



УДК 005.218+615.036: [616.15-006-089.843: 614.212](476)

Минаковская Н.В.¹, Марейко Ю.Е.¹, Кирсанова Н.П.¹, Прудников Д.В.¹, Алексейчик А.В.¹, Гущина Л.М.¹,
Исаикина Я.И.¹, Качан Г.Л.², Алейникова О.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Minakovskaya N.¹, Mareika Yu.¹, Prudnikau D.¹, Kirsanova N.¹, Alexeichik A.¹, Hushchyna L.¹, Kachan G.², Isaikina Ya.¹, Kachan G.², Aleinikova O.¹

¹ Belarusian research center for pediatric oncology, hematology and immunology, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь

Hematopoietic stem cell transplantation in children and youngadults in the Republic of Belarus

Резюме

В статье представлены результаты 729 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), выполненных 679 пациентам с широким спектром нозологических заболеваний, в том числе аллогенных – 321, аутологичных – 408. Аллогенная ТГСК является эффективным методом лечения гемобластозов, были улучшены результаты лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ): общая выживаемость (OS) повысилась с 43% до 81%, и миелобластного лейкоза (ОМЛ): OS с 62% до 78% за последние пять лет. При первичных иммунодефицитах OS составила 79%. OS пациентов с приобретенной апластической анемии (ПАА) после родственной ТГСК – 91%, при неродственной – 63%. В практику внедрены новые технологии: трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для профилактики, лечения острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и улучшения восстановления гемопоэза, инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) для контроля донорского химеризма и рецидива заболевания.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, донор, лейкоз, первичные иммунодефициты, апластическая анемия, химеризм, мезенхимальные стволовые клетки, инфузия донорских лимфоцитов.

Abstract

In this article we present results of 729 hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) including allogeneic – 321, autologous – 408 performed to 679 patients with a broad spectrum of diseases. Allogeneic HSCT is an effective method of treatment of hematological malignancies. Over the past five years the results of treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and myeloid leukemia (AML) have been significantly improved. Overall survival (OS) increased from 43% to 81% for ALL and from 62% to 78% for AML. Survival rate for patients with primary immunodeficiencies was 79%. OS for patients with acquired aplastic anemia (SAA) after related and unrelated HSCT were 91% and

63% respectively. New technologies were introduced in practice: transplantation of mesenchymal stem cells (MSCs) for the prevention, treatment of acute reaction "graft-versus-host" disease (GVHD) and improving hematopoietic recovery; the infusion of donor lymphocytes (DLI) for the control of the donor chimerism and relapse of disease.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, donor, leukemia, primary immunodeficiencies, aplastic anemia, chimerism mesenchymal stem cells, infusion of donor lymphocytes.

■ ВВЕДЕНИЕ

Первое сообщение об успешной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) появилось более 50 лет назад. После длительной экспериментальной фазы ТГСК стала стандартной процедурой для многих пациентов с незлокачественными и злокачественными заболеваниями гемопоэтической системы в течение последних 20 лет. На современном этапе развития медицины в лечении многих онкогематологических заболеваний требуется обязательное проведение ТГСК.

На сегодняшний день ТГСК применяется для лечения длинного перечня заболеваний с широким спектром результатов в зависимости от нозологической группы, типа трансплантации и стадии заболевания [1–21]. Для некоторых нозологий ТГСК зарекомендовала себя как наиболее эффективная терапия (злокачественные заболевания крови и лимфатической системы, тяжелая аплазическая анемия), тогда как для других она является единственным методом излечения (талассемия, первичный иммунодефицит) [33–35]. Для некоторых заболеваний необходимы дальнейшие исследования для определения роли ТГСК в их терапии.

К настоящему времени в мире выполнено более 1,5 миллионов трансплантаций, ежегодно проводится 55–60 тысяч ТГСК. Благодаря этому выживаемость реципиентов ТГСК достигла 50–70% при злокачественных заболеваниях и 80–95% при незлокачественных. Тем не менее метод ТГСК остается дорогостоящей процедурой, ассоциированной с высоким риском осложнений и смерти.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщить опыт работы (с 01.06.1998 по 31.12.2016 г.) отделения трансплантации Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии и определить эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при различных заболеваниях у пациентов детского и подросткового возраста, а также молодых взрослых (до 30 лет) в Республике Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь (далее – Центр) открылся в октябре 1997 г. при

поддержке и сотрудничестве, а также австрийской стороны. В структуре Центра было организовано отделение трансплантации костного мозга, оснащенное 6 ложами. ТГСК была выполнена 01.06.1998. В 2000 г. острого лимфобластного лейкоза было 8 коеч. Такая коечная требность в ТГСК у детей, по состоянию на 2016 г., в Республике Беларусь на 100%.

В соответствии с международными клиническими исследованиями, как экспериментальные, так и аллогенные трансплантации: острый миелоидный лейкоз (ОЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), миелодиспластические синдромы (МПС); врожденные аплазические анемии (ПАА), талассемия (ПИД), лимфома Ходжкина (ЛХ), миелома, опухоли нервной системы (ЦНС), саркома, фиброзная дистрофия, тератома, рак.

Для выбора оптимальных методов лечения и улучшения прогноза и является обязательным (молекулярно-генетическое) исследование с белорусским и международным уровнем. Возможность поиска HLA-совместимости и неродственных аллогенных трансплантаций, а также совместимого аллогенного неродственного ТГСК от доноров из Европы, Израиля и Японии.

За период с 1998 по 2016 г. в Центре выполнено 729 трансплантаций постоянно наращивающимися темпами. В тесном сотрудничестве со всеми областными онкологическими центрами и городскими онкологическими клиниками было выполнено 679 пациентам. Из них 17 пациентов получили повторную трансплантацию из-за рецидива заболевания или отторжение ТГСК в связи с отторжением аллогенной ТГСК. В 34,6% случаев (111 ТГСК) донором был родной брат, в 54,2% (174 ТГСК) – родной сиблинг, в 10,2% (36 ТГСК) – гаплоидентичные родственники, в 1% (4 ТГСК) – родственных ТГСК (20 пациентов), в 10% (36 ТГСК) – повторные ТГСК в рецидиве.

Для ТГСК использовались различные источники гемопоэтических стволовых клеток (ГСК): костный мозг, периферическая кровь – в 122 случаях. В случае трансплантации от родственников



поддержке и сотрудничестве белорусского и австрийского правительства, а также австрийской гуманитарной организации Hilfswerk. В структуре Центра было организовано отделение трансплантации костного мозга, оснащенное 6 ламинарными боксами. Первая аллогенная ТГСК была выполнена 01.06.1998 г. пациенту с очень ранним рецидивом острого лимфобластного лейкоза. В связи с увеличившимися потребностями и расширением показаний к ТГСК в 2008 г. отделение было расширено до 8 коек. Такая коечная мощность отделения обеспечила потребность в ТГСК у детей, подростков и молодых взрослых в Республике Беларусь на 100%.

В соответствии с международными стандартами и современными клиническими исследованиями в Центре проводятся ТГСК (как аутологичные, так и аллогенные) для лечения широкого спектра заболеваний: острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), неходжкинские лимфомы (НХЛ), миелодиспластический/миелопролиферативный синдром (МДС/МПС), врожденные апластические анемии (ВАА), приобретенные апластические анемии (ПАА), талассемия, первичные иммунодефициты (ПИД), лимфома Ходжкина (ЛХ), нейробластома, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), саркома Юинга, герминогенные опухоли, нефроластома, тератома, рабдомиосаркома.

Для выбора оптимального донора, профилактики иммунологических осложнений и улучшения результатов лечения внедрено в практику и является обязательным HLA-тиปирование высокого разрешения (молекулярно-генетическое) доноров и реципиентов. Работа в сотрудничестве с белорусским и международными банками доноров дает возможность поиска HLA-совместимых неродственных доноров и выполнения неродственных аллогенных ТГСК. Вероятность нахождения совместимого аллогенного неродственного донора составляет 76%, что соответствует международной практике. Выполнено 174 аллогенных неродственных ТГСК от доноров из Германии, Польши, России, Беларуси, Израиля и Японии.

За период с 1998 по 2016 г. работы коллектив отделения трансплантации постоянно наращивал свою трансплантационную активность. В тесном сотрудничестве со всеми подразделениями Центра выполнено 729 ТГСК 679 пациентам. Из них 321 – аллогенная ТГСК 302 пациентам (17 пациентов получили повторную трансплантацию по поводу рецидива заболевания или отторжения трансплантата, 1 пациент – 3 аллогенные ТГСК в связи с отторжением трансплантата). Среди 302 реципиентов аллогенной ТГСК 174 (57,6%) – мальчики и 128 (42,4%) – девочки. В 34,6% случаев (111 ТГСК) донорами являлись родственные совместимые сиблинги, в 54,2% (174 ТГСК) – неродственные доноры, в 11,2% (36 ТГСК) – гаплоидентичные родители. 377 пациентам выполнено 408 аутологичных ТГСК (20 пациентов получили tandemные ТГСК, 1 – тройную и 10 – повторные ТГСК в рецидиве заболевания).

Для ТГСК использовались все известные источники гемопоэтических стволовых клеток (ГСК): КМ – в 177 аллогенных ТГСК (55,2%), периферическая кровь – в 122 (38,1%), пуповинная кровь – в 12 (3,7%). В случае трансплантации от HLA-несовместимого неродственного или

гаплоидентичного донора использовался манипулированный трансплантат: CD34+ позитивная селекция ($n=19$), CD3+/CD19+ деплекция ($n=8$), а с мая 2013 г. – TCR $\alpha\beta$ /CD19 деплекция лимфоцитов ($n=21$).

С апреля 2000 г. Центр является постоянным членом EBMT (CIC 591) и участником программы ProMiSe EBMT.

С 1.07.2003 г. после выполнения первой трансплантации МСК (ко-трансплантация с ГСК) пациенту с аутологичной ТГСК по поводу ЛГМ эта процедура стала активно внедряться в практику. Проведены котрансплантации аутологичных ГСК и МСК у 7 пациентов, а также 15 котрансплантаций аллогенных ГСК и МСК с целью улучшения приживления трансплантата и профилактики посттрансплантационных осложнений. 33 пациента получили трансплантацию МСК (однократную или повторную) для лечения стероид-резистентной формы острой РТПХ. У 24 пациентов была проведена трансплантация МСК для профилактики и лечения острой РТПХ.

С 2011 г. активно исследуется посттрансплантационный химеризм различными методами, в том числе молекулярно-генетическими. С 2015 г. определяется линейно-специфический химеризм.

Для выявления приживления, отторжения трансплантата, выделения группы риска рецидива и его диагностики в Центре используется разработанный и внедренный комплексный протокол мониторинга, включающий морфологические исследования, контроль химеризма и минимальной остаточной болезни (МОБ). Для коррекции выявленных нарушений используется клеточная терапия (трансфузии донорских лимфоцитов, трансплантация МСК), чему способствовало открытие лаборатории клеточных биотехнологий и цитотерапии в 2011 г.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ТГСК при ОЛЛ и ОМЛ. С 1998 по 2016 г. аллогенная ТГСК (аллотГСК) проведена 98 пациентам с ОЛЛ (приживление зафиксировано у 92 пациентов – 93,9%) и 60 пациентам с ОМЛ (приживление зафиксировано у 59 пациентов – 98,3%). У шести пациентов с ОЛЛ (6,1%) трансплантация выполнена после предварительной манипуляции с трансплантатом (селекция или деплекция). Общая и бессобытийная выживаемость для пациентов с ОЛЛ за весь период наблюдения составила $55,1\pm6,0\%$ и $51,4\pm5,9\%$ соответственно. Кумулятивная частота рецидива (CIR) после проведения аллотГСК пациентам с ОЛЛ составила $23,8\pm4,7\%$, смертность, связанная с ТГСК (NRM), – $24,8\pm5,2\%$ (рис. 1А).

У пациентов с ОМЛ 10 трансплантаций (16,9%) проведено с предварительной обработкой трансплантата (селекция или деплекция). Общая и бессобытийная выживаемость за весь период наблюдения для пациентов с ОМЛ составила $58,3\pm7,2\%$ и $52,1\pm7,1\%$ соответственно. Кумулятивная частота рецидива после проведения аллотГСК среди пациентов с ОМЛ составила $22,4\pm6,0\%$, кумулятивная частота NRM – $25,4\pm6,1\%$ (рис. 1Б).

При оценке динамики показателей (период 1998–2010 гг. vs 2011–2016 гг.) в группе пациентов с ОЛЛ, которые получили неманипулированный трансплантат ($n=86$), установлено, что достоверно улучшились показатели выживаемости, смертности, связанной с ТГСК, а также частоты рецидивов (рис. 2). Общая и бессобытийная выживаемость в данной

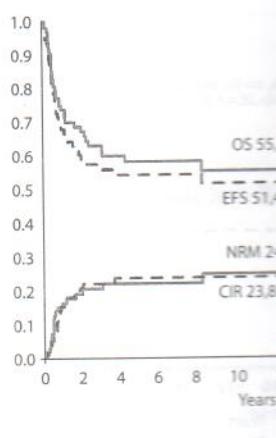


Рис. 1. Общая и бессобытийная выживаемость, связанные с ТГСК, для пациентов с ОЛЛ

группе значительно улучшилась: OS – $55,1\pm6,0\%$ vs $41,3\pm7,3\%$ ($p=0,04$), EFS – $51,4\pm5,9\%$ vs $37,1\pm7,3\%$ ($p=0,001$), NRM – $24,4\pm6,1\%$ vs $34,7\pm7,1\%$ в 1998–2010 гг. При этом частота рецидива определяется на уровне $23,8\pm5,2\%$.

Для группы пациентов с ОМЛ общая и бессобытийная выживаемость трансплантат (n=49), общая и бессобытийная выживаемость на прежнем уровне. При этом частота рецидива, связанная с ТГСК: $24,1\pm8,1\%$ vs $16,9\pm7,2\%$. Существует тенденция к увеличению частоты рецидива: с $13,8\pm6,5\%$ до $39,3\pm20,0\%$.

ТГСК при ПАА. Всего за весь период наблюдения 129 пациентов с ПАА получили трансплантацию, проведена у 31 пациента (24,4%), трансплантация проведена у 22 пациентов (17,1%), трансплантация проведена у 9 пациентов (29,0%). Для группировки пациентов по виду ТГСК представлены на рисунке 1Б.

ТГСК при ПИД. За период наблюдения (1998–2016 гг.) у 20 пациентов с различными формами ПИД (14 мальчиков, 6 девочек) проведена трансплантация (возраст от 3,5 месяцев до 22 лет). Пациенты были разделены на следующих видах ПИД: тяжелая форма – 10 пациентов, недостаточность (ТКИН) – 3 пациента, гипогонадизм – 3 пациента, гипогонадизм – 3 пациента, хроническая грануллематозная нейтропения – 2 пациента, синдром дефицита иммуноглобулина D (КИД) – 2 пациента, синдром дефицита иммуноглобулина A (КИА) – 2 пациента, синдром дефицита иммуноглобулина G (КИГ) – 1 пациент.

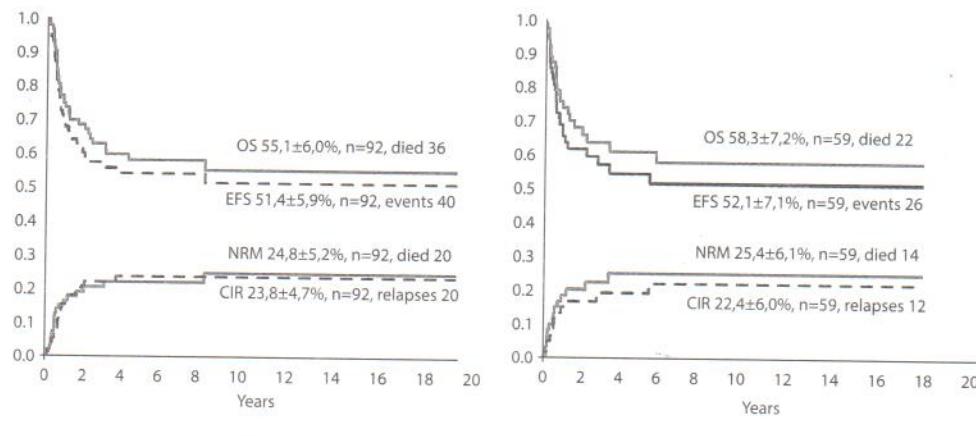


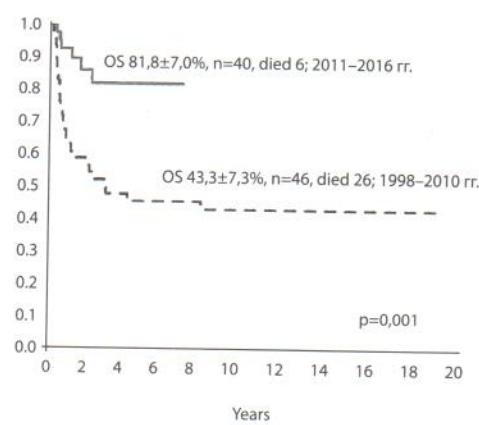
Рис. 1. Общая и бессобытийная выживаемость, кумулятивная частота рецидива и смертности, связанной с ТГСК, для пациентов с ОЛЛ (А) и ОМЛ (Б)

группе значительно улучшилась: $43.3\pm7.3\%$ vs $81.8\pm7.0\%$ ($p=0.001$) и $41.3\pm7.3\%$ vs $77.1\pm7.3\%$ ($p=0.003$) соответственно. NRM снизилась с $34.7\pm7.1\%$ в 1998–2010 гг. до $6.4\pm4.6\%$ в 2011–2016 гг. ($p=0.002$). CIR определяется на уровне $23.9\pm6.4\%$ vs $16.5\pm6.3\%$.

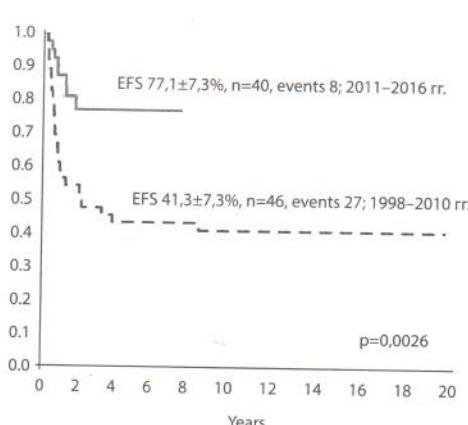
Для группы пациентов с ОМЛ, получивших неманипулированный трансплантат ($n=49$), общая и бессобытийная выживаемости остались на прежнем уровне. При этом снизился показатель смертности, связанной с ТГСК: $24.1\pm8.1\%$ vs $5.0\pm5.0\%$, однако одновременно отмечается тенденция к увеличению кумулятивной частоты рецидивов после ТГСК с $13.8\pm6.5\%$ до $39.3\pm20.0\%$ (рис. 3).

ТГСК при ПАА. Всего за период 1997–2016 гг. в Центре получали лечение 129 пациентов с ПАА. Медиана возраста составила 9,9 года. ТГСК проведена у 31 пациента (24,0%). Родственная совместимая аллоТГСК проведена у 22 пациентов (71,0%), неродственная аллоТГСК проведена у 9 пациентов (29,0%). Результаты трансплантации в зависимости от вида ТГСК представлены на рис. 4.

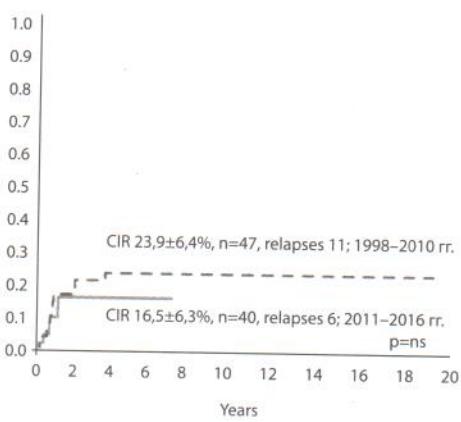
ТГСК при ПИД. За период 1997–2016 гг. в Центре выполнено 23 ТГСК у 20 пациентов с различными видами ПИД (у 3 пациентов проведено по 2 трансплантации). Соотношение мальчики/девочки составило 2,3:1 (14 мальчиков, 6 девочек). Возраст пациентов на момент трансплантации – от 3,5 месяцев до 22,2 года (медиана 2,3 года). ТГСК проведена при следующих видах ПИД: тяжелая комбинированная иммунологическая недостаточность (ТКИН) – 4 пациента (20,0%), синдром Вискотта – Олдричика – 3 пациента (15,0%), синдром Ниймегена – 3 пациента (15,0%), хроническая гранулематозная болезнь – 2 пациента (10,0%), врожденная нейтропения – 2 пациента (10,0%), комбинированный иммунодефицит (КИД) – 2 пациента (10,0%), по одному пациенту с Оменн-синдромом, синдромом дефицита адгезии лейкоцитов, дефицитом МНС



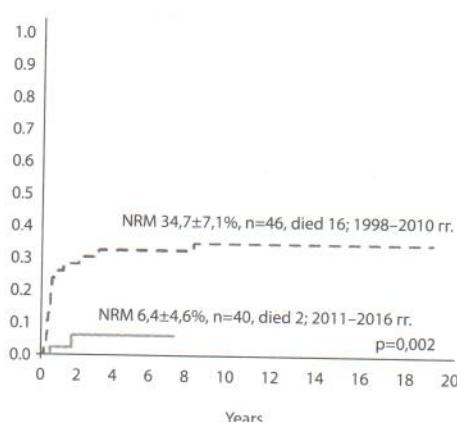
A



Б



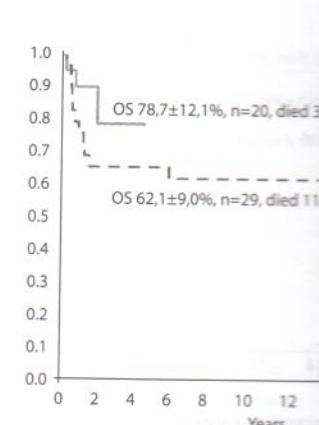
В



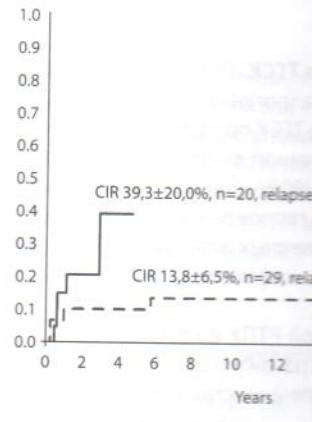
Г

Рис. 2. Общая (А), бессобытийная (Б) выживаемость, кумулятивная частота рецидива (В) и смертности, связанной с ТГСК, (Г) для пациентов с ОЛЛ, получивших неманипулированный трансплантат, в зависимости от периода наблюдения

II класса, GATA 2 дефицитом (по 5,0%). Общая выживаемость для этих пациентов составила $78 \pm 9\%$ (рис. 5). Источником ГСК у пациентов служили: периферические стволовые клетки (PBSC) в 5 случаях (25,0%), костный мозг (BM) – в 9 случаях (45,0%), пуповинная кровь (CB) – в 6 случаях (30,0%). Общая выживаемость пациентов с ПИД в зависимости от источника ГСК представлена на рис. 6А. При проведении трансплантации от родственного донора общая выживаемость составила 100%, от неродственного – $62 \pm 15\%$ (рис. 6Б). Умерло 4 пациента: в двух случаях от генерализованной грибково-бактериальной инфекции на фоне аутовосстановления, в двух случаях от грибковой инфекции на фоне



А



В

Рис. 3. Общая (А), бессобытийная и смертность, связанной с ТГСК, трансплантат, в зависимости от

отторжения и недостаточности: ходятся 12 пациентов (60,0%), новый химеризм (15,0%), аутовосстановление (15,0%).

ТГСК при рецидиве аналитического (АККЛ). В течение периода 1998–2016 гг. с рецидивами АККЛ (7 аллогенных) получившие ТГСК в терапии рецидива пациентов после ТГСК составили 100%. Полученные международным результатом

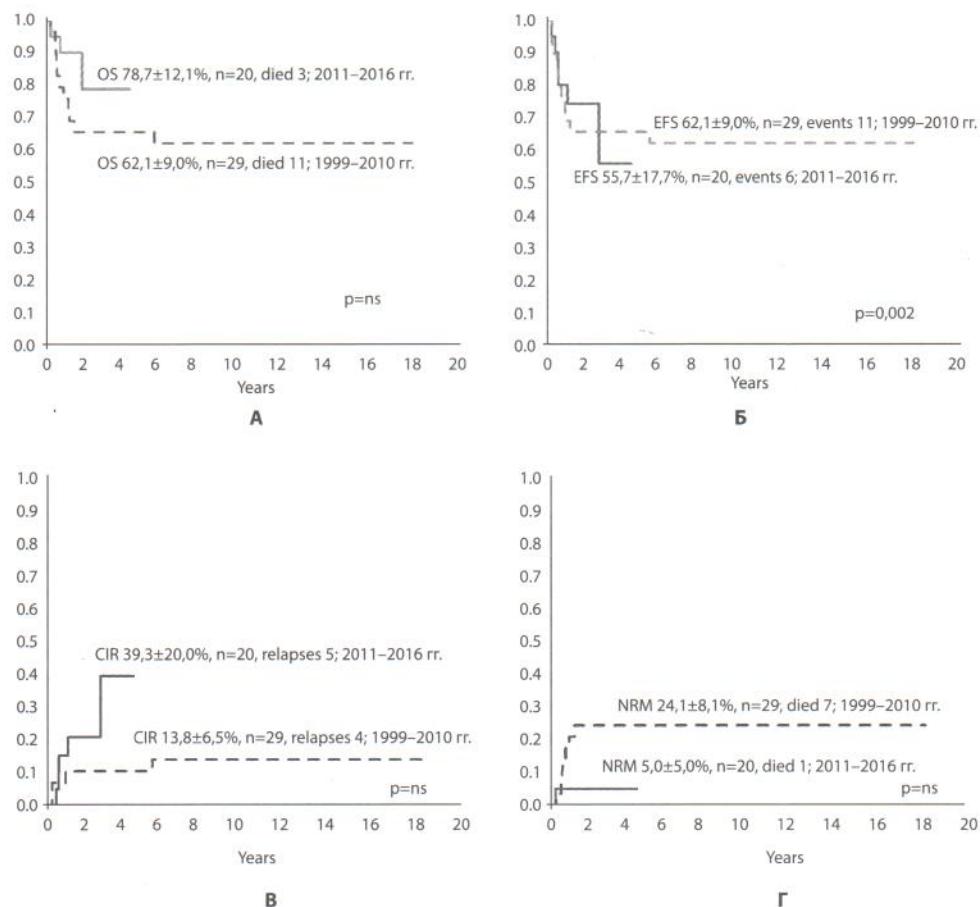


Рис. 3. Общая (А), бессобытийная (Б) выживаемость, кумулятивная частота рецидива (В) и смертности, связанной с ТГСК, (Г) для пациентов с ОМЛ, получивших неманипулированный трансплантат, в зависимости от периода наблюдения

отторжения и недостаточности трансплантата. В полной ремиссии находятся 12 пациентов (60%), у троих пациентов отмечается смешанный химеризм (15,0%), аутовосстановление зарегистрировано у 1 пациента (15,0%).

ТГСК при рецидиве анапластической крупноклеточной лимфоме (АККЛ). В течение периода 1998–2016 гг. выполнено 10 ТГСК пациентам с рецидивами АККЛ (7 аллогенных и 3 аутологичных). Все пациенты, не получившие ТГСК в терапии рецидива, погибли. Общая выживаемость пациентов после ТГСК составила 68% ($p=0,006$), в том числе после аллогенной ТГСК – 86%. Полученные данные соответствуют современным международным результатам терапии АККЛ [28].

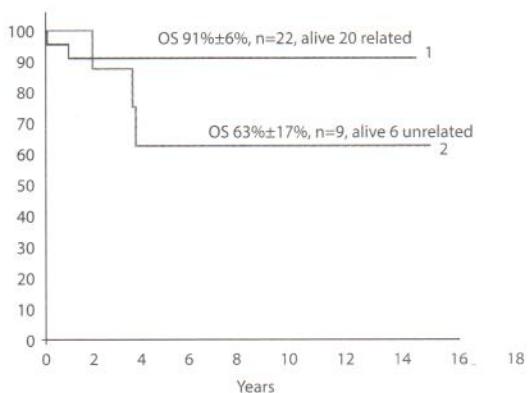


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с приобретенной апластической анемией 1997–2016 гг.
в зависимости от вида аллотГСК

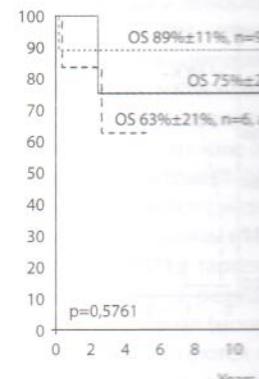


Рис. 6. Общая выживаемость

Структура причин смертности после ТГСК. Летальность после аутологичных ТГСК составила 36,0%, после аллогенных ТГСК – 34,6%. Основные причины смерти пациентов после ТГСК представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, основной причиной смерти при аутологичной ТГСК явились рецидивы заболевания (90%), при родственной аллогенной ТГСК – также рецидивы (50%), при гаплоидентичной – инфекционные осложнения (59%). После неродственных аллогенных ТГСК причинами смерти служили рецидивы (23%), инфекции (26%), РТПХ (20%) в равной доле.

Острая РТПХ. Частота развития острой РТПХ во всей группе аллогенной ТГСК составила 55% с диапазоном развития от +5 до +98 дня после ТГСК (медиана +20 день). Причем в большинстве случаев развития

РТПХ (74,2%) наблюдалась 9,2% – IV степень. Факторы РТПХ III–IV степени, предста-

таким образом, HLA-некомплементарность, возраст донора старше 30 лет, трансплантате более $5,0 \times 10^8$ ядроцитов, угрожающей формы острой

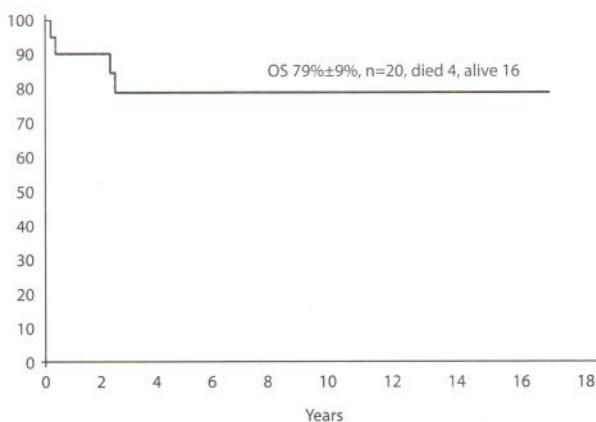


Рис. 5. Общая выживаемость после ТГСК пациентов с ПИД

Таблица 1
Структура летальности пациентов

Вид ТГСК	АутоТГСК n=147
Причины смерти	
Рецидив	132 (90%)
Инфекции	11 (8%)
РТПХ	–
Токсичность	4 (2%)
Неприживление трансплантата	–
Другие	–

Таблица 2
Факторы риска развития тяжелой РТПХ

Показатели	Оdds Ratio (95% CI)
HLA-некомплементарность	12,0 (2,0–72,0)
Возраст донора (старше 30 лет)	10,0 (1,0–100,0)
Количество ядроцитов (более 5,0 × 10 ⁸ /кг) в трансплантате	10,0 (1,0–100,0)

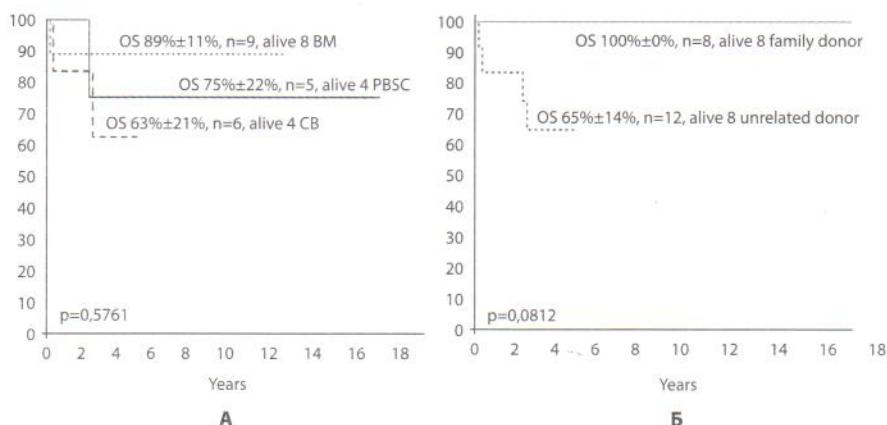


Рис. 6. Общая выживаемость в зависимости от источника стволовых клеток (А) и типа ТГСК (Б)

РТПХ (74,2%) наблюдалась реакция I-II степени, в 16,7% – III степени, в 9,2% – IV степени. Факторы, повлиявшие на развитие тяжелой острой РТПХ III–IV степени, представлены в табл. 2.

Таким образом, HLA-несовместимость пары донор/реципиент, возраст донора старше 30 лет, количество ядросодержащих клеток в трансплантате более $5,0 \times 10^8/\text{кг}$ оказывают влияние на развитие жизнегрозящей формы острой РТПХ [26, 27].

Таблица 1
Структура летальности пациентов после ТГСК

Вид ТГСК	АвтоТГСК, n=147	АллоТГСК, n=111		
		Родственные, n=35	Неродственные, n=64	Гаплоидентичные, n=12
Рецидив	132 (90%)	18 (50%)	15 (23%)	2 (17%)
Инфекции	11 (8%)	7 (20%)	16 (26%)	7 (59%)
РТПХ	–	8 (22%)	13 (20%)	1 (8%)
Токсичность	4 (2%)	1 (4%)	10 (15%)	–
Неприживление трансплантата	–	–	7 (11%) 1 (8%)	–
Другие	–	1 (4%)	3 (5%)	1 (8%)

Таблица 2
Факторы риска развития тяжелой острой РТПХ III–IV степени

Показатели	Отсутствие фактора риска (%)	Наличие фактора риска (%)	Достоверность (p)
HLA-несовместимость	18,7	47,82	0,0099
Возраст донора (старше 30 лет)	19,69	36,697	0,0053
Количество ядросодержащих клеток (более $5,0 \times 10^8/\text{кг}$) в трансплантате	16,36	34,69	0,0113

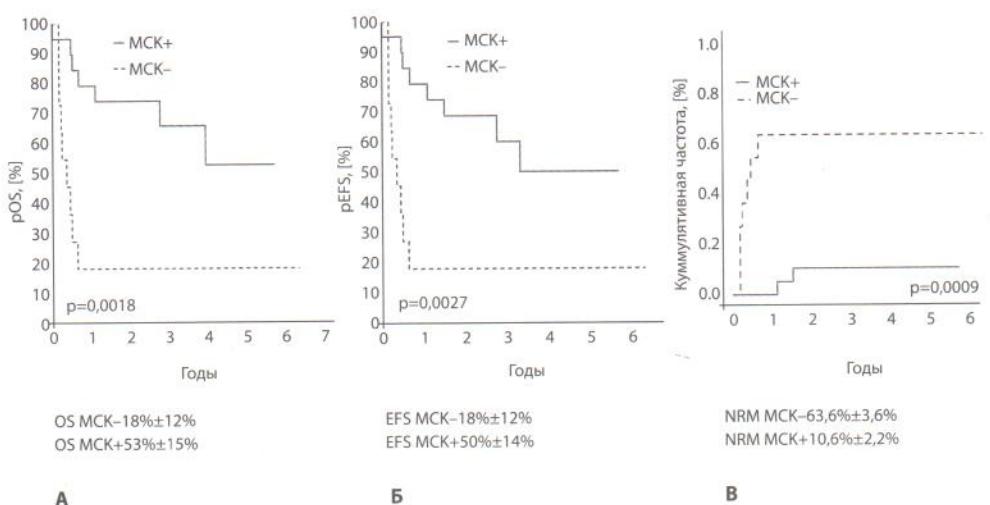


Рис. 7. Общая выживаемость (А), бессобытийная (Б) выживаемость пациентов и кумулятивная частота смерти (В) в зависимости от использования трансплантации МСК

Применение с 2006 г. трансплантации МСК для лечения острой стеноидрезистентной формы РТПХ привело к улучшению ответа на терапию. Улучшились общая 53% vs 18% ($p=0,0018$) и бессобытийная выживаемость 50% vs 18% ($p=0,0027$) соответственно. NRM от РТПХ у пациентов после трансплантации МСК снизилась с 63,6% до 10,6% ($p=0,0009$) (рис. 7).

Котрансплантация ГСК и МСК показала достоверно более быстрое восстановление лейкоцитов более 1000/мкл на 16,5 (12–30) vs 24 (15–38) сутки и нейтрофилов более 500/мкл на 19 (12–30) vs 25 (16–40) сутки ($p<0,05$) после ТГСК, а также снижение частоты развития острой РТПХ II–IV степени (20% vs 58,3% ($p=0,03$)) в сравнении с группой без МСК [39].

Для контроля функционирования трансплантата и развития рецидива с 2011 г. исследуется значение посттрансплантационного химеризма и МОБ. Выявлено, что уровень химеризма (на день +30 после ТГСК) коррелирует с вероятностью развития рецидива заболевания у пациентов с гемобластозами [40]. Так, величина донорского химеризма на +30 день (более 99,5%) ассоциирована со снижением частоты рецидивов до 7,7% vs 70% (при химеризме менее 99,5%) ($p=0,00005$). Своевременная диагностика и коррекция лечения при смешанном химеризме позволяют уменьшить количество рецидивов после трансплантации [40].

С 01.01.2007 г. начато программное лечение с использованием инфузий донорских лимфоцитов (ИДЛ). 14 пациентам выполнено 15 курсов ИДЛ (от 1 до 10 процедур на курс) с эскалацией доз от $2,5 \times 10^4/\text{кг}$ до $5 \times 10^7/\text{кг}$ в зависимости от типа трансплантации. 11 курсов было проведено по поводу положительной МОБ и смешанного химеризма. После 6 (54,5%) случаев использований ИДЛ получен полный ответ – достигнута

полная ремиссия и донорский ответ, в 3 (27,3%) – отвращение. Два пациента получили неполного химеризма, у них наблюдалась клеточная терапия ответом у одного из них. ИДЛ развилась острая (III–IV) – результаты согласуются с ме-

Учитывая проблемы и активно внедряется таргетированное функционирования (с редукцией иммуносупрессивной (монотерапии, оптимизируются риск инфекционных осложнений методика экстракорпоральной острой и особенно хронической кругом специалистов поздних посттрансплантаций.

Отделение трансплантательской работе Центра. В сфере научных интересов – изучение свойств трансплантации манипулированных ГСК и РТПХ путем определения механизма иммунологического действия Т-наивных и Т-памяти, устойчивых киллеров (НК), МОБ для определения линейно-специфического периода и исхода результаты применения которых клинические исследования, в том числе в комбинированной трансплантации, РТПХ, инфузии ИДЛ после аллогенной ТГСК [20].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты общей и бессобытийной выживаемости, а также показателей химеризма и МОБ являются единственным методом оценки качества оказания медицинской помощи в Республике Беларусь.

Успешная операция требует высококвалифицированной команды. Должно быть согласовано множество специальностей, стаж которых не менее 10 лет. Несмотря на то что в ежедневном уходе за пациентом включаются различные процедуры, но также и длительный период госпитализации.



полная ремиссия и донорский химеризм, в 2 (18,3%) – отмечен временный ответ, в 3 (27,3%) – ответа не получено, развился рецидив заболевания. Два пациента получили курсы ИДЛ для иммунокоррекции смешанного химеризма, у них наблюдался полный ответ. Двум пациентам проведена клеточная терапия по поводу вирусных инфекций с хорошим ответом у одного из них. У 5 (35,7%) пациентов после использования ИДЛ развилась острая (II–IV степени) и/или хроническая РТПХ. Наши результаты согласуются с международными данными [29–40].

Учитывая проблемы и мировые достижения в терапии заболеваний, активно внедряется таргетная терапия, современные протоколы кондиционирования (с редуцированной и минимальной токсичностью), иммуносупрессивная (моноклональные антитела) и сопроводительная терапии, оптимизируются подходы к контролю, профилактике и лечению инфекционных осложнений. Внедрена и широко используется методика экстракорпорального фотофереза для лечения пациентов с острой и особенно хронической формой РТПХ. Осуществляется качественное и всестороннее диспансерное наблюдение совместно с широким кругом специалистов для своевременного выявления и коррекции поздних посттрансплантационных нарушений.

Отделение трансплантации активно участвует в научно-исследовательской работе Центра. Учитывая имеющиеся актуальные проблемы, сферой научных интересов отделения являются: расширенное изучение свойств трансплантата, исследование особенностей использования манипулированных ГСК, ранняя диагностика и мониторинг острой РТПХ путем определения иммунологического восстановления, формирования иммунологической толерантности (T-регуляторных клеток, T-наивных и T-памяти, уровня цитокинов), изучение влияния натулярных киллеров (НК), МОБ до и после ТГСК, уровня химеризма, в том числе линейно-специфического, микробиоты на течение посттрансплантационного периода и исход ТГСК [37, 38, 40]. Учитывая положительные результаты применения клеточной терапии (МСК, ИДЛ, НК), продолжаются клинические исследования и разрабатываются новые стратегии, в том числе в комбинированной профилактике и лечении отторжения трансплантата, РТПХ, инфекционных осложнений и терапии рецидивов после аллогенной ТГСК [26, 27, 40].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты общей и безрецидивной выживаемости пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями, для которых ТГСК является зачастую единственным методом излечения, сопоставимы с аналогичными показателями ведущих зарубежных клиник, что свидетельствует о росте уровня оказания высокотехнологичной медицинской помощи в Республике Беларусь.

Успешная операция ТГСК – это всегда работа междисциплинарной команды. Должно быть сотрудничество банков доноров, врачей многих специальностей, специального технического персонала и особенно медицинских сестер. Медсестры имеют решающее значение не только в ежедневном уходе за пациентами, выполнении сложных протокольных процедур, но также несут бремя эмоциональной поддержки весь период госпитализации пациентов. Они являются наиболее доступным

источником информации для пациентов и их семей днем и ночью. Без сильной сестринской команды весь успех ТГСК поставлен под угрозу.

Пациенты, которые приходят для ТГСК, с мужеством переносят недели, а иногда и месяцы тяжелого лечения в надежде на излечение от фатальных заболеваний. Мы уважаем достоинство и индивидуальность каждого пациента. Предоставляем полную информацию для обоснованного решения и включаем пациентов и их семьи в процесс принятия решений. Наибольшая награда для всех, вносящих вклад в успех ТГСК, – видеть, как пациенты выздоравливают и возвращаются в их личную, социальную и профессиональную жизнь, свободную от болезни и ее осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА

- Schrauder A., von Stackelberg A., Schrappe M. (2008) Allogeneic hematopoietic SCT in children with ALL: Current concepts of ongoing prospective SCT trials. *Bone Marrow Transplant.*, vol. 41, suppl. 2, pp. 71–74.
- Bader P., Kreyenberg H., Henze G. (2009) Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group. *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, pp. 377–384.
- McCune S., Jacobson P., Wiseman A., Militano O. (2015) Optimizing drug therapy in pediatric SCT: Focus on pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant.*, vol. 50, pp. 165–172.
- Bader P., Kreyenberg H., von Stackelberg A., Eckert C., Salzmann-Manrique E., Meisel R., Poetschger U., Stachel D., Schrappe M., Klingebiel T., Peters C. (2015) Monitoring of minimal residual disease after allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia allows for the identification of impending relapse results of the ALL-BFM-SCT 2003 trial. *Clin. Oncol.*, vol. 10, no 33, pp. 1275–84.
- Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A., Schrauder A., Bader P., Ebell W., Lang P., Sykora K., Klingebiel T. (2003) Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J. Clin. Oncol.*, vol. 10, no 33, pp. 1265–74.
- Eckert C., Henze G., Seeger K., Hagedorn N., Mann G., Panzer-Grümayer R., Peters C., Klingebiel T., Borkhardt A., Schrappe M. (2013) Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no 20, pp. 2736–2742.
- Pulsipher M., Wayne A., Schultz K. (2014) New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL. *Bone Marrow Transplant.*, vol. 49, no 10, pp. 1259–1265.
- Hasle H. (2014) A critical review of which children with acute myeloid leukaemia need stem cell procedures. *Br. J. Haematol.*, vol. 66, no 1, pp. 23–33.
- Niethammer D., Bader P., Handgretinger R., Klingebiel T. (2013) Stem cell transplantation. *Klin. Padiatr.*, vol. 225, supp. 11, pp. 94–98.
- Cortelazzo S., Ferreri A., Hoelzer D., Ponzoni M. (2017) Lymphoblastic lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 113, pp. 304–317.
- Mo D., Lv M., Huang J. (2014) Autologous stem cell transplantation for acute leukaemia: the role of MRD and MRD-directed interventions. *Therapeutic Advances in Acute Lymphoblastic Leukemia*.
- Bassan R., Maino E., Coiffier B. (2014) Biology, diagnosis, and treatment of lymphoblastic lymphoma. *Advances in Applying Lessons Learned From Pediatric Trials to Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia*, vol. 15, issue 1.
- Bonanomi S., Connor R. (2014) Pediatric AML using chemotherapy and bone marrow transplantation. *Arch. Dis. Child.*
- Kelly M., Horan J., Alonso A. (2014) Children with poor-risk cytogenetics receiving allogeneic donor transplantation. *Arch. Dis. Child.*
- Leung W., Pui C., Crowley JJ. (2014) Hematopoietic cell transplantation for very-high-risk leukemia. *Arch. Dis. Child.*
- Palma J., Salas L., Carreras E. (2014) Stem cell transplantation in high-risk leukemia. *Pediatrics*.
- Bitan M., He W., Zhang Y. (2014) Comparison of outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Arch. Dis. Child.*, no 10, pp. 1615–1620.
- Kaspers G., Zimmerman J. (2014) Allogeneic stem cell transplantation for myeloid leukemia: results from the BFM Study Group. *J. Clin. Oncol.*
- Batiwalla M., Hematti P. (2014) Stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cytotherapy*, vol. 11, no 1, pp. 1–10.
- Martin P. (2012) First- and second-line therapy for children with acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the International Society for Pediatric Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.*
- Le Blanc K. (2008) Mesenchymal stem cells:宿主 versus-host-disease: a promising approach for the treatment of hematological diseases. *Transplantation*, vol. 85, pp. 103–108.
- Ringden O. (2006) Mesenchymal stem cells in the treatment of hematological diseases. *Transplantation*, vol. 81, pp. 103–108.
- Minakowskaya N. (2014) [Allogeneic stem cell transplantation in children with hematopoietic disorders]. *Med. Panorama*, no 1, pp. 10–15. [In Russian] (Минаковская Н. [Аллогенное стволовое кроветворение у детей с гематопоietическими нарушениями]. *Мед. Панорама*, no 1, pp. 10–15.)
- Minakowskaya N. (2014) [Development of steroid-induced aplasia in children after allogeneic stem cell transplantation]. *Med. Panorama*, no 1, pp. 16–20. [In Russian] (Минаковская Н. [Развитие стероидной аплазии у детей после аллогенного стволового кроветворения]. *Мед. Панорама*, no 1, pp. 16–20.)
- Fukano R., Mori T. (2014) Stem cell transplantation for relapsed acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Transplantation*, vol. 97, pp. 103–108.



11. Mo D., Lv M., Huang J. (2017) Preventing relapse after haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia: the role of post-transplantation minimal residual disease (MRD) monitoring and MRD-directed intervention. *Br. J. Haematol.*, vol. 2, pp. 24–27.
12. Lamble A., Phelan R., Burke M. (2017) When Less Is Good, Is None Better? The Prognostic and Therapeutic Significance of Peri-Transplant Minimal Residual Disease Assessment in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Clin. Med.*, vol. 7, no 6, pp. 45–56.
13. Bassan R., Maino E., Cortelazzo S. (2016) Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. *Eur. J. Haematol.*, vol. 96, no 5, pp. 447–460.
14. Aldoss T., Marcucci G., Pullarkat V. (2016) Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Applying Lessons Learned in Children. *Oncology (Williston Park)*, vol. 15, no 30, pp. 1080–1091.
15. Allyson F., Mitchell S., Cairo S. (2017) The Evolution of Allogeneic Stem Cell Transplant for Children and Adolescents With Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, vol. 15, issue 1.
16. Bonanomi S., Connor P., Webb D., et al. (2014) Successful outcome of allo-SCT in high-risk pediatric AML using chemotherapy-only conditioning and posttransplant immunotherapy. *Bone Marrow Transplant.*, vol. 42, no 4, pp. 253–257.
17. Kelly M., Horan J., Alonzo T. (2014) Comparable survival for pediatric acute myeloid leukemia with poor-risk cytogenetics following chemotherapy, matched related donor, or unrelated donor transplantation. *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 61, no 2, pp. 269–275.
18. Leung W., Pui C., Coustan-Smith E. (2012) Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood*, vol. 12, no 3, pp. 468–472.
19. Palma J., Salas L., Carrión F. (2012) Haploidentical stem cell transplantation for children with high-risk leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 59, no 5, pp. 895–901.
20. Bitan M., He W., Zhang M. (2014) Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood*, vol. 123, no 10, pp. 1615–1620.
21. Kaspers G., Zimmermann M., Reinhardt D. (2013) Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no 5, pp. 599–607.
22. Batiwalla M., Hematti P. (2009) Mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Cytotherapy*, vol. 11, no 5, pp. 503–515.
23. Martin P. (2012) First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 18, no 8, pp. 1150–1163.
24. Le Blanc K. (2008) Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host-disease: a phase II study. *Lancet*, vol. 371, no 9624, pp. 1579–1586.
25. Ringden O. (2006) Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host-disease. *Transplantation*, vol. 81, no 10, pp. 1390–1397.
26. Minakovskaya N. (2014) Faktory, predraspologauschie k razvitiu osroi reakcii transplantat protiv hozayina u detei posle allogennoi transplantacii gemopoeticheskimi kletkami [The factors predisposing to the development of acute reaction graft versus host in children after allogeneic hematopoietic cell]. *Med. Panorama*, vol. 152, no 8, pp. 33–36.
27. Minakovskaya N. (2014) Faktory prognoza razvitiya steroidrezistentnoi formy ostroi RTPH u detei posle allogennoi transplantacii gemopoeticheskimi kletkami [Factors predicting the development of steroid-resistant forms of acute GVHD in children after allogeneic hematopoietic cell]. *Med. Panorama*, vol. 151, no 7, pp. 12–17.
28. Fukano R., Mori T., Kobayashi R., Mitsui T., Suzuki R. (2015) Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan. *British Journal of Haematology*, vol. 168, issue 4, pp. 557–563.

Белевцев М.В.¹, Углова Т.А.¹, Сакович И.С.¹, Кирсанова Н.П.¹
¹ Республиканский научно-исследовательский центр иммунологии, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-исследовательский центр человека, Гомель, Беларусь

Belevtsev M.¹, Uglova T.¹, Salivonchikova N.¹, Kirsanova N.¹, Aleinikova O.¹
¹ Belarusian Research Center for Immunology, Minsk, Belarus
² Republican Scientific and Practical Center for Human Research, Gomel, Belarus

Первичные иммунодефициты в Республике Беларусь

Primary immunodeficiencies in Belarus – yesterday, today, tomorrow

Резюме

В Республике Беларусь зарегистрировано 340 пациентов, из них у 25% имели первичные иммунодефициты (ПИД). У 55,9% пациентов диагностирован ПИД в раннем возрасте с ПИД у 32 (12,7%) до 1 года. У 15 (5,9%) пациентов диагностирована гранулематозная болезнь, у 19 (7,9%) – синдром Нидерштейна, у 15 (5,9%) – глобулинемия, у 15 (5,9%) – синдром Нимешера. У 12±8% пациентов диагностированы другие ПИД. ТГСК проведена у 20 пациентов, ТГСК составила 78±9%. При проведении ТГСК у 19 пациентов диагностированы первичные иммунодефициты. У 19 пациентов диагностированы первичные иммунодефициты.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, генетический анализ генов, дети, трансплантация

Abstract

In Belarus, the diagnosis of primary immunodeficiencies (PID) has been made in 340 patients, of whom 25% had primary immunodeficiencies. In 55.9% of patients, PID was diagnosed in early age, PID up to 1 year old. In 12.7% of patients, granulomatous disease was diagnosed, in 7.9% – Niedrester syndrome, in 5.9% – globulinemia, in 5.9% – Nijmegen syndrome. In 12±8% of patients, other PIDs were diagnosed. TGSK was performed in 20 patients, TGSK was 78±9%. During TGSK, primary immunodeficiencies were diagnosed in 19 patients. Primary immunodeficiencies were diagnosed in 19 patients.

«Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа», 2017, том 3, № 3

Поступила/Received: 03.08.2017
Контакты/Contacts: gemtrans@recipe.by