

Тромбоцитопения как грозное осложнение опухолевого процесса связана, вероятно, с антитромбоцитарными антителами, активно разрушающими тромбоциты.

Следовательно, патогенетическое действие на рост опухоли оказывают авитамины К, непрямые антикоагулянты, благодаря способности непосредственно снижать прокоагулянтную активность раковых клеток. Гепарин и антифибринолитические препараты используются как адъювантная терапия необластного процесса на фоне химио- или рентгенотерапии. Не последнюю роль в развитии и распространении первичного опухолевого процесса и метастазов играют тромбоциты. К сожалению, в настоящее время нет препаратов, способных предотвратить взаимодействие тромбоцитов с раковыми клетками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметов М. М. // В кн.: Актуальные проблемы современной медицины. — Ташкент, 1974. — 2. Бокарев И. Н., Каргашова В. И. // Сов. мед. — 1978. — № 8. — С. 92—98. — 3. Коломина С. М., Походина Л. С., Ченцов Ю. С. // В кн.: Актуальные вопросы клинической онкологии. — Якутск, 1981. — 4. Полянцев В. М. // В кн.: Актуальные вопросы клинической онкологии. — М., 1982. — 5. Попанов Л. В., Чехура С. М. // Вопр. онкол. — 1982. — № 4. — С. 38—42. — 6. Agostino D., Grossi C. E., Clifton E. E. // J. Natl. Can. Inst. — 1961. — Vol. 27. — P. 17—24. — 7. Ambrus J. L., Ambrus C. M., Gaspar H., Williams P. // J. Med. — 1982. — Vol. 13. — P. 35—47. — 8. Astedt B., Mattsson W. // Acta med. scand. — 1977. — Vol. 201. — P. 491—493. — 9. Clarke N. // Nature (Lond). — 1965. — Vol. 205. — P. 608—610. — 10. Clifton E. E. // Cancer Res. — 1961. — Vol. 21. — P. 1062—1067. — 11. Colucci M., Poggi A., Delaini F. // Biochem. Pharmacol. — 1983. — Vol. 32. — P. 1689—1891. — 12. Donati M. B., Semersno N., Poggi A. // Can. Comp. — 1980. — Vol. 4. — P. 101—106. — 13. Donati M. B., Poggi A. // Br. J. Haematol. — 1980. — Vol. 44. — P. 182. — 14. Eastment C. // J. Cell. Physiol. — 1978. — Vol. 97. — P. 17—27. — 15. Edington T. S. // J. Lab. clin. Med. — 1980. — Vol. 96. — P. 1—4. — 16. Elias E. G. // J. Med. — 1974. — Vol. 5. — P. 31—34. — 17. Fabriczewsky R., Gabriel H. // Fol. hematol. — 1981. — Vol. 108. — P. 428—432. — 18. Freed S. C., Halperin J. P., Gordon M. // J. Urol. — 1977. — Vol. 118. — P. 583. — 19. Gastpar H. // Res. Exp. Med. (Berl.). — 1983. — Vol. 182. — P. 1—6. — 20. Hilgard P. // Can. Comp. — 1980. — Vol. 4. — P. 107—116. — 21. Honegger H., Anderson H., Hewitt L. A., Tullis J. L. // Thromb., Haem. (Stutg.). — 1981. — Vol. 46. — P. 500. — 22. Inglot A. D., Inglot O. // Arch. Immunol. Ther. Exp. — 1981. — Vol. 29. — P. 431. — 23. Karpatkin S., Purlestein E. // Ann. Intern. Med. — 1981. — Vol. 95. — P. 636—641. — 24. Kies H. S., Posch J. J., Glioma J. P., Rubin R. N. // Cancer. — 1980. — Vol. 46. — P. 831—837. — 25. Laki K. // J. Med. — 1974. — Vol. 5. — P. 97. — 26. Lerner W. A., Pearlstein E., Ambrogio C., Karpatkin S. // Unt. J. Cancer. — 1983. — Vol. 4. — P. 463. — 27. Lieberman I. S. // J.A.M.A. — 1961. — Vol. 177. — P. 542. — 28. Lorenzet R., Peri G., Locati D. et al. // Blood. — 1983. — Vol. 62. — P. 271. — 29. Peterson H. J. // Can. Treat. Rep. — 1977. — Vol. 61. — P. 213—217. — 30. Peuscher F. W. // J. Med. — 1981. — Vol. 24. — P. 23—35. — 31. Przybłowski J., Podolecki A., Bresler M. // Wiad. Lek. — 1980. — Vol. 33. — P. 821—823. — 32. Rasche H., Dietrich M. // Europ. J. Can. — 1977. — Vol. 13. — P. 1053—1064. — 33. Soma H., Sashiba T., Voshiba M. // Acta obstet. gynec. scand. — 1980. — Vol. 59. — P. 265—287. — 34. Thorner R. D. // J. Med. — 1974. — Vol. 5. — P. 35. — 35. Thorner R. D., Martin W. T. // J. Med. Sci. — 1961. — Vol. 431. — P. 487—494. — 36. Torpic R. I. // J. Med. — 1974. — Vol. 5. — P. 93. — 37. Verloes R., Atassi G., Dumont P., Kanarek L. // Eur. J. Can. — 1978. — Vol. 14. — P. 23. — 38. Wood S. Je., Hilgard P. // Lancet. — 1976. — Vol. 11. — P. 1416—1417.

УДК 616—089.843:615.361.018.46

Поступила 11.02.86.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Е. П. Сведенцов

Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
(директор — заслуж. деят. науки РСФСР, проф. В. А. Журавлев)

Трансплантация костного мозга является действенным методом лечения глубоких депрессивных кровотворения различного происхождения. В связи с этим новый метод лечения указанной патологии привлекает внимание специалистов разных профилей.

По современной классификации [9] различают 4 вида трансплантаций: аутологичные, сингенные, аллогенные и ксеногенные. При аутологичной трансплантации больному реинфузируют собственный костный мозг, заготовленный у него до химиотерапии или облучения; при сингенной осуществляется пересадка костного мозга от монозиготного (однояйцевого) близнеца, у которого нет различий с реципиентом по сильным тканевым антигенам, определяющим его фенотип; при аллогенной костный мозг пересаживается от неродственного индивидуума — донора.

Все перечисленные выше виды трансплантации применяются в настоящее время в клинической практике; ксеногенные же, при которых пересаживается костный мозг от одного вида животных другим, используются лишь в экспериментальной работе для научных целей.

Трансплантация костного мозга как метод лечения состоит из следующих основных этапов: заготовки костного мозга, сохранения его в жизнеспособном состоянии и собственно трансплантации гемопоэтической ткани. При сингенной и аллогенной трансплантациях этим этапам предшествует иммунологический подбор совместимых пар «донор — реципиент» по тканевым антигенам.

Костный мозг для трансплантации получают в нашей стране и за рубежом пункционно-аспирационным методом. Впервые данный способ предложил для извлечения костного мозга из грудины в 1927 г. ленинградский гематолог М. И. Аринкин [3]. В 1949 г. О. Д. Болдыревой и М. С. Макаровым [6] для этой цели был использован гребень подвздошной кости. Сотрудниками Центрального, Ленинградского, Кировского НИИ гематологии и переливания крови были внесены существенные усовершенствования в способ заготовки костного мозга из грудины и гребня подвздошной кости. Оригинальные предложения сделаны зарубежными исследователями [29, 33]. В 1981 г. аутологичный костный мозг стал извлекаться из тел грудных и поясничных позвонков у онкологических больных во время операции по поводу их основного заболевания, когда в послеоперационном периоде предусматривались химиотерапия и аутомиелотрансплантация [13, 14].

Для эффективной алломиелотрансплантации требуется взятие 800—1000 мл костномозговой взвеси. С целью устранения выраженных явлений миелоэкспузионного синдрома у доноров после взятия большого количества костного мозга в Центральном НИИ гематологии и переливания крови был предложен метод миелокариоцитафереза [10, 11]. Сущность его заключается в том, что аспирированный костный мозг смешивается с осаждающим эритроциты раствором медицинского желатина. Под влиянием естественной гравитации при отстое клеточная суспензия в течение нескольких минут разделяется на 2 слоя. Надосадочный слой плазмы со взвешенными в ней ядросодержащими клетками костного мозга передается для трансплантации, а эритроцитная масса разбавляется в соотношении 5:1 изотоническим 0,9% раствором хлорида натрия и реинфузируется донору в процессе миелоэкспузии и после нее.

Оригинальный способ получения ядросодержащих клеток аутологичного костного мозга с помощью миелокариоцитафереза разработан в Кировском НИИГиПК [12]. Метод не только устраняет анемизацию и другие проявления миелоэкспузионного синдрома у больных-аутодоноров, но и существенно сокращает время подготовки взвеси костномозговых клеток к криоконсервированию.

Экспузия костного мозга производится под наркозом. Для пункции губчатых костей применяются иглы Кассирского и иглы производства Казанского медико-инструментального завода. Для трансплантации используется преимущественно свежезаготовленный донорский костный мозг. Он сохраняется со стабилизирующим раствором при положительной температуре не более 72 ч; в течение этого времени свежий человеческий костный мозг обладает способностью восстанавливать гемопоэз при цитостатической аплазии [27].

Для сохранения взвеси костномозговых клеток длительное время в жизнеспособном состоянии ее замораживают по специальной программе с оградяющими растворами, содержащими один или несколько криопротекторов (глицерин, ПЭО-400, ПВП и др.). Если требуемый срок хранения не превышает 6 мес, миеловзвесь замораживают до -70° — -80° и держат в электрохолодильнике при указанной температуре. Для хранения костного мозга в течение многих лет (максимальный срок наблюдения составляет 18 лет) его замораживают до -196° и держат в жидком азоте [15]. При данной температуре наступает глубокий холодовой анабиоз миелокариоцитов. Главной задачей криоконсервирования является сохранение в биологически полноценном состоянии стволовых гемопоэтических клеток. Замораживают костный мозг 40—50 с, помещая контейнер с ним в водяную ванну при $+39$ — 41° . К криоконсервированию прибегают преимущественно при заготовке аутологичного костного мозга.

В настоящее время наиболее часто в клинических условиях производится аутологичная и аллогенная трансплантация костного мозга. Выполняются они внутривенно.

Аутологическая трансплантация получила распространение по той причине, что при ней не требуется подбора пар «донор — реципиент». Собственный костный мозг больного-аутодонаора идеально совместим с его тканями и приживает в 100% наблюдений; отсутствуют тяжелые посттрансплантационные осложнения, связанные с несовместимостью по тканевым антигенам [1, 7]. Этот вид трансплантации стал использоваться в нашей стране с 1964 г. [8]. В настоящее время ее производят в Москве, Ленинграде, Кирове, Киеве, Харькове, Ташкенте и других центрах. Она показана тем онкологическим больным, которым в плане комплексного лечения предусматривается проведение массивной химиотерапии или ее назначение в сочетании с облучением. Такое лечение осуществимо лишь при сохраненном кроветворении и отсутствии метастазов опухоли в костный мозг, что подтверждается цитологическим исследованием миелоаспирата.

Аутологичная трансплантация используется при цитостатическом лечении рака яичника, молочной железы, мелкоклеточного рака легкого, саркомы, лимфогранулематоза, лимфосаркомы, рака мочевого пузыря, меланомы, саркомы Юинга, опухоли Вильмса, распространенной нейробластомы и других злокачественных новообразований. Положительный клинический результат обеспечивается высокими дозами химиопрепаратов. Одновременно аутомиелотрансплантация способствует интенсификации лечебного процесса у онкологических больных, позволяет проводить полноценную терапию. При отсутствии депрессии гемопоэза после курса терапии выполняют профилактическую аутологичную трансплантацию с целью предупреждения выраженной гипоплазии кроветворения, а при ее развитии — ле-

чебную аутологичную трансплантацию для восстановления кроветворения и исключения тяжелых, иногда летальных исходов. В случае глубокой депрессии гемопоэза одновременно с трансплантацией требуется и проведение антибактериальной защиты больных (изоляция в палату с обезпложиваемым воздухом, применение антибиотиков широкого спектра действия, иммуноглобулинов направленного действия и др.).

Больные, получающие при подготовке к аутологичной трансплантации тотальное облучение тела в дозе 9,5—10 грей [23, 24], должны находиться в условиях асептических палат. Повышенный интерес гематологов к такой трансплантации [20, 22, 27, 30] объясняется возможностью успешного лечения этим методом острого лейкоза.

Костный мозг у больных заготавливают во время первой клинико-гематологической ремиссии.

Аутологичную трансплантацию выполняют после проведения курса химиотерапии высокими дозами циклофосфамида и тотального облучения тела с целью эрадикации лейкозного клона клеток в организме больного. Существует два подхода к использованию аутологичного костного мозга у лейкозных больных: с «очисткой» от опухолевых клеток и без нее. Удаление лейкозных клеток из аутомиелотрансплантата производится *in vitro* физическими методами (например, с использованием микросфер и магнита, отделяющего «заряженные» клетки); фармакологическими методами (с обработкой пересадочного материала 4-гидропероксициклофосфамидом или Asta-Z) и иммунологическими методами (с применением моноклональных антител с компонентом и без него). Поскольку в организме больного даже после тотального облучения тела могут оставаться отдельные лейкозные клетки, «очистка» заготовленного аутомиелотрансплантата не играет решающей роли в предупреждении рецидива лейкоза после аутологичной трансплантации. Поэтому результаты пересадки миелотрансплантата с «очисткой» и без нее существенной разницы, очевидно, не имеют, однако опыт лечения указанными методами для такого заключения еще недостаточно большой. В нашей стране аутологичная трансплантация при остром лейкозе выполняется по второму варианту в Ленинградском [2, 16] и Центральном НИИ гематологии и переливания крови [17], а также в Институте биофизики АМН СССР [5].

Летальность после данной трансплантации у больных острым миелолейкозом составляет 10% и существенно зависит от стадии лейкоза, при которой выполняется ретрансплантация костного мозга (23). Этот метод лечения продолжает активно изучаться.

В настоящее время сингенная и аллогенная трансплантации применяются при лечении в основном больных острым лейкозом и апластической анемией [5, 28]. Редкими показаниями являются тяжелые наследственные гемоглобинопатии, хронический миелолейкоз в фазе хронического течения и бластного криза, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, злокачественные неходжкинские лимфомы, протекающие с поражением костного мозга [21, 26], непреднамеренное облучение во время аварий в атомной промышленности, влекущие развитие костномозговой формы острой лучевой болезни.

Наибольший успех достигнут при сингенной трансплантации, когда донором костного мозга является полностью идентичный по HLA-системе родные брат или сестра больного. Контингент таких реципиентов чрезвычайно мал, поэтому указанный вид трансплантации выполняется очень редко, что, к сожалению, не может решить проблему лечения угрожающих жизни гематологических заболеваний. Перспективу ее решения исследователи видят в замене костного мозга больных здоровым донорским. Применение аллогенной трансплантации возможно при совместимости по 4 сильным HLA-антигенам первого ряда (сублокусам A, B, C, D_r) и антигенам второго ряда, определяемым в смешанной культуре лимфоцитов реципиента и донора. Для ее успешного выполнения в лечебном учреждении требуются следующие условия. Во-первых, нужны высококвалифицированные специалисты, объединенные в бригады: врачи-исосерологи, владеющие методами тканевого типирования и коллекцией гистотипирующих сывороток; врачи-экспузионисты, заготавливающие костный мозг; анестезиологи; специалисты по гравитационной хирургии для получения тромбоконцентратов; бактериологи, осуществляющие бакконтроль за реципиентом и воздухом его палаты; врачи-радиологи, производящие тотальное облучение тела реципиента; патоморфологи, изучающие миелограммы и трепанаты у реципиента; врачи-клиницисты, производящие подготовку реципиента и выполняющие аллогенную трансплантацию с выведением больных из посттрансплантационного состояния. Во-вторых, необходимы асептическая камера или стерильные палаты с ламинарным потоком обезпложенного подогретого воздуха, индивидуальными санблоком, телефоном, телевизором. Блок таких палат имеется в Центральном НИИ гематологии и переливания крови. В-третьих, обязателен контингент потенциальных доноров костного мозга, типированных по HLA, ABO и Rh-системам. Их число при Центре по трансплантации костного мозга не должно быть меньше 10 тысяч.

В мировой практике выполнено более 1200 трансплантаций костного мозга [26, 31], причем преимущественно сингенных. Наилучшие результаты были получены при использовании для подготовки к трансплантации высокодозной химиотерапии (циклофосфан по 60 мг/кг/день в течение 2 дней) и общего облучения тела в дозе 10—12 грей при производстве аллогенной трансплантации в период первой ремиссии острого лейкоза у больных в возрасте до 50 лет. Такое лечение позволяет достичь полной эрадикации лейкозного клона, максимально подавить иммунитет и обеспечить этим приживление костного мозга и его функционирование в организме реципиента. Летальность после аллогенной трансплантации составляет около 20% [28].

Первая успешная трансплантация в нашей стране была осуществлена у больной хроническим миелолейкозом, у которой приживший донорский костный мозг поддерживал

кровотворение в течение 1,5 лет [4]. Ряд исследователей [18, 22, 31, 35] наблюдают за больными острым лейкозом, находящимися после трансплантации в полной клинико-гематологической ремиссии более 3 лет и даже 5—10 лет [19, 32, 34].

После аллогенной трансплантации нередко возникают тяжелые осложнения: интерстициальная пневмония, часто вызываемая цитомегаловирусом; кровотечения; отторжение миелотрансплантата (1—35%); острая и хроническая вторичная болезнь (в 30—70% наблюдений), причина которой заключается в переносе Т-лимфоцитов с миеловзвесью донора. При этом развивается реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), являющаяся причиной смерти у 20—40% реципиентов [26]. Весьма эффективным в борьбе с РТПХ оказалось введение в практику лечения циклоспорина А [4, 25].

Серьезной проблемой остаются рецидивы острого лейкоза после аллогенной трансплантации. Если она производится у больных в рецидиве заболевания, то риск возникновения острого лейкоза очень высок (почти 80%). Для больных острым миелолейкозом в первой ремиссии и хроническим миелолейкозом в развернутой стадии частота рецидива составляет 10—15%. Общая вероятность рецидива лейкоза через 6—8 лет после аллогенной трансплантации равна 20—25% [19].

Таким образом, в лечении острого лейкоза и апластической анемии трансплантация костного мозга весьма перспективна, поскольку способствует удлинению жизни больных. При некоторых видах патологии (хронический миелолейкоз, наследственные гемоглобинопатии, злокачественные неходжкинские лимфомы, врожденные иммунодефицитные состояния и др.) эффективность трансплантаций продолжает изучаться. Ввиду сложности проведения трансплантации она применяется в нашей стране и за рубежом только в отдельных специализированных центрах гематологического профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К. М., Шабалин В. Н. // Трансплантация костного мозга. — Л., Медицина, 1976.
2. Абдулкадыров К. М., Серова Л. Д., Попова Т. И. и др. // В кн.: Трансплантация костного мозга в клинике и эксперименте. — М., 1984. — С. 40—42.
3. Аринкин М. М. // Вестн. хир. — 1927. — № 30. — С. 57—60.
4. Баранов А. Е., Гуськова А. К., Селидовкин Г. Д. и др. // Тер. арх. — 1986. — № 9. — С. 9—17.
5. Баранов А. Е., Данилова Н. Б., Хрущев В. Г. и др. // Мед. радиол. — 1982. — № 1. — С. 25—32.
6. Балдырева О. Д., Макаров М. С. // Клин. мед. — 1946. — № 9. — С. 73—75.
7. Журавлев В. А., Сведенцов Е. П., Сухоруков В. П. // Трансфузиологические операции. — М., Медицина, 1985.
8. Даврик С. С., Бакшеева А. А. // В кн.: Материалы IX республиканской конференции по переливанию крови. — Минск, 1964.
9. Петров Р. В., Зарецкая Ю. М. // Радиационная иммунология и трансплантация. — М., Атомиздат, 1970.
10. Рутберг Р. А., Маллер А. С., Ярустовская Л. Э. и др. // В кн.: Материалы симпозиума по эффективности трансплантации костного мозга в клинике, актуальным вопросам гематологии и трансфузиологии. — Ташкент, 1973.
11. Рутберг Р. А., Маллер А. С., Ярустовская Л. Э. и др. // Пробл. гематол. — 1980. — № 11. — С. 56—58.
12. Сведенцов Е. П., Костяев А. А. // В кн.: Гравитационная хирургия крови. Тез. Всесоюз. конф. — М., 1983.
13. Сведенцов Е. П., Костяев А. А., Рязов Н. В. и др. // В кн.: Реконструктивная хирургия желчных путей. Тез. докл. к Пленуму правления ВНМОХ. — Киров, 1981.
14. Сведенцов Е. П., Костяев А. А., Рязов Н. В. // Гематол. и трансфузиол. — 1986. — № 5. — С. 46—49.
15. Тимакова Л. А. // Биологическая полноценность миелокариоцитов, длительно хранившихся при ультранизких температурах. — Автореф. канд. дисс. — М., 1984.
16. Ушакова Е. А., Монахенко И. В., Бурмистрова Е. В. // В кн.: Диагностика и лечение заболеваний системы крови на современном этапе. Сб. науч. трудов. — Л., 1984.
17. Файнштейн Ф. Э., Любимова Л. С. // Гематол. и трансфузиол. — 1984. — № 4. — С. 3—9.
18. Blume K. G. // Blut. — 1980. — Bd. 41. S. 405—410.
19. Deeg H. J., Storb R., Thomas E. D. // Brit. J. Haematol. — 1984. — Vol. 57. — P. 185—208.
20. Dicke K. A., Spitzer G. // Clin. Haemat. — 1986. — Vol. 15. — P. 85—103.
21. Körbling M., Hunstein W. // Тер. арх. — 1986. — № 9. — С. 23—29.
22. Kurihara K., Hashimoto N., Uno G., Yoshikawa S. // J. Kyushu hematology. Soc. — 1984. — Vol. 32. — P. 37—46.
23. Linch D. C., Burnett A. K. // Clin. Haemat. — 1986. — Vol. 15. — P. 167—186.
24. Linch D. C., Goldstone A. H. // Brit. J. Haematol. — 1984. — Vol. 58. — P. 1—7.
25. Masotti A., Bacarani M. // Haematologica. — 1985. — Vol. 70. — P. 536—544.
26. O'Reilly R. J. // Blood. — 1983. — Vol. 62. — P. 941—945.
27. Schmeiser Th. // Blut. — 1984. — Bd. 48. — S. 53—55.
28. Schmitz N., Gassman W., Löffler H. // Тер. арх. — 1986. — № 9. — С. 18—23.
29. Schwartz R., Misra D., Dameshek W. // Blood. — 1960. — Vol. 15. — P. 137—145.
30. Singer C. B. J., Goldstone A. H. // Clin. Haematol. — 1986. — Vol. 15. — P. 105—115.
31. Thomas E. D. // Acta Haematol. Jap. — 1977. — Vol. 40. — P. 861—872.
32. Thomas E. D. // Тер. арх. — 1983. — № 8. — С. 15—19.
33. Thomas E. D., Storb R. // Blood. — 1970. — Vol. 36. — P. 507—517.
34. Thomas E. D., Storb R. // Гематол. и трансфузиол. — 1984. — № 4. — С. 38—44.
35. Wernet P., Lohrmann H. P. // Blut. — 1980. — Bd. 40. — S. 285—292.

Поступила 21.01.87.