокие дозы Ага-С и митоксантрон) с последующим 6-недельным курсом консолидации, в другой группе — 6-недельный курс консолидации с последующим курсом HAM. В дальнейшем всем больным осуществлялись курсы химиотерапии НАЕ и поддерживающая терапия до 18 мес, считая от начала терапии индукции ремиссии. Полная ремиссия была достигнута у 82% больных, пятилетняя БСВ, БРВ и ОВ составили 502, 613 и 572% соответственно. Была отмечена достоверная разница в ответе на терапию к 15-му дню между больными, получившими ADE и AIE: в пунктате костного мозга количество бластов более 5% было соответственно в 31 и 17% случаев, $p=0,01$ [11]. В то же время не было выявлено значимой разницы в пятилетней БСВ между больными, получившими ADE или AIE: 574 и 604% соответственно ($p=0,55$) [11, 12]. Практически одинаковые БСВ, БРВ и ОВ были получены в обеих группах больных при использовании второй рандомизации (HAM после ADE или после 6-недельной консолидации) — 495 и 415%; 566 и 496%; 575 и 545% соответственно. Несколько лучшая БСВ была в группе больных, получивших индукцию ремиссии ADE + HAM, чем ADE + 6-недельный курс консолидации.

Заметное улучшение выживаемости больных ОМЛ при применении протокола AML-BFM 93 по сравнению с предыдущими исследованиями в большей степени было связано с улучшением сопроводительной терапии и снижением уровня ранней смертности.

Следует отметить, что группа BFM в исследованиях AML-BFM 83 и AML-BFM 87 впервые определила гемато-

логические и морфологические признаки прогноза ОМЛ у детей (табл. 1) [13]. К сожалению, в исследование было включено недостаточное количество детей с FAB M6 (7 детей) и FAB M7 (3 ребенка), поэтому адекватно оценить прогноз у этих пациентов не представлялось возможным.

Итак, группа BFM на основании данных собственных исследований доказала необходимость краниального облучения у всех детей, больных ОМЛ, а повышение выживаемости больных было связано не только с интенсификацией химиотерапии, но и с адекватной сопроводительной терапией.

В исследовании группы из Великобритании MRC AML 9 было показано отсутствие эффективности поддерживающей терапии больным ОМЛ после проведения интенсивной консолидирующей терапии, поэтому в последующих исследованиях ими поддерживающая терапия не применялась.

Одной из задач последующего исследования MRC AML 10 было сравнение двух режимов индукции ремиссии, состоявших или из двух курсов химиотерапии DAT 3+10 или ADE 10+3+5 (Ага-С, даунорубомицин и этопозид). Другой задачей было выявление роли ТГСК после интенсивной консолидирующей терапии. Алло-ТГСК была проведена всем больным, имевшим полностью совместимого родственного донора. Больных, у которых не было совместимого донора, разделяли на 2 группы: 1-й проводилась ауто-ТГСК после двух интенсивных курсов консолидации ремиссии (забор костного мозга производился после 3-го курса химиотерапии); 2-й после окончания консолидации ремиссии лечение не проводилось. Суммарная доза антрациклинов и Ага-С в обеих группах была одинаковой — 550 и 10,6 г/м², а этопозид разнился — 500 и 1500 мг/м².

В результате лечения детей с ОМЛ согласно протоколу MRC AML 10 ремиссия была достигнута у 93% больных, при этом ранняя смертность составила лишь 4%, а пятилетняя БСВ, БРВ и ОВ — 49, 53 и 58% соответственно. Не было получено достоверной разницы в количестве полных ремиссий при применении различных курсов индукции. Недостаточно выше были БСВ, БРВ и ОВ у больных, получавших индуктивную химиотерапию, которая состояла из двух курсов ADE, по сравнению с DAT. ОВ была несколько выше у больных, подвергшихся ауто-ТГСК (70%), по сравнению с больными, которым терапия была остановлена после проведения двух курсов интенсификации (58%). Достоверно снижалась вероятность развития рецидива после проведения ауто-ТГСК — 31 и 52% соответственно ($p=0,03$). Десятилетняя БРВ также была значительно лучше у больных после ауто-ТГСК: 68 и 44% соответственно ($p=0,02$) [14]. Десятилетняя ОВ больных, получивших алло-ТГСК, была недостаточно выше, чем пациентов, нуждавшихся в алло-ТГСК, но не подвергшихся ей в связи с отсутствием полностью совместимого родственного донора — 68 и 59% соответственно ($p=0,3$) [14].

В отличие от BFM в данном исследовании детей с ОМЛ разделяли на 3 группы риска, основываясь на результатах кариотипа и ответа на первый курс химиотерапии.

В следующем исследовании группы MRC — MRC AML 12 — в индукции ремиссии проводилось сравнение двух курсов химиотерапии MAE (митоксантрон, Ага-С, этопозид) и двух курсов ADE. Кроме того, на основании результатов, полученных в предыдущих исследованиях, больные ОМЛ были стратифицированы на группы низкого и высокого риска. В группе низкого рис-

ка исследовалась длительность консолидирующей терапии — 2 или 3 курса. В группе высокого риска больным, у которых не было полностью совместимого родственного донора, проводили терапию, аналогичную терапии пациентов с низким риском, а детям с ОМЛ, у которых был полностью совместимый родственный донор, проводилась алло-ТГСК сразу после первого или второго курса консолидации. Данный протокол должен был решить следующие задачи: оценить возможность снижения дозы антрациклинов за счет замены даунорубицина на митоксантрон в индукции ремиссии; определить необходимое количество курсов химиотерапии для лечения детей с низким и высоким риском без проведения алло-ТГСК; установить значение и место алло-ТГСК у детей с ОМЛ, относящихся к группе высокого риска.

Полная ремиссия была достигнута у 92% больных, 4% детей не достигли ремиссии в связи с рефрактерностью к проведенной терапии и 4% больных умерли в течение 14 дней от начала лечения. Пятилетняя БСВ, БРВ и ОВ были 56, 61 и 66% соответственно. Практически одинаковое количество полных ремиссий было у больных, получавших даунорубомицин и митоксантрон в терапии индукции — 90 и 92% соответственно ($p=0,3$); также не было различий в резистентности к проведенному лечению и ранней смертности в обеих группах. Пятилетняя БРВ была значимо выше в группе детей с ОМЛ, получавших терапию индукции ремиссии с митоксантроном, чем с даунорубомицином — 68 и 59% соответственно ($p=0,04$), а ОВ не различалась — 70 и 64% ($p=0,1$). Кроме того, не было достоверной разницы в 5-летней ОВ и БРВ между больными, получившими 4 или 5 курсов химиотерапии: 81 и 78% ($p=0,5$); 65 и 66% ($p=0,8$). Вероятность развития рецидива также была одинаковой.

Алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора была проведена только 35 больным, включенным в данное исследование. Пациентов, лечившихся по протоколу MRC AML 10 и MRC AML 12 и подвергшихся алло-ТГСК, объединили в одну группу, учитывая небольшое количество больных и одинаковую вероятность развития рецидива при применении обоих протоколов. Как оказалось, вероятность развития рецидива после проведения алло-ТГСК была достоверно ниже, но этот результат нельзя интерполировать на БРВ и ОВ из-за большого числа неудач при достижении повторных ремиссий.

Таким образом, исследования MRC AML 10 и MRC AML 12 доказали необходимость включения в индуктивный курс лечения этопозид и митоксантрон. Также было показано, что 5 курсов химиотерапии не улучшали выживаемость больных по сравнению с проведением 4 курсов. Применение алло-ТГСК от полностью совместимого донора во время первой ремиссии нецелесообразно [14].

Как и группа MRC, группа LAME (Франция) для лечения детей с ОМЛ применяла протоколы для взрослых больных ОМЛ до 1989 г. Начиная с 1989 г. был внедрен первый французский протокол для лечения детей с ОМЛ. Протоколы LAME 89 и LAME 91 состоят из терапии индукции ремиссии (Ага-С 200 мг/м² в виде 24-часовой инфузии с 1-го по 7-й дни и митоксантрона 12 мг/м²/сут 1–5-й дни), консолидации I (этопозид 100 мг/м² 1–4-й дни, 24-часовой инфузии Ага-С 1–4-й дни и даунорубомицина 40 мг/м²/сут 1–4-й дни), консолидации II (четырёхкратная часовая инфузия Ага-С 1 г/м²/сут каждые 12 ч 1–2-й дни, аспарагиназа 6000 МЕ/м²/сут 3–10-й дни, ам-

сакрин 150 мг/м²/сут 4–6-й дни). Поддерживающая терапия назначалась до 18 мес от начала лечения и состояла из ежедневного приема 6-меркаптопурина (25 мг/м²/сут) и ежемесячного подкожного введения Ага-С (25 мг/м² каждые 12 ч в течение 4 дней). Профилактика лейкозного поражения ЦНС путем пятикратного эндолюмбального введения метотрексата, Ага-С и преднизолона проводилась только детям, имевшим FAV M4 и M5 морфоцитохимические варианты ОМЛ и инициальное количество лейкоцитов более 50×10⁹/л. Краниальное облучение в суммарной очаговой дозе (СОД) 24 Гр осуществлялось только пациентам с инициальным вовлечением ЦНС в лейкозный процесс. Алло-ТГСК проводилась всем больным, у которых был полностью совместимый родственник донор, после индукции ремиссии и восстановления костного мозга. В протоколе LAME 91 была поставлена задача решить вопрос о необходимости поддерживающей терапии. В связи с этим в результате рандомизации часть больных не получала поддерживающую терапию, а другим больным проводилась поддерживающая терапия до 22 мес от начала лечения.

Полная ремиссия была достигнута у 90% детей с ОМЛ при индукционной смертности 5%, БСВ, БРВ и ОВ составили 48, 53 и 60% соответственно. Результаты применения алло-ТГСК диаметрально отличались от полученных в исследованиях MRC. У больных, подвергнутых алло-ТГСК или получавших только химиотерапию, БРВ не различалась и составляла 57 и 52% соответственно ($p=0,18$). В то же время ОВ существенно различалась и составила 70,5 и 55,4% ($p=0,006$) [15]. Следовательно, вероятность развития рецидива в результате применения алло-ТГСК не уменьшалась, но смертность, связанная с алло-ТГСК, существенно сократилась.

Не было получено достоверной разницы в БРВ у больных, получавших и не получавших поддерживающую терапию — 51 и 62% соответственно ($p=0,25$), однако ОВ была значительно ниже в группе детей с поддерживающей терапией, чем у больных, которым поддерживающая терапия не проводилась, — 59 и 77,6% соответственно ($p=0,05$). Увеличение ОВ в группе больных, не получавших поддерживающую терапию, обусловлено более высокой частотой достижения повторных ремиссий у пациентов при развитии рецидива заболевания [15].

Исходя из полученных результатов протоколов ALME 89 и LAME 91, в 1997 г. был предложен новый протокол LAME SP. Индуктивная химиотерапия стала более интенсивной и состояла из двух частей, при этом вторая часть начиналась с 15–21-го дня от начала первой независимо от уровня лейкоцитов в крови. Первая часть индукции ремиссии состояла из 24-часовой инфузии Ага-С (200 мг/м²/сут 1–4-й дни) и митоксантрона (12 мг/м²/сут 1–3-й дни), а вторая — также из длительной инфузии Ага-С (1–3-й дни) и митоксантрона (1–2-й дни) в той же дозе. Поддерживающая терапия и алло-ТГСК не проводились. Полная ремиссия была достигнута у 84% пациентов, индукционная смертность составила 3%, БСВ, БРВ и ОВ — 54,8, 61,6 и 71,9% соответственно [15].

Из результатов, полученных группой LAME, можно сделать вывод об отсутствии преимущества поддерживающей терапии.

С 1979 по 1995 гг. группой CCG (США) было проведено 3 исследования: CCG 251, CCG 213 и CCG 2891. В протоколе CCG 251, как и в протоколах LAME 89/91, ос-

новной целью было определить значение ранней алло-ТГСК путем сравнения результатов терапии больных, получавших после терапии индукции только химиотерапию в связи с отсутствием полностью совместимого родственного донора, и алло-ТГСК. Постиндуктивная терапия у пациентов, которым не проводилась алло-ТГСК, состояла из краниального облучения (СОД 18 Гр) с последующими 3-недельными курсами 6-ТГ (1–4-й день), Ага-С (50 мг/м²/сут подкожно на 5-й день) и метотрексат эндолюмбально на 5-й день. В дальнейшем проводилась длительная поддерживающая терапия (до двух лет от ее начала). Полная ремиссия была достигнута у 77% включенных в исследование больных, индукционная смертность составила 12%. 5-летняя БСВ, БРВ и ОВ больных ОМЛ, не подвергшихся алло-ТГСК, — 29, 37 и 34% соответственно. У 22% (89 из 371) детей был полностью совместимый донор, 84 была проведена алло-ТГСК. Восьмилетняя ОВ этой группы пациентов была 47% ($p<0,05$) [16].

Учитывая недостаточно высокую частоту достижения полных ремиссий в протоколе CCG 251, в протоколе CCG 213 была усилена терапия индукции ремиссии. Кроме того, индуктивное лечение было разделено на два рукава. Один рукав состоял из более высокой (по сравнению с CCG 251) дозы Ага-С (200 мг/м²/сут) и даунорубомицина (45 мг/м²/сут) в режиме 7+3. Индукция ремиссии в другом рукаве состояла из 5 препаратов (DENVER): Ага-С 100 мг/м²/сут (0–4-й дни), даунорубин 20 мг/м²/сут (0–3-й дни), этопозид 150 мг/м²/сут (0 и 3-й дни), 6-ТГ 50 мг/м² (каждые 12 ч) и дексаметазон 6 мг/м²/сут (0–4-й дни) [17]. В зависимости от ответа на первый курс лечения дети получали 2 или 3 курса 7+3 или DENVER. Больные, достигшие ремиссии и имевшие полностью совместимого или не полностью совместимого по одному локусу родственного донора, подвергались алло-ТГСК. Остальным пациентам проводилась консолидирующая терапия, состоявшая из трех курсов: Capizzi II (Ага-С 3 г/м² каждые 12 ч 1–2-й дни и L-аспарагиназа 6000 МЕ/м² на 24-й час от начала инфузии Ага-С), с 8 по 11-й день курс повторялся; курса химиотерапии PATCO (винкристин, преднизолон, Ага-С, 6-ТГ и циклофосфан) [3] и одного курса DENVER. После консолидирующей терапии была вторая рандомизация: согласно одному направлению, больным прекращалось лечение, другому — проводилась поддерживающая терапия PATCO в течение 18 мес. Количество полных ремиссий не зависело от проводимой химиотерапии и составило в обоих рукавах рандомизации 77%. По результатам протокола CCG 213 5-летняя БСВ, БРВ и ОВ составили 29, 37 и 37% соответственно. Полностью совместимого или частично несовместимого родственного донора имели 113 детей, алло-ТГСК была проведена 75 больным. У больных, подвергшихся алло-ТГСК, были более высокие БРВ и ОВ, чем у больных, не имевших HLA-совместимого донора и не получивших алло-ТГСК: 46 и 38%, ($p=0,06$), 52 и 46% ($p=0,13$) [16].

В следующем протоколе — CCG 2891 — индуктивная терапия была изменена по составу лекарств: Ага-С 200 мг/м²/сут в виде 24-часовой инфузии (1–5-й дни), 6-ТГ 100 мг/м²/сут (1–5-й дни), этопозид 100 мг/м²/сут (1–5-й дни) и даунорубомицин 20 мг/м²/сут в виде длительной инфузии (1–5-й дни) (DCTER) [18, 19]. При этом проводилось разделение больных на 2 группы: одна группа (при количестве бластов в пунктате костного мозга менее 5% на 14-й день лечения) получала лечение в стандартном

режиме, т. е. второй курс индукции начинался после восстановления кроветворной функции костного мозга, а другой группе проводилась терапия в интенсивном режиме — на 7-й день от окончания первого курса независимо от данных анализа периферической крови и количества бластов в пунктате костного мозга. Интенсивный режим индукции ремиссии получали также пациенты с количеством бластов в пунктате костного мозга — более 5% на 14-й день от начала лечения. Все пациенты, достигшие ремиссии и имевшие полностью совместимого или частично несовместимого родственного донора, отбирались для проведения алло-ТГСК. Остальные больные были разделены на 2 группы: одной группе проводилась ауто-ТГСК с очисткой костного мозга 4-гидроксициклофосфамидом, а другой — интенсивная консолидирующая терапия, состоявшая из цикла Capizzi II, двух циклов RATCO и одного цикла DENVER. Краниальное облучение ЦНС не применялось. Профилактика лейкозного поражения ЦНС проводилась посредством эндолумбального введения Ага-С в начале каждого курса DCTER. Пациентам с инициальным лейкозным поражением ЦНС эндолумбальное введение Ага-С производилось 2 раза в неделю 6 раз. Полная ремиссия была достигнута у 77% больных, при этом частота полных ремиссий у детей, получивших индукцию ремиссии в стандартном режиме, была достоверно ниже, чем у больных, включенных в группу интенсивного режима индуктивной химиотерапии: 72 и 80% соответственно ($p=0,011$). Высокая 3-летняя БСВ, БРВ (результаты промежуточного исследования) была в группе больных, получивших более интенсивный режим индуктивной химиотерапии: 39 и 51% соответственно. Результаты, полученные при промежуточном анализе, дали право в дальнейшем закрыть крыло стандартной (не интенсивной) терапии в этом протоколе. Пятилетняя БСВ, БРВ и ОВ составила 34, 44 и 47% соответственно [16]. Из 653 больных, достигших ремиссии, у 181 ребенка был определен НЛА-совместимый донор. Алло-ТГСК подверглись 138 больных. Среди больных, подвергшихся алло-ТГСК, 6-летняя БРВ была 67% в группе больных, получивших интенсивную терапию, а у больных, получивших стандартное лечение, — 42% ($p=0,005$).

Следовательно, основным достижением исследований CCG было доказательство необходимости использования интенсивного индуктивного режима химиотерапии.

В России с 1976 г. было начато лечение по программе 7+3, состоявшей из 6 циклов химиотерапии Ага-С 100 мг/м²/сут и даунорубомицина 30 мг/м²/сут: 2 цикла индукции ремиссии и 4 цикла консолидирующего лечения с последующим продолжением лечения в виде 6 циклов 5+2 1 раз в 2 мес. Пятилетняя БСВ составила 25% [21]. В НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (с 1991 по 1997 гг.) проводилась терапия по модифицированной программе AML-BFM 87. Модификация состояла в отсутствии курсов ранней интенсификации в протоколе лечения. В исследование было включено 32 ребенка. Полная ремиссия была достигнута у 87% детей, а 5-летняя БСВ составила 42%. С 1997 по 2002 г. в протокол были включены курсы ранней интенсификации и ауто-ТГСК для детей с высоким риском развития рецидива согласно критериям исследования группы BFM. Помимо признаков, полученных в исследованиях группы BFM, к неблагоприятным признакам были также отнесены экспрессия В-клеточных и эритроидных антигенов на поверхности

бластных клеток [21, 22]. Пятилетняя БСВ детей, лечившихся по протоколу с использованием курсов ранней интенсификации, составила 42%. На основании предшествующего исследования в 2002 г. был разработан и внедрен в практику в трех клиниках РФ новый протокол — НИИ ДОГ ОМЛ 2002. Основная идея протокола базировалась на адекватной стратификации больных на группы риска и соответственно риск-адаптированной терапии.

В группу стандартного риска были включены 10 (28,6%) больных ОМЛ с t(8;21) или inv(16) и без экспрессии В-клеточных антигенов. Морфологические варианты не учитывались.

В группу среднего риска вошли 17 (48,6%) больных ОМЛ с морфологическими вариантами M1, M2 или M4, без изменений кариотипа, с трисомиями хромосом 8 или 21, транслокацией t(3;5), а также пациенты, соответствующие критериям стандартного риска, но с экспрессией В-клеточных или эритроидных маркеров на поверхности бластных клеток.

В группу высокого риска были включены 8 (22,9%) детей с морфологическими вариантами M0 и M5, независимо от особенностей кариотипа; с мультилинейной дисплазией (без предшествующего миелодиспластического синдрома и с предшествующим миелодиспластическим синдромом); с t(6;11), t(10;11), тремя и более хромосомными аномалиями.

Больные, включенные в группы стандартного или среднего риска, получали лечение по ветви протокола НИИ ДОГ ОМЛ 2002 для стандартного риска, которая состояла из индукции ремиссии (Ага-С 100 мг/м²/сут 1-, 2-й дни и 100 мг/м² каждые 12 ч 3–8-й дни, идарубин 12 мг/м²/сут 3–5-й дни и этопозид 150 мг/м²/сут 6–8-й дни), одной фазы консолидации ремиссии (даунорубомицин 30 мг/м²/сут 1, 8, 15, 22-й дни, Ага-С 75 мг/м²/сут 3–6, 10–13, 17–20, 24–27-й дни, 6-меркаптопурин 60 мг/м²/сут 1–28-й дни), двух курсов ранней интенсификации, состоявших из повышенных доз Ага-С 1000 мг/м² каждые 12 ч 1–3-й дни, этопозид 125 мг/м²/сут 2–4-й дни и поддерживающей терапии (Ага-С 40 мг/м²/сут 4 дня с повтором каждые 28 дней до 108 нед от начала лечения, 6-меркаптопурин 40 мг/м²/сут ежедневно до 78-й недели, считая от начала индукции ремиссии). Поддерживающая терапия в протоколе была сохранена в связи с тем, что, по данным группы BFM, ее неэффективность не доказана. Суммарная доза химиопрепаратов антрациклинового ряда составила 156 мг. Профилактику поражения ЦНС проводили путем эндолумбального введения Ага-С (40 мг) и краниального облучения после окончания второго курса интенсификации (СОД 12 Гр).

Больным, включенным в группу среднего риска, в отличие от стандартного, не проводили облучение ЦНС и поддерживающую терапию. В заключение протокола осуществляли ауто-ТСК без дальнейшей поддерживающей терапии.

Лечение больных группы высокого риска состояло из 4 альтернирующих курсов химиотерапии: НАМ (Ага-С 1000 мг/м² каждые 12 ч 1–3-й дни, митоксантрон 12 мг/м²/сут 2–4-й дни) и флударабин в сочетании с этопозидом (флударабин 30 мг/м²/сут 1–5-й дни и вепезид 100 мг/м²/сут 1–5-й дни, цитозар эндолумбально 40 мг в 1-й день). Суммарная доза митоксантрона составила 72 мг. Профилактику поражения ЦНС проводили путем эндолумбального введения цитозара в дозе 40 мг в каждом курсе.

Таблица 2. Результаты лечения детей с ОМЛ по данным протоколов различных групп

Протокол	Годы	Полная ремиссия, %	Ранняя смертность, %	5-летняя БСВ, %	5-летняя ОВ, %	Цель/итог исследования
AML-BFM 83	1983–1987	76,4	11,5	47	52	Доказана эффективность этопозида в индукции ремиссии
AML-BFM 87	1987–1993	74,9	9,4	41	55	В рандомизированном исследовании доказана необходимость краниального облучения
AML-BFM 93	1993–1998	82,2	7,4	50	57	Доказана эффективность интенсивной терапии индукции ремиссии
MRC AML 10	1988–1995	93	4	49	58	Доказана эффективность терапии индукции ремиссии ADE по сравнению с DAT
MRC AML 12	1995–2002	92	4	56	66	Доказана эффективность режима индукции ремиссии AME по сравнению с ADE
LAME 89	1988–1991	85,1	10,6	53,3	55,2	Исследование алло-ТГСК (у больных, имевших полностью совместимого родственного донора) после 2 и 4 курсов химиотерапии
LAME 91	1991–1998	90,4	3,9	47,3	60,6	В рандомизированном исследовании показано отсутствие эффективности поддерживающей терапии
LAME SP	1997–1998	84	3	54,8	71,9	Исследование интенсивного режима химиотерапии индукции и эффективности алло-ТГСК (у больных, имевших полностью совместимого родственного донора). Протокол основан на результатах LAME 91
CCG 251	1979–1983	77	12	29	34	Исследование алло-ТГСК (у больных, имевших полностью совместимого родственного донора) после двух курсов химиотерапии по сравнению с только химиотерапией
CCG 213	1985–1989	78	5	29	37	Исследование эффективности послеиндуктивной терапии Capizzi II и необходимости поддерживающей терапии
CCG 2891	1989–1995	77	5	34	45	Доказана эффективность интенсивной терапии индукции ремиссии

В исследование включено 40 больных, набор пациентов в настоящее время продолжается, а 3-летняя БСВ составляет $40 \pm 12\%$.

Обсуждение

Анализ результатов лечения детей с ОМЛ показал, что за последние 20 лет количество полных ремиссий и выживаемость детей, больных ОМЛ, существенно возросли (табл. 2). Это, в первую очередь, объясняется усилением интенсивности режимов, адекватной стратификацией больных на группы риска и выбором риск-адаптированного лечения, снижением смертности во время проведения химиотерапии, а также повышением выживаемости больных с рецидивами ОМЛ.

Большинство неудач в лечении детей с ОМЛ связано с рефрактерностью опухолевых клеток к проводимой инициальной химиотерапии и возникновением рецидивов. По данным различных исследовательских групп, суммарный риск развития рецидива составил 30–40%. При этом количество рецидивов с лейкозным поражением ЦНС составило не более 9% от общего числа пациентов и 6–18% от общего числа рецидивов. До сих пор не известны факторы, влияющие на инициальное вовлечение ЦНС в лейкозный процесс и на развитие рецидива с поражением ЦНС [23]. По имеющимся данным, нет однозначного мнения о необходимости профилактики лейкозного поражения ЦНС путем краниального облучения или эндолумбального введения химиопрепаратов, особенно принимая во внимание предположение об участии резидуальных

опухолевых клеток, находящихся в ЦНС, в развитии рецидива ОМЛ с поражением костного мозга. Так, группы MRC и LAME отказались от краниального облучения. В то же время результаты лечения по рандомизированному протоколу AML-BFM 87 действительно подтверждают важность краниального облучения, но при этом группы сравнения больных довольно малы. В связи с этим необходимы рандомизированные исследования с участием большого количества пациентов в каждой группе.

Открытым остается вопрос о важности поддерживающей терапии. Исследования LAME 91 и CCG 213 показали отсутствие преимущества поддерживающей терапии, а в исследовании LAME 91 ОВ была даже ниже в группе детей с ОМЛ, получавших поддерживающее лечение. Авторы объясняют этот феномен развитием резистентности опухолевых клеток к последующей более агрессивной терапии, назначаемой в случае развития рецидива заболевания [15, 17].

Увеличение выживаемости детей, больных ОМЛ, связано также с улучшением сопроводительной терапии и снижением смертности, связанной с лечением. Некоторые группы исследователей показали, что можно снизить уровень смертности больных даже несмотря на усиление интенсивности режимов лечения. Для этого необходимо, чтобы лечение детей с ОМЛ проводилось в специализированных, хорошо оснащенных соответствующим медицинским оборудованием и медикаментами детских онкологических центрах. Штат отделения дол-

жен быть полностью укомплектован обученным персоналом, имеющим опыт лечения детей (не менее 10 больных в год). Кроме того, детские онкологические отделения должны быть хорошо обеспечены препаратами крови для коррекции анемического и геморрагического синдромов. Клиники должны быть оснащены морфоцитологическими, иммунологическими и генетическими лабораториями для квалифицированной диагностики и выбора адекватного лечения согласно группе риска [24–26].

Вопрос о времени и необходимости ауто- и алло-ТГСК во время первой ремиссии остается спорным. Показания к ауто- и алло-ТГСК у детей с высоким риском ОМЛ существенно разнятся у различных групп исследователей [27–29]. Большинство авторов согласны с тем, что больные ОМЛ, входящие в группу высокого риска, не нуждаются в проведении ауто- или алло-ТГСК. Так, по данным групп MRC, BFM и LAME, проведение ауто- или алло-ТГСК детям с высоким риском ОМЛ во время первой ремиссии нецелесообразно. Несмотря на снижение количества рецидивов и повышение уровня БРВ после ТГСК, ОВ не увеличивалась из-за неудач в лечении рецидивов. С другой стороны, группа CCG доказала необходимость проведения алло-ТГСК во время первой ремиссии, хотя интенсивность терапии во всех протоколах этой группы сомнительна, так как результаты лечения больных, не подвергшихся

алло-ТГСК, были значительно хуже по сравнению с результатами химиотерапии европейских групп. Следовательно, алло-ТГСК может сглаживать недостаточно интенсивную предшествующую ТГСК химиотерапию.

Еще одной возможностью улучшения выживаемости детей с ОМЛ было увеличение доз химиопрепаратов, особенно антрациклинов. При тщательном анализе было выявлено, что низкие суммарные дозы антрациклинов в программах лечения приводили к снижению выживаемости пациентов, но при этом превышение кумулятивной дозы более 375 мг/м² часто обуславливало развитие кардиомиопатии. Использование высоких доз Ara-C способствовало проникновению препарата через гемато-энцефалический барьер и, возможно, преодолению резистентности опухолевых клеток.

Таким образом, лечение детей с ОМЛ должно быть риск-адаптированным и достаточно интенсивным с обязательным включением Ara-C в высоких дозах. Суммарная доза антрациклинов не должна превышать 375 мг/м². Интенсивный режим индукции ремиссии и алло-ТГСК во время первой ремиссии необходимы только больным, включенным в группы высокого риска. Дети, больные ОМЛ, должны лечиться только в специализированных детских онкологических центрах, в которых будет обеспечена адекватная сопроводительная терапия.

Л и т е р а т у р а

- Choi S.I., Simone J.V. Acute nonlymphocytic leukemia in 171 children. *Med Pediatr Oncol* 1976;2:119–76.
- Van Der Does-Van Den Berg A., Van Wering E.R., Van Zanen C.E. Acute niet-lymfatischen leukemien bij kinderen in Nederland (1972–1977). *Tijdschr Kindergeneeskde* 1978;46:146–53.
- Chard Jr. R.L., Frankleshtein J.Z., Sonley M.J. et al. Increased survival in childhood nonlymphocytic leukemia after treatment with prednisone cytosine arabinoside, 6-thioguanine, cyclophosphamide, and oncovin (PATCO) combination chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1978;4:263–73.
- Weinshtein H.J., Mayer R.J., Rosental D.S. et al. Treatment of acute myelogenous leukemia in children and adults. *N Engl J Med* 1980;303:473–8.
- Riehm H., Gadner H., Welte K. Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes – Erfahrungsbericht nach 6 Jahren. *Klin Padiatr* 1977;189:89–102.
- Baehner R.J., Bernstein I.D., Sather F.H. et al. Improved remission induction rate D-ZAPO but unimproved remission duration with addition of immuthery to chemotherapy in previously untreated children with ANLL. *Med Pediatr Oncol* 1979;7:127–39.
- Buchner T., Urbanitz D., Hiddemann W. et al. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1985;3:1583–9.
- Creutzig U., Zimmermann M., Ritter J. et al. Treatment strategies and long-term in pediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005;19:2039–42.
- Carella A.M., Berman E., Maraone M.P., Ganzina F. An overview of preclinical and clinical studies. *Hematologica* 1990;75:159–69.
- Berman E., McBride M. Comparative cellular pharmacology of daunorubicin and idarubicin in human multidrug-resistant leukemia cells. *Blood* 1992;79:3267–73.
- Creutzig U., Ritter J., Zimmermann M. et al. for the BFM study group. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. *Leukemia* 2001;15:348–54.
- Creutzig U., Berhold F., Boos J. et al. Improved treatment results in children with AML: results of study AML-BFM 93. *Klin Padiatr* 2001;213:175–85.
- Creutzig U., Ritter J., Schelong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in the study AML-BFM-83 as a compared with study AML-BFM-78. *Blood* 1990;75:1932–40.
- Gibson B.E.S., Wheatley K., Hann I.M. et al. Treatment strategy and long-term results in pediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005;19:2130–8.
- Perel Y., Auvrignon A., Leblanc T. et al. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit – multicenter studies of the French LAME (Leucemie Aigüe Myeloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia* 2005;19:2082–9.
- Smith O., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. Long-term results of children with acute myeloid leukemia: report of three consecutive Phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213 and CCG 2891. *Leukemia* 2005;19 – pp. 2054–62.
- Wells R.J., Woods W.G., Buckley J.D. et al. Treatment of newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: a Children's cancer Group study. *J Clin Oncol* 1994;12:2367–77.
- Woods W.G., Kobrinsky N., Buckley J.D. et al. Timed sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia: a report from Children's Cancer Group. *Blood* 1996;87:4979–89.
- Woods W.G., Neudorf S., Gold S. et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: a report from Children's Cancer Group. *Blood* 2001;97: 56–62.
- Ribeiro R.C., Razzouk B.I., Pounds S. et al. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. *Leukemia* 2005;19:2125–9.
- Попа А.В., Маякова С.А., Тупицын Н.Н. Прогностическое значение иммунологических маркеров острого нелимфоblastного лейкоза у детей. *Педиатрия* 1999;(3).

22. Попа А.В., Маякова С.А., Тупицын Н.Н. Результаты лечения детей, больных острым миелоидным лейкозом, в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток. Гематол и трансфузиол 1999;(6).
 23. Abbott B.L., Rubnitz J.E., Tong X. et al. Clinical significance of central of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. Leukemia 2003;17:2090–6.
 24. Creutzig U., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Early death 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;22:4384–93.
 25. Lehnbecher T., Värwig D., Kaiser J. et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. Leukemia 2004;18:72–7.
 26. Slats A.M., Egeler R.M., Van Der Does-Van den Berg A. et al. Causes of death other than progressive leukemia in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. Leukemia 2005;19:537–44.

27. Creutzig U., Reinhardt D. Current controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? A European view. Br J Hematol 2002;118:365–77.
 28. Chen A.R., Alonzo T.A., Woods W.G., Arceci R.J. Current controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? An American view. Br J Hematol 2002;118:378–84.
 29. Wheathly K. Current controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? A statistician view. Br J Hematol 2002;118:351–56.

РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ROLE OF HEMOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THERAPY OF ADULT PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIAS

B.V. Afanasyev, L.S. Zubarovskaya

Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

In 1990 to 2005, a total of 138 hematopoietic stem cell transplantations (HSCT) were made in patients with high risk group of acute myeloblastic leukemia (AML) (auto-HSCT in 20 patients, related allo-HSCT in 18, unrelated allo-HSCT in 20) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) (auto-HSCT in 13 patients, related allo-HSCT in 24, unrelated allo-HSCT in 43). The patients' age was 2 to 55 years. Five-year relapse-free survival after auto-HSCT in the 1st-2nd remissions in AML was 40%; 8-year one was 30% in patients with ALL (including 3 patients with Ph+). In patients aged less than 21 years with acute leukemias, 5-year overall survival after related and unrelated donor allo-HSCT was 38 and 44%, respectively. Both allo-HSCT modes had the similar spectrum of complications in the early period (as long as 100 days). In patients with AML and ALL, 5-year overall survival depended on the stage of disease at the moment of allo-HSCT performance (52 and 5.9% in ALL and 62.5 and 27.3% in AML, remission and relapse, respectively). Auto-HSCT in ALL and AML is an effective method for remission consolidation and may be regarded as an alternative if the patient has no related or unrelated donor. The efficacy of allo-HSCT from a related or unrelated donor in acute leukemia depends on the stage of disease at the moment of its performance, which determines the likelihood of development of a relapse and different complications (toxic, infectious, graft rejection, etc).

Key words: Acute leukemias, transplantation, related and unrelated donors

Трансплантацией называется введение реципиенту для частичного или полного замещения кроветворения полученных от донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), источниками которых могут быть костный мозг, периферическая кровь, пуповинная кровь. Трансплантация ГСК (ТГСК) является эффективным методом в лечении больных с различными заболеваниями системы крови с конца 1960-х годов [1–3].

В зависимости от донора ТГСК подразделяется на аутологичную (ауто-ТГСК), сингенную, аллогенную (алло-ТГСК) от родственного или неродственного донора. Совместимость по HLA-системе является основным фактором, определяющим выбор аллогенного донора. В настоящее время применяются серологический и молекулярно-биологический методы типирования доноров, последний из которых различается по количеству идентификации генов на низкоразрешающее и высокоразрешающее типирование, подразумевающее определение до 10 генов комплекса гистосовместимости. При этом возможны следующие варианты совместимости донора и ре-

ципиента — наличие полностью серологически и генотипически совместимого родственного донора, хорошо совместимого неродственного донора (совместимость по 10/10 или 9/10 генов), частично совместимого донора (совместимость по 6–8/10 генов) [4, 5]. Совместимость донора и реципиента по одному гаплотипу рассматривается как гаплогенотипическая. Для доноров не существует биологических ограничений по возрасту, за исключением юридических постановлений и состояния здоровья. Неродственным донором может быть человек, достигший 18 лет, в то время как взятие ГСК от родственного донора с согласия родителей может быть осуществлено в любом возрасте и только для сиблинга (брат, сестра). Различия по группе крови, полу и возрасту не имеют определяющего значения при выборе донора ГСК. Тем не менее при прочих равных условиях предпочтение отдается донору-мужчине и донору более молодого возраста (лучше до 40 лет) [6, 7].

Терапевтический эффект при ауто-ТГСК обусловлен использованием миелоаблативных доз цитостатиков или радиации (миелоаблативные режимы кондициони-