

ПРЕПАРАТЫ РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

В.В. Черепанова, Н.А. Медведева, Л.Н. Тарасова, Е.П. Сведенцов, А.В. Кудрявцева, В.А. Овсепян, Г.К. Платонова, В.Н. Минаков, А.И. Костин

Кировский НИИ гематологии и переливания крови (директор — С.Л. Шарыгин), г. Киров

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), определенный как M_3 по FAB-классификации, составляет от 5 до 15% от числа острых нелимфобластных лейкозов [7, 9]. При этом варианте дифференцировка бластных клеток блокирована на стадии промиелоцитов, что предопределяет его клинические и биологические особенности: характерную транслокацию $t(15; 17)$, молодой возраст больных, отсутствие гепатоспленомегалии, тяжелый геморрагический синдром, часто усиливаемый полихимиотерапией (ПХТ) [35, 40]. Возникновение последнего связано с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС), первичным гиперфибринолизом, тромбоцитопенией [5, 23, 37]. Несмотря на то что больные ОПЛ очень чувствительны к ПХТ, ранняя летальность при лечении довольно высока. Наиболее частая причина смерти — тяжелые геморрагические осложнения [9].

Исключительно специфическая $t(15, 17)$, выявляемая в 95% случаев ОПЛ, возникает в результате рекомбинации между генами промиелоцитарного лейкоза (PML) и α -рецептора к ретиноевой кислоте (RAR- α), локализованными соответственно на сегментах хромосом 15g и 17g (g22, g21) [35]. В результате образуются два реципрокных химерных транскрипта: PML/RAR- α (обнаруживается у всех больных) и RAR- α /PML (у 66%) [26]. В то время как разрывы в гене RAR- α происходят всегда в одном и том же регионе — интроне 2, разрывы в хромосоме 15 локализируются в 3 регионах гена PML: интроне 6 (bcr1, 45%), экзоне 6 (bcr2, 10%) и интроне 3 (bcr3, 45%). Разрывы в первых двух регионах приводят к образованию длинной (L), а в

третьем — короткой (S) изоформы химерного белка [22].

Различия в локализации точек разрывов в гене PML коррелируют с такими клиническими характеристиками, как морфология и выживаемость. Так, S-изоформа чаще выявляется у больных с мелкогранулярным вариантом ОПЛ (M_{3v} по FAB-классификации), который по сравнению с крупногранулярным отличается худшим прогнозом из-за более частого развития рецидивов, тяжелой коагулопатии и ранней смерти от геморрагий в ЦНС и легочных кровотечениях, большей частоты гиперлейкоцитозов; характерен для детей [34, 45]. Помимо двух морфологических вариантов в последнее время стали дифференцировать и третий — смешанный, несущий в себе цитоморфологические и цитохимические признаки первых двух [2].

Данные литературы свидетельствуют о том, что указанный выше химерный белок, являясь антагонистом нормального белка, кодируемого геном RAR- α , накапливается в ядре и цитоплазме миелоидных клеток и может блокировать их дифференцировку, индуцируемую метаболитами ретиноевой кислоты [11, 27]. Благодаря изучению дифференцировки лейкозных клеток был предложен подход, альтернативный ПХТ, — применение дифференцирующих агентов. В 1986 г. впервые появились публикации, свидетельствующие о 95% вероятности достижения полной ремиссии с помощью метаболита ретиноевой кислоты ATRA* [25]. Было доказано, что ATRA и 13-цис-ретиноевая кислота вызывают дифференцировку лейкозных промиелоцитов клеточной линии HL-60 в зрелые гранулоциты [8]. Дальнейшие исследования показали, что 13-цис-ретиноевая кислота менее эффективна, чем ATRA [13, 36].

* **Примечание редактора.** ATRA — all trans-retinol acetat (полностью транс-ретинол ацетат).

Механизм действия ATRA на молекулярном уровне до конца не выяснен. По-видимому, при высоких концентрациях ретиноевой кислоты происходит активация X семейства ретиноидных рецепторов и экспрессируется нормальный RAR- α (ген дифференцировки) [10, 27], после этого ATRA инициирует запрограммированную гибель клеток (апоптоз) [31]. У подавляющего большинства больных при отсутствии t(15, 17) наблюдается резистентность к терапии изомерами ретиноевой кислоты [32].

Помимо достижения в среднем 84% случаев полных ремиссий [48] неоспоримым преимуществом использования ATRA в индукции ремиссии являются отсутствие фазы аплазии костного мозга, купирование геморрагического синдрома [9], а также экономическая эффективность в результате снижения потребности в трансфузиях концентрата тромбоцитов и антибиотиков [17, 47]. Использование ATRA приводит к уменьшению ранней летальности, фатальных и нефатальных геморрагий, количества дней с тромбоцитопенией менее $20 \times 10^9/\text{л}$, фибриногена менее 1,0 г/л [15]. Однако ремиссия, индуцируемая монотерапией ATRA, непродолжительна (в среднем 3,5 мес). Кроме того, тяжелым осложнением терапии является синдром ретиноевой кислоты — СРК [48]. В связи с этим все современные протоколы включают комбинацию ATRA и ПХТ, что позволяет добиваться полной ремиссии у

85—96% больных при быстром купировании синдрома ДВС, увеличения длительной безрецидивной и общей выживаемости [4, 14, 19, 20].

При рецидиве ОПЛ после терапии ATRA достижение последующих ремиссий с ее применением затрудняется из-за формирования приобретенной резистентности. Методом ее преодоления является использование новых синтетических ретиноидов (например, Am80), обладающих более мощным цитодифференцирующим действием, препаратов мышьяка, вызывающих нетерминальную дифференцировку промиелоцитов с последующим апоптозом, а также ингибиторов гистон диацетилазного комплекса, восстанавливающих чувствительность промиелоцитов к ATRA [28, 38, 39, 43, 46].

Представлены результаты лечения с использованием препаратов ретиноевой кислоты 9 больных с впервые выявленным ОПЛ (8 получали ATRA, один — 13-цис-ретиноевую кислоту, а именно роакутан) и 2 — с рецидивами заболевания, леченных с марта 1997 г. Женщин было 8, мужчин — 3. Возраст больных варьировал от 6 до 66 лет ($M = 37,6 \pm 5,2$). Характеристика больных с ОПЛ *de novo* представлена в табл. 1.

При поступлении у всех 9 пациентов диагностирован геморрагический синдром: гематомы и петехии (у 9), кровоизлияния на слизистой рта (у 4), кровооточивость десен (у 3), кровоизлияния

Таблица 1

Характеристика пациентов

Пациенты	Пол/возраст, лет	Статус заболевания, М ₃	Гемоглобин, г/л	Л., $\times 10^9/\text{л}$	Тромбоц., $\times 10^9/\text{л}$	% промиелоц. в костном мозге	Цитогенет. показатели	Морфологический вариант
Б-ая Е.	ж/33	первичный	54	0,8	единичный	59,6	t (15; 17)	М
Б-ая З.	ж/61	первичный	104	26,2	10	90,8	—	С
Б-ая К.	ж/38	первичный	66	13,0	10	80,6	t (15; 17)	С
Б-ая М.	ж/66	первичный	110	44,5	единичный	85,5	t (15; 17)	С
Б-ая Ю.	м/42	первичный	77	0,75	15	76,2	t (15; 17)	М
Б-ая М.	ж/36	первичный	30	19,0	единичный	90,8	t (15; 17)	С
Б-ая Б.	ж/48	первичный	93	12,1	единичный	87,0	t (15; 17)	М
Б-ая О.	ж/6	первичный	76	2,7	единичный	85,4	t (15; 17)	К
Б-ая К.	ж/34	рецидив	72	1,2	единичный	70,4	t (15; 17)	С
Б-ой З.	м/33	рецидив	77	0,7	35	80,0	t (15; 17)	М
Б-ой Я.*	м/17	первичный	65	26	единичный	88,4	t (15; 17)	М

Примечание. * получал 13-цис-ретиноевую кислоту, К — крупногранулярный морфологический вариант, М — мелкогранулярный, С — смешанный.

в конъюнктиву глаза (у 1), макрогематурия (у 2), мелена (у 1), тяжелое носовое кровотечение (у 1), мажущие выделения из матки (у 1). У 2 больных постгеморрагическая анемия была легкой степени (Hb — 104 и 110 г/л), у 3 — средней и у 4 — тяжелой. Выраженная тромбоцитопения (менее $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$) была характерна для всех больных (табл. 1). У 6 пациентов были лейкоцитоз и гиперлейкоцитоз ($26,2 \times 10^9/\text{л}$, $13,0 \times 10^9/\text{л}$, $4,5 \times 10^9/\text{л}$, $12,1 \times 10^9/\text{л}$, $26 \times 10^9/\text{л}$, $19,0 \times 10^9/\text{л}$); у 4 — со смешанным вариантом, у 2 — с мелкогранулярным; у 3 больных была лейкопения. У 7 пациентов имела место фебрильная температура в течение нескольких дней до госпитализации. В первые дни госпитализации субфебрильная температура была только у 2 больных. У большинства обнаружена тотальная инфильтрация костного мозга бластными клетками; лишь у одной больной в костном мозге было 59,6% промиелоцитов (табл. 1).

Препаратами ретиноевой кислоты были лечены 2 пациента с рецидивами (31 года и 36 лет).

Общий анализ крови (ОАК) выполняли не реже 2 раз в неделю. Миелограмма и цитохимические показатели были исследованы в 0, 15, 30-й и последующие дни. Морфологический вариант устанавливали по цитоморфологическим критериям в ходе световой и электронной микроскопии. С целью оценки гемостаза определяли количество тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПИ в %), концентрацию фибриногена, Хагеман-зависимый фибринолиз — фибринолитическую активность (ФА), наличие продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ) в этаноловом тесте (обозначаемые в усл. ед.), активность фактора VIII (ф. VIII:К), активность антитромбина III, а также показатели электрокоагулограммы ($A_{\min}$ — плотность фибринового сгустка).

Цитогенетические исследования были проведены у 11 из 12 больных. Кариотип клеток костного мозга анализировали с помощью GTG-метода после краткосрочного (в течение 24 ч) куль-

тивирования в дебюте заболевания, после курсов индукции и консолидации. При постановке диагноза у всех больных была выявлена $t(15; 17)$, причем у одной больной только после использования метода FISH в лаборатории кариологии (Е.Н. Домрачева) ГНЦ РАМН.

Протокол и результаты лечения больных с впервые выявленным ОПЛ. Пациенты получали ATRA в дозе $45 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ (капсулы по 10 мг) в 2 приема во время еды. ATRA китайского производства были лечены 6 больных, препаратом весаноидом швейцарской фирмы “Hoffman-La Roche” — 2. Препараты применяли до достижения полной ремиссии (в среднем 45 дней).

По протоколу APL-93 (директор протокола — проф. Е.В. Самочатова) были использованы у 6 пациентов. После достижения полной ремиссии на монотерапии ATRA были проведены 2 курса ПХТ консолидации по схеме “7+3” (цитозар — $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в часовой инфузии каждые 12 часов в течение 7 дней, рубомицин — $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно капельно один раз в сутки в течение 3 дней) с интервалом в 21 день. После этого был проведен курс интенсификации: цитозар — $1000 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 2-часовой инфузии каждые 12 часов 1—4 дня (всего 8 доз), рубомицин — $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ в часовой инфузии 1—3 дня (всего 3 дозы). Во время монотерапии ATRA при быстром увеличении количества лейкоцитов более $5 \times 10^9/\text{л}$ протоколом предусматривалось введение ПХТ по схеме “7+3”. Одна из больных по возрастному критерию получала поддерживающую терапию в редуцированных дозах.

2 пациента были лечены по протоколу ОПЛ 01.98 (руководитель — проф. В.Г. Савченко) ATRA в дозе $45 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ в течение 30 дней. ПХТ по программе “7+3” предусматривалась на 4-й день ATRA терапии. Для индукции ремиссии были назначены один курс “7+3” и 2 курса консолидации по программе “7+3” (даунорубицин — $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1—3 дня, цитарабин — $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ от 1—7 дней) с последующей терапией поддержания в течение года по схеме “7+3” (даунорубицин — $60 \text{ мг}/\text{м}^2$). Интервалы между курсами индукции и консолидации —

Результаты лечения

Пациенты/возраст	Результаты лечения	Проводимая терапия		Количество дней до полной ремиссии
		доза ATRA и длительность лечения	ПХТ	
Больная Е., 33 лет	полная ремиссия	80 мг/сут, Σ —3600 мг, 45 дней	“7 + 3” консол. (Ru — 60 мг/кг)	31
Больная З., 61 года	смерть от кровоизлияния в головной мозг	80 мг/сут, 3 дня	—	—
Больная К., 38 лет	полная ремиссия	90 мг/сут, Σ —4050 мг, 45 дней	“7+3” (Ru — 60 мг/кг) на 12-й день ATRA	35
Больная М., 66 лет	полная ремиссия	70 мг/сут, Σ —3150 мг, 45 дней	“7+3” консол. (редуц. дозы Ru)	30
Больной Ю., 42 лет	полная ремиссия	70 мг/сут, Σ —3150 мг, 45 дней	“7+3” консол.	28
Больная М., 36 лет	смерть от кровоизлияния в головной мозг	90 мг/сут, 3 дня	—	—
Больная Б., 48 лет	полная ремиссия	80 мг/сут, Σ —2280 мг, 30 дней	“7+3” на 4-й день ATRA	28
Больная О., 6 лет	полная ремиссия	40 мг/сут, Σ —1480 мг, 38 дней	“7+3” на 11-й день ATRA	39
Больной Я., 17 лет	смерть от кровоизлияния в головной мозг	Роакутан — 80 мг/сут, 4 дня	гидреа — 2,0 г/сут, алексан — 100 мг/м ²	—

21 день, между поддерживающими — 6 недель.

Для профилактики нейрорлейкемии все больные без инициального поражения ЦНС получали 5 эндолюмбальных введений цитозара: до начала лечения, перед каждым курсом химиотерапии и после выхода из аплазии после интенсификации.

Полная ремиссия определялась при отсутствии M_3 бластов в нормальноклеточном костном мозге, нормальном количестве клеток в периферической крови (Hb — 100 г/л, число полиморфноядерных лейкоцитов $> 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов $> 100 \times 10^9$ /л) и отсутствии транслокации $t(15; 17)$. Эффект считался частичным при улучшении показателей периферической крови и костного мозга без достижения критериев полной ремиссии.

Полная ремиссия была достигнута у 6 из 9 больных на 28—39-й дни лечения ATRA. Общая доза препарата у этих пациентов колебалась от 1480 до 4050 мг (табл. 2). У 3 из них ремиссия была достигнута на монотерапии ATRA, у 3 — на комбинированном лечении ATRA и ПХТ. Цитогенетическая ремиссия была выявлена у 3 пациентов, у остальных исследования не проводились. Купиро-

вание геморрагий произошло с 14 по 30-й дни лечения, увеличение уровня тромбоцитов выше 100×10^9 /л — на 25—31-й день.

Двое больных умерли через 3 дня приема ATRA в результате кровоизлияния в головной мозг. Больной, который получал лечение 13-цис-ретиноевой кислотой, умер на 7-й день лечения также от кровоизлияния в головной мозг на фоне СРК. У пациентов с ранней летальностью были мелкогранулярный и смешанный варианты с гиперлейкоцитозом и тромбоцитопенией при диагностике — это подтверждает данные Rodeghiero et al. [33] об опасности ранней смерти от кровоизлияния в головной мозг у больных с гиперлейкоцитозом.

Протокол и результаты лечения больных с рецидивом. Больной З., 33 лет, поступил с первым рецидивом: в костном мозге выявлено 70% промиелоцитов, $t(15; 17)$. После неэффективной противорецидивной терапии по протоколам ТАД-9 и НАМ была начата монотерапия ATRA в дозе 45 мг/м²/сут. На 17-й день приема препарата число промиелоцитов в миелограмме снизилось до 7,2%, на 29-й день — до 1,2%. В периферической крови эритроцитов было $2,9 \times 10^{12}$ /л, Hb — 89 г/л, ц.п. — 0,93,

л. — $1,65 \times 10^9$ /л, с. — 30%, лимф. — 80%, мон. — 3%, тромбоц. — 20×10^9 /л, что свидетельствовало о клинко-гематологическом улучшении. На 44-е сутки лечения АТРА в миелограмме вновь было 72% бластов. В периферической крови: эр. — $3,04 \times 10^9$ /л, Нб — 86 г/л, ц.п. — 0,85, л. — $1,5 \times 10^9$ /л, промиелоцитов — 2%, с. — 30%, лимф. — 66%, мон. — 2%, тромбоц. — 45×10^9 /л. Качество жизни больного было удовлетворительным: отсутствовали геморрагии и инфекционные осложнения, не требовалось массивной заместительной терапии. За этот период больному было перелито лишь 4 дозы эритроцитарной массы. На 78-й день лечения АТРА больной получил ПХТ по схеме “7+3” на фоне приема ретиноевой кислоты. Затем лечение АТРА продолжалось еще 20 дней, однако ремиссии достичь не удалось. Больной умер от острой сердечно-сосудистой недостаточности и сепсиса.

Больная К., 36 лет, поступила с первым рецидивом по костному мозгу, спровоцированным беременностью (в миелограмме 37,2% промиелоцитов). Ей был назначен роакутан (13-цис-ретиноевая кислота) по 80 мг/сут в течение 48 дней. В результате было достигнуто клинко-гематологическое улучшение (в миелограмме — 15% промиелоцитов, созревание ядра опережало созревание цитоплазмы). Затем был проведен курс ПХТ по схеме “7+3”, достигнута полная ремиссия, подтвержденная результатами цитогенетических исследований. В последующем больная получила 2 курса консолидации и один курс поддерживающей терапии по схеме “7+3” с рубомицином в дозе 60 мг/м². Ремиссия продлилась 6 месяцев.

При лечении второго рецидива (в костном мозге 70,4% промиелоцитов) использовали ПХТ по схеме “5+2” с применением идарубицина по 20 мг/сут, затем АТРА по 80 мг/сут вместе с малыми дозами цитозара в течение 21 дня и еженедельным введением идарубицина N3. На 18-й день лечения АТРА содержание бластных промиелоцитов в миелограмме уменьшилось до 3,6%; в периферической крови появились признаки созревания клеток, уменьшилась

гепатомегалия. Однако течение заболевания осложнилось септическим процессом (из гемокультуры выделена *Klebsiella pneumoniae*) с последующей полиорганной недостаточностью, что привело к смерти больной.

Осложнения АТРА-терапии. Выделяют два основных вида побочных действий: симптомы, обусловленные так называемым гипервитаминозом А, и синдром ретиноевой кислоты (СРК) — комплекс лабораторных и клинических признаков, вызванный приемом АТРА только при ОПЛ, не встречающийся при назначении ее или иных ретиноидов при других заболеваниях. При синдроме гипервитаминоза А имели место сухость кожи и слизистых оболочек полости рта, носа и глаз, трещины губ, хейлит (у 5), головные боли, оссалгии, артралгии (у 3). Транзиторные нарушения функции печени были отмечены у одного больного, повышение уровня креатинина — у 5. Уровень липидов крови контролировали у 2 больных: в обоих случаях была выявлена гиперлипидемия (у одной — содержание триглицеридов превышало норму в 5 раз, β -липопротеидов — в 2 раза, холестерина — в 1,5 раза; у второй больной, ребенка 6 лет, уровень β -липопротеидов также превышал норму в 1,5 раза, содержание холестерина было на верхней границе нормы).

СРК, в отличие от синдрома гипервитаминоза А, является опасным побочным действием, которое при отсутствии соответствующей терапии может привести к летальному исходу. Он характеризуется лихорадкой, одышкой, острым респираторным дистресс-синдромом (РДС), появлением инфильтратов в легких, плевральным выпотом, артериальной гипотонией, отеками с увеличением массы тела, печеночной, почечной или полиорганной недостаточностью [21]. По данным литературы, СРК развивается в среднем у 25% больных, получавших АТРА [48]. У одних больных имеется один из симптомов, у других — клиническая картина полисимптомна. СРК может возникнуть со 2-го дня приема АТРА вплоть до 3 недель лечения. Причина его не исследована. В качестве возможных механизмов указывают на

Динамика изменений показателей гемостаза при АТРА-терапии

Время исследования	Тромбоз, ×10 ⁹ /л	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	A _{min}	Индекс ЛПТВ	ПИ, %	ПДФ, усл. ед.	Фибрино- ген, г/л	ФА, мин	ф. VIII: К, %
Исходные данные	7,5±1,7	5,9±2,8	2,3±0,5	1,3±0,1	79,2±4,7	1,3±0,3	1,95±0,2	13,8±2,8	123,0±28,0
Через 7 дней	70,0±23,7	35,0±14,6	1,1±0,7	1,0±0,1	90,3±6,0	1,3±0,3	2,5±0,5	20,5±3,2	154,0±30,0
Через 14 дней	54,0±4,0	17,2±10,8	0,7±0,5	1,2±0,1	82,0±11,2	1,2±0,5	2,4±0,3	35,2±9,0	102,0±20,0
Через 21 день	58,8±15,0	4,0±1,4	0,2±0,1	1,2±0,2	93,0±3,0	1,0±0,6	2,7±0,5	33,0±4,9	145,0±19,0
В периоде ремиссии	216±41	2,5±0,6	0	1,1±0,1	90,0±4,5	1,6±0,4	3,5±0,5	35,3±8,4	164,6±22,0

высвобождение вазоактивных цитокинов, усиление экспрессии адгезивных молекул на поверхности миелоидных клеток, появление способности к миграции у лейкозных клеток, вступающих на этап дифференцировки, и повышение проницаемости капилляров [21, 30, 41, 42]. Несмотря на то что лейкоцитоз в сочетании с этим синдромом наблюдается часто, у 1/3 больных СРК может иметь место и при нормальном количестве лейкоцитов [14, 21].

Мы наблюдали СРК различной выраженности у 6 из 9 больных с впервые выявленным ОПЛ, причем у 4 из них при поступлении был лейкоцитоз или гиперлейкоцитоз ($13 \times 10^9/\text{л}$, $44,5 \times 10^9/\text{л}$, $12,1 \times 10^9/\text{л}$, $26,0 \times 10^9/\text{л}$). Лихорадка имела место у 5, лейкоцитоз (более $10 \times 10^9/\text{л}$) — у 5 (максимальное количество лейкоцитов приходилось в среднем на 11-й день приема АТРА). Задержка жидкости с повышением массы тела отмечалась у 3 больных, РДС с легочными инфильтратами — у 3, острая почечная недостаточность — у 1, явления энцефалопатии — у 2. У 3 больных СРК возник на 2-й день приема ретиноевой кислоты, у 2 — на 6—7-й и у 2 — на 10-й день. У ребенка 6 лет он появился на выходе из агранулоцитоза после ПХТ. Один больной умер от кровоизлияния в головной мозг при наличии симптомов СРК на 7-й день приема роакутана.

Высокую частоту возникновения СРК (у 67) среди наблюдаемых нами больных, вероятно, можно объяснить большим числом пациентов с изначальным гиперлейкоцитозом, а также тем, что в силу объективных причин (отсутствие достаточного количества сред для заместительной терапии) мы не всегда могли начать ПХТ для профилактики СРК в рекомендуемые сроки.

При выявлении симптомов СРК начинали терапию дексаметазоном в дозе 20 мг/м²/сут до купирования синдрома (в течение 3—21 дня, в среднем 12). Почти всем больным потребовалась ПХТ по схеме “7+3”, и только у одного больного СРК был ликвидирован с помощью лишь дексаметазона. Госпитализация в отделение интенсивной терапии потребовалась 4 пациентам: трое из них получали увлажненный кислород, один был подключен к аппарату ИВЛ.

Во избежание потенциально фатального СРК французская и американская группы клинических экспертов предложили 2 подхода. Большое или растущее число лейкоцитов может иметь прогностическое значение для развития СРК. Если АТРА назначают больным, у которых число лейкоцитов превышает $5 \times 10^9/\text{л}$, то курс химиотерапии начинают немедленно, одновременно с приемом АТРА. При исходном количестве лейкоцитов менее $5 \times 10^9/\text{л}$ курс ПХТ начинают на 5-й день при лейкоцитозе более $6 \times 10^9/\text{л}$, на 10-й — более $10 \times 10^9/\text{л}$ и на 15-й день — при более $15 \times 10^9/\text{л}$. Во всех случаях прием АТРА продолжают. При появлении одышки или нарастании лейкоцитоза немедленно начинают введение дексаметазона в указанных выше дозах не менее 3 дней [14].

Нарушение гемостаза у больных ОПЛ.

Установлено, что при разрушении промиелоциты выделяют субстанции, обладающие прокоагулянтной и фибринолитической (протеолитической) активностью. Выброс в циркуляцию тромбопластиноподобных веществ приводит к активации внешнего пути свертывания крови, запуская синдром ДВС и вторичный фибринолиз с потреблением фибриногена, факторов свертывания и тромбоцитов. Важное участие в разви-

тии коагулопатии при ОПЛ принимают первичный фибринолиз и протеолиз [5, 37]. Их активация происходит вследствие выброса из гранул промиелоцитов эластазы, инактивирующей α_2 -антиплазмин, поступления в сосудистое русло активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов, активации лизосомальных ферментов (катепсин G, протеиназа 3) и истощения ингибиторов активаторов плазминогена [14]. Вмешиваясь в гемостатические свойства как патологических клеток — промиелоцитов, так и нормальных — эндотелиоцитов и моноцитов, ATRA оказывает регулирующее влияние на гемостаз при ОПЛ, способствует купированию геморрагий [6, 9, 16]. В первую или вторую недели ATRA-терапии происходит уменьшение отклонений или нормализация свертывающих и фибринолитических параметров [6]. Однако персистенция умеренной активности тромбина, не компенсированная первичным фибринолизом на первой неделе лечения ATRA, может привести к временному периоду гиперкоагуляции [14].

При поступлении клиничко-лабораторные данные свидетельствовали о гипокоагуляции у 8 больных с впервые выявленным ОПЛ (у 6 — с признаками синдрома ДВС). Гипофибриногенемия до 2 г/л и менее была отмечена у 5 из 9 ($1,9 \pm 0,2$), признаки персистенции тромбина — у 6 (ПДФ от 1 до 2), индекс АПТВ был удлинён у 5 — $1,3 \pm 0,1$ (норма — $0,85-1,15$). ФА была незначительно угнетена у 6 больных и оказалась в норме у 3 — $13,8 \pm 2,4$ (норма 7—12 мин). Плотность фибринового сгустка была выражено снижена ($A_{\min} = 2,3 \pm 0,5$ при норме до 0,5). Угнетение ФА при выраженной гипофибриногенемии не исключает активации первичного фибринолиза при снижении содержания α_2 -антиплазмина [44]. 3 из 6 больных с признаками синдрома ДВС умерли на 3—5-й дни от кровоизлияния в головной мозг. Лабораторные признаки синдрома ДВС возникали у всех пациентов в процессе индукционной терапии при развитии септических осложнений.

Данные табл. 3 свидетельствуют об улучшении показателей коагулограммы

уже через 7 дней от начала терапии ATRA.

В дальнейшем из-за присоединения к схеме лечения большинства больных ПХТ картина гемостаза вновь изменилась в сторону гипокоагуляции.

Результаты перечисленных тестов свидетельствовали об опасности не только геморрагий при ОПЛ, но и тромботических осложнений, особенно в первые 3 недели терапии ATRA, что оправдывает назначение гепарина под контролем времени свертывания крови и АПТВ. В последние годы появились публикации, описывающие как острые артериальные (инфаркт миокарда и церебральные) [20, 29], так и острые венозные тромбозы и тромбозмболии легочной артерии [12, 24, 36]. Высокая вероятность возникновения тромбозов выявлена у пациентов с гиперлейкоцитозом, а также с СРК [18]. В подтверждение этому мы приводим два собственных наблюдения.

У больной Б. гиперкоагуляция была отмечена с 7-го дня получения ATRA, что потребовало лечения гепарином в дозах от 5 до 12,5 тыс. ЕД в течение 7 дней под контролем показателей коагулограммы. Через 30 дней после окончания лечения ATRA на фоне подострого сепсиса произошел тромбоз илеофemorальной вены. Больной был назначен гепарин в дозе от 7,5 до 20 тыс. ЕД, фенилин по 60 мг/сут в течение 3 дней и трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП). Дозу гепарина подбирали по ежедневно определяемому времени свертывания крови, АПТВ, ПИ (добивались увеличения показателей в 2 раза по сравнению с исходными). СЗП переливали в дозах 210—280 мл при активности антитромбина III менее 80%, индексе АПТВ более 2,0, ПИ ниже 40%. Однако пациентка нарушила режим: произошла тромбозмболия легочной артерии с последующим летальным исходом в стадии ремиссии на 76-й день болезни.

У второй больной К. на 3-й неделе лечения ATRA возник флебит левой подключичной вены, а на 30-й день — тромбоз подключичного катетера.

Проведение заместительной терапии. Мы переливали концентрат тромбоци-

тов для поддержания их количества более $50 \times 10^9/\text{л}$ в острой фазе ОПЛ и в количестве более $30 \times 10^9/\text{л}$ после успешной циторедукции и купирования коагулопатии. Показанием к трансфузии считали количество тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ при гиперлейкоцитозе более $30 \times 10^9/\text{л}$ и сепсисе. Обычно вводили одну дозу концентрата тромбоцитов ($0,5\text{--}0,7 \times 10^9/\text{л}$) на 10 кг массы больного; при сепсисе, аллоиммунизации, спленомегалии — 1,5—2 дозы на 10 кг массы больного. СЗП переливали при геморрагическом синдроме, синдроме ДВС, концентрации фибриногена ниже 2,5 г/л, индексе АПТВ более 1,5, уменьшении ПИ в 1,5 раза [3]. При остром синдроме ДВС объем СЗП достигал 1200—1500 мл/сут [1]. Эритроцитарную массу переливали при Hb менее 70 г/л и количестве эритроцитов менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$.

В наблюдаемой нами группе на индукционный курс потребовалось в среднем на каждого больного $36,0 \pm 10,5$ дозы концентрата тромбоцитов, $9,5 \pm 2,0$ л СЗП, $2,1 \pm 0,6$ л эритроцитарной массы, что достоверно ниже средних показателей трансфузионной поддержки, требуемой при проведении только ПХТ. Следовательно, использование АТРА дает не только клинический эффект, но и экономические преимущества при трансфузионном обеспечении, о чем сообщают и другие авторы [17].

Отдаленные результаты. В настоящее время трое пациентов живы, находятся в полной ремиссии (сроки наблюдения — от 3 до 24 месяцев). Из 6 больных, достигших полной ремиссии с применением АТРА, у одной через 10 месяцев возник рецидив ОПЛ, от которого она умерла; двое больных умерли от септических осложнений в стадии ремиссии (один вне нашей клиники) через 2 и 4 месяца.

ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты подтвердили эффективность лечения ОПЛ с использованием АТРА, особенно у больных с впервые выявленным заболеванием. Наблюдались меньшая драматичность

течения, нормализация свертывающей системы крови в течение первой недели (с некоторой склонностью к гиперкоагуляции). К этому же времени увеличивалось количество тромбоцитов до $53,0 \pm 10,4 \times 10^9/\text{л}$. Ремиссия достигалась через 21—39 дней терапии без длительного рискованного периода аплазии.

2. Высокая частота возникновения СРК (в 67% случаях), в отличие от данных литературы, возможно, объясняется высокой частотой инициального лейкоцитоза, а также довольно поздним в силу объективных причин назначением ПХТ. СРК протекал доброкачественно и лишь в одном случае закончился летально (кровоизлияние в мозг). Следует отметить, что только у одного больного СРК купировали применением дексаметазона, у остальных — лишь после курса ПХТ. У одной пациентки СРК повторился после ПХТ и был ликвидирован при отмене АТРА на 2 дня и назначении дексаметазона. Данный синдром мы наблюдали и при использовании роакутана.

3. При наличии t(15; 17) АТРА эффективна и при рецидивах ОПЛ: у одного больного с первым рецидивом мы наблюдали клинико-гематологическое улучшение в течение 3 месяцев с удовлетворительным качеством жизни. У другой больной отмечена тенденция к становлению ремиссии при применении АТРА во время второго рецидива, в то время как при первом рецидиве в результате использования роакутана в течение 48 дней было достигнуто только клинико-гематологическое улучшение, полная же ремиссия была получена только в комбинации с ПХТ.

4. При применении АТРА и наличии СРК может быть опасным назначение высоких доз кортикостероидов больным с лихорадкой, одышкой, когда трудно дифференцировать инфекционный процесс. Возможно, частота септических осложнений у 4 больных, имевших СРК, объясняется именно этим.

5. Тромбоэмболические осложнения, связанные с приемом АТРА, оправдывают гепаринотерапию при наличии гиперкоагуляции.

1. Краицукский В.В.//Клин. мед. — 1998. — № 3. — С. 8—14.
2. Новосадов В.М., Минаков В.Н. Клиническая лабораторная диагностика — состояние и перспективы. — СПб, 1996.
3. Румянцев А.Г., Азраненко В.А. Клиническая трансфузиология. — М., 1997.
4. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. и др.//Тер. арх. — 1998. — № 7. — С. 5—11.
5. Avvisati G., ten Cate J. W., Sturk A. et al.// Brit. J. Haematol. — 1988. — Vol. 70. — P. 43—48.
6. Bardui T., Finazzi G., Falanga A.// Blood. — 1998. — Vol. 91. — P. 3093—3102.
7. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al.// Br. J. Haematol. — 1976. — Vol. 33. — P. 451.
8. Breitman T.R., Selonic S.E., Collins S.J.// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1980. — Vol. 77. — P. 2936—2940.
9. Casteigne S., Chomienne C., Daniel M. et al.// Blood. — 1990. — Vol. 76. — P. 1704—1709.
10. Chomienne C., Balitrand N., Ballerini P. et al.// J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 88. — P. 2150—2154.
11. Chomienne C., Ballerini P., Balitrand N. et al.// Lancet. — 1989. — Vol. 1. — P. 746.
12. De Lacerda F.J., Do Carmo A.J., Guerra L.M. et al.//Lancet. — 1993. — Vol. 342. — P. 114.
13. Degos L., Chomienne C., Daniel M.T. et al.// Lancet. — 1990. — Vol. 336. — P. 1440—1441.
14. Degos L., Fenaux P.// Acute Leukemias VI. Prognostic Factors and Treatment Strategies. Buchner et al.(eds). Springer-Verlag. Berlin Heidelberg. — 1997. — P. 782—786.
15. Di Bona E., Castaman G., Avvisati G. et al.// Blood. — 1997. — Vol. 90: 331 a (abstr, suppl 1).
16. Dombert H., Scrobahaci M.L., Ghorra P. et al.// Leukemia. — 1993.
17. Eardley A.M., Heller G., Warrell R.P. Jr.// Leukemia. — 1994. — Vol. 8. — P. 934.
18. Escudier S.M., Kantarjian H.M., Estey E.H. et al.//Leuk. Lymph. — 1996. — Vol. 20. — P. 435.
19. Fenaux P., Chastang C., Casteigne S. et al.// Blood. — 1997. — Vol. 90: 331 a (abstr. suppl 1).
20. Fenaux P., Chastang C., Chomienne C. et al.// Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 1033.
21. Frankel S.R., Eardley A.M., Lauwers G. et al.// Ann. Intern. Med. — 1992. — Vol. 117. — P. 292.
22. Geng J.P., Tong J.H., Dong S. et al.//Leukemia. — 1993. — Vol. 7. — P. 20—26.
23. Gouault-Heilmann M., Charton E., Sultan C. et al.//Br. J. Haematol. — 1975. — Vol. 30. — P. 151—158.
24. Hashimoto S., Koike T., Tatewaki W. et al.// Leukemia. — 1994. — Vol. 8. — P. 1113—1115.
25. Huang M.E., Ye C., Chen S.R. et al.//Blood. 1988. — Vol. 72. — P. 567—572.
26. Kakisuka A., Miller W.H. Jr., Umesomo K. et al.//Cell. — 1991. — Vol. 66. — P. 663—674.
27. Leroy P., Krust A., Zelent A. et al.// EMBO J. — 1991. — Vol. 10. — P. 59—69.
28. Lin R.J., Nagy L., Inoue S. et al.//Nature. — 1998. — Vol. 391. — P. 811—814.
29. Mandelli F., Diverio D., Avvisati G. et al.// Blood. — 1997. — Vol. 90. — P. 1014.
30. Marchetti M., Falanga A., Giovanelli S. et al.// Br. J. Haematol. — 1996. — Vol. 93. — P. 360.
31. Martin S.J., Bradley J.D., Cotter T.J.// Clin. Exp. Immunol. — 1990. — Vol. 79. — P. 448—453.

32. Miller W.H. Jr., Kakisuka A., Frankel S.P. et al.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89. — P. 2694—2698.
33. Rodeghiero F., Avvisati G., Castaman G. et al.// Blood. — 1990. — Vol. 75 — P. 2112—2117.
34. Rovelli A., Biondi A., Cantu-Rajoldi A. et al.// J. Clin. Oncol. — 1992. — Vol. 10. — P. 1413.
35. Rowley J.D., Golomb H.M., Dougherty C.// Lancet. — 1977. — Vol. 1. — P. 549—550.
36. Runde V., Aul C., Sudhoff T. et al.//Ann. Hematol. — 1992. — Vol. 64. — P. 270—272.
37. Scrobahachi M., Dombret H., Ghorra P. et al.// Blood. — 1991. — Vol. 78.
38. Shen Z.X., Chen G.Q., Ni J.H. et al.//Blood. — 1997. — Vol. 89. — P. 3345—3353.
39. Soignet S.L., Maslak P., Wang Z.-G. et al.//N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 1341—1348.
40. Stone R.M., Mayer R.J.//J. clin. Oncol. — 1990. — Vol. 8. — P. 1913—191.
41. Tarabolettu G., Borsotti P., Chirivi R. et al.//Int. J. Cancer. — 1997. — Vol. 70. — P. 72.
42. Thomas X., Anglaret B., Campos L. et al.// Leuk. Res. — 1998. — Vol. 22. — P. 61—68.
43. Tobita T., Takeshita A., Ohnishi K. et al.//Blood. — 1997. — Vol. 90. — P. 967—973.
44. Torneborn E., Blombak M., Lockner D. et al.// Leuk. Res. — 1992. — Vol. 16. — P. 1041—1048.
45. Vahdat L., Maslak P., Miller W.H. et al.//Blood. — 1994. — Vol. 84. — P. 3843.
46. Warrell R.P. Jr., He L.Z., Richon V. et al.// J. Natl. Cancer Inst. — 1998. — Vol. 90. — P. 1621—1625.
47. Warrel R.P., Frankel S.R., Miller W.H. et al.// N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 304. — P. 1385—1393.
48. Warrell R.P., Hugues de The, Wang Z-Y et al.// N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 177—189.

Поступила 20.05.99.

RETINOIC ACID DRUGS IN THE COMPLEX TREATMENT OF ACUTE PROMYELOCYTE LEUKOSIS

V.V. Sherepanova, N.A. Medvedeva, L.N. Tarasova, E.P. Svedentsov, A.V. Kudryavtseva, V.A. Ovsepyan, G.K. Platonova, V.N. Minakov, A.I. Kostin

S u m m a r y

The results of the treatment of 11 patients with acute promyelocyte leukemia using the retinoic acid drugs (ATRA, 13-cis-retinoic acid) are presented. Total remission was achieved in 6 out of 9 patients within 22—39 days of treatment: in 2 patients — on ATRA monotherapy and in 4 patients — in combination with polychemotherapy. Normalization of hemostasis indices with tendency to hypercoagulation is noted during the first week. Cupping of hemorrhages took place within 14—30 days of treatment. High incidence (67%) of the retinoic acid syndrome is noted. It is connected with the initial hyperleukocytosis and not always timely prescription of polychemotherapy. Less dramatic nature of the disease course, fast cupping of hemorrhages, absence of the bone marrow aplasia phase, decrease of demand in transfusional provision were observed in using ATRA.